

No.4 エンドリン

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 及び EFSA 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
4	エンドリン	農薬・殺虫剤・ダニ駆除剤・線虫駆除剤

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（土壌中、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

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)
4	エンドリン	190. Endrin (AGP:1970/M/12/1)	エンドリン _JMPR_01
		Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to endrin as undesirable substance in animal feed	エンドリン _EFSA_01

2. 3 評価書の情報の整理

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 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) : 2 報

- エンドリン _JMPR_01
- エンドリン _EFSA_01

エンドリンの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 190. Endrin (AGP:1970/M/12/1))

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	ラット	0、2、6、12 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 初期の組織学検査ではどの動物にも悪性肝腫瘍は見つからなかった。 対照雄ラット1匹とエンドリン6 ppm投与雌ラットに2つの良性肝腫瘍(血管腫)が見つかった。 他の組織中の腫瘍発生率も対照動物と実験動物間で有意差はなかった。 	5	5
生殖毒性	鶏卵	0.5、5mg/卵	孵化率は、0.5mg 注入で 40%、5mg 注射で 20%。	5	5
生殖毒性	鶏卵	0.2、2.0mg/卵	卵黄に注射。7 日間培養した受精卵の孵化率は、0.2mg/卵で 40%、2.0mg/卵で 6.9%。	5	5
生殖毒性	ウズラ	飼料中濃度 1 ppm (冬の非繁殖期、および繁殖期に投与)	いずれの時期も、産卵しなかった。	5	6
生殖毒性	キジ	飼料中濃度 10 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 10 ppm 投与で産卵数が減少したが、2 ppm 以下では減少しなかった。 10 ppm では、2~6 週間までの生存数も著しく減少したが、より低用量投与では減少しなかった。 	5	6
生殖毒性	マウス	飼料中濃度 0、5 ppm (30 日間+ 90 日間)	<ul style="list-style-type: none"> エンドリン投与マウスと対照群マウスを無作為にペアにし、90 日間混餌投与を継続した。エンドリン投与群で 101 組のつがいができた。 エンドリン投与群では初回産児数は対照群に比べて有意に少なかった。初回産児の出産までの時間には 2 群間に有意差はなかった。 	6	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
生殖毒性	シロアシネズミ (deer mouse)	飼料中濃度 0、1、2、4、 7 ppm (48 時間の 絶食期間を 設けて断続 的に投与)	動物を-16℃の低温ストレスに暴露してと殺し、死亡時間を記録した。 <ul style="list-style-type: none"> 投与期間中の親動物の死亡率はエンドリン投与量に応じて増加した。 若齢動物は高齢動物に比べて感受性が高かった。 対照群とは異なり、全エンドリン投与群で絶食により死亡率が高くなり、死亡率上昇は用量が増加するほど顕著であった。 産児頻度と産児数は混餌投与の前と後で変化はなかった。しかしながら、離乳前の出生後死亡率は4または7 ppm のエンドリンを与えた投与群で上昇した。 エンドリンは低温ストレス中の雌の生存時間に有害であったが、雄では有害ではなかった。 	6	6
生殖毒性：三世代試験	ラット	飼料中濃度 0、0.1、1.0、 2.0 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 2.0 ppm 投与群のF3世代の産児数は対照群より有意に多かった。 死亡率は対照群で高く、0.1 ppm 投与群のF3a児、全エンドリン投与群のF3b児ではより高い生存率であった。 離乳児体重は、0.1 ppm のF3a児を除いて、対照群と同様であったが、このことは産児数が多かったことによると考えられた。 F3b 離乳児の検査により、内臓の比体重重量には差のないことが示された。 受精、妊娠、生存力及び授乳に関する指標には、エンドリンの影響はみられなかった。 	6	7
急性毒性	ラット、 成熟 (雌)		LD ₅₀ : 7mg/kg体重	7	8
急性毒性	ラット、 若齢 (雌)		LD ₅₀ : 17mg/kg体重	7	8
急性毒性	ラット、 成熟 (雌)		LD ₅₀ : 40~43mg/kg体重	7	8
急性毒性	ラット、 若齢 (雄)		LD ₅₀ : 29mg/kg体重	7	8
急性毒性	ウサギ (雌)		LD ₅₀ : 7~10mg/kg体重	7	8
急性毒性	モルモット		LD ₅₀ : 16~36mg/kg体重	7	8
急性毒性	サル		LD ₅₀ : 3mg/kg体重	7	8
急性毒性	サル		LD ₅₀ : 12mg/kg体重	7	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
急性毒性	雄ラット 約 100 匹		飼料組成による急性毒性の違いを検討。 <ul style="list-style-type: none"> • 通常飼料：LD₅₀=27mg/kg体重 • 蛋白質源としてカゼインのみを含む通常飼料：LD₅₀=17mg/kg体重 • 低蛋白質飼料：LD₅₀=7mg/kg体重 	7	8
亜急性毒性	ウズラ	飼料中濃度 0、0.5、1、5、 10、20、50 ppm	全試験群の生存ウズラは有害作用を受け 10ppm 以上を与えた中に 2 週間を超えて生存するものはなかった。食餌摂取量は異常に低かった。筋肉協調の欠陥、震え、乱れた外見、時折痙攣する硬直という症状があった。	7	9
亜急性毒性	ニワトリ 雛	飼料中濃度 0、1.5、3、6、 12ppm	<ul style="list-style-type: none"> • 3ppm 以下：影響なし • 6、12ppm：鶏は非常に興奮しやすく、対照と同じ体重増加が観察されず、12 週を超える生存率は、対照群で 100%なのに対し、6ppm で 85%、12ppm で 5%であった。 	7	9
亜急性毒性	キジ	飼料中濃度 5、20ppm (最小用量 は不明)	5 もしくは 20 ppm 飼料レベルを与えると 8 日を超える生存はなかった。試料摂取量は減少し、症状はウズラに見られたものと同じであった。	8	9
亜急性毒性	ラット	飼料中濃度 0、1、5、25、 50、100 ppm (16 週間)	<ul style="list-style-type: none"> • 最初の 2 週以内に 100 ppm 投与群は全て死亡。50 ppm 投与の 2 匹と 25 ppm 投与の 3 匹だけが生存。5 ppm 投与の雄 3 匹も死亡。 • 全ての投与群において、概ね濃度依存的に体重の減少が観察された。 • 最初の 3~8 週の投与期間中に血清アルカリ性フォスフォターゼの初期下降があり、次に全投与レベルにおいて増加があった。16 週の終わりに全試験群のフォスフォターゼレベルは対照を超え、25 及び 50 ppm 投与群で最高であった。 <p>※血清アルカリ性フォスフォターゼ増加はエンドリン 1 および 5 ppm 投与群では有意でないとの統計学者達は考えた。</p>	8	9
慢性毒性	イヌ	飼料中濃度 0、1~50ppm (投与期間 不明)	<ul style="list-style-type: none"> • 8 ppm 投与群 4 匹のうち 2 匹、5 ppm 投与群の 1 匹が死亡。 • 8 ppm 投与群で生存した 2 匹は、約 6 ヶ月間投与後、全体重に占める肝臓、腎臓、脳の各重量割合は増加。腎臓組織の変性があった。 • 4 ppm 投与群は、4 匹のうち 3 匹が生存。 • 1 ppm、3 ppm 投与群では、いずれのイヌにも症状はなかった。 	8	10

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	イヌ	飼料中濃度 0、1、3ppm (19ヶ月)	<ul style="list-style-type: none"> 3 ppm 投与群：全イヌで、体重に占める腎臓と心臓の各割合が増加。 1もしくは3 ppmの雌数匹にはわずかな腎尿細管空胞化が見られた。この変化は対照の雌にも見られた。 対照群、試験群両群の雄の腸は正常であった。 	8	10
慢性毒性	イヌ	飼料中濃度 ディルドリン 0、0.1、 0.5、1.0、2.0、 4.0 ppm (2年間)	<ul style="list-style-type: none"> 全群において、投与による死亡、体重増加、飼料摂取量の変化は見られなかった。 唯一の臨床異常である痙攣や痙攣の痕跡が4.0 ppmの雌1匹と雄2匹、2.0 ppmの雌1匹で見られた。 	8	10
慢性毒性	牛、羊	飼料中濃度 5ppm (112日間)	影響はなかった	9	11
慢性毒性 ／発がん性	マウス	飼料中濃度 0、0.3、3.0 ppm (5週齢から屠殺時期 あるいは寿命まで投 与)	<ul style="list-style-type: none"> エンドリンは生存率、体重、飼料摂取量に有害作用を及ぼさなかった。 0.3 ppm 投与の交雑系群中の雄2匹に重篤な白血病があった以外に血液の異常はなかった。 飼料中のエンドリンは雌雄どちらの腫瘍の総数にも影響しなかったが、交雑系の雌中の肝細胞がんは例外であり、3.0 ppm 投与群のマウス中では対照より有意に高かった。 雌雄どちらにも肝細胞がんの肺への転移は見られなかった。 	9	11
慢性毒性	ラット	飼料中濃度 0、1、5、25、 50、100 ppm (2年間)	<ul style="list-style-type: none"> 50 および 100 ppm 投与群は数週以内で死亡。25 ppm 投与群の雌は死亡率が高くなった。 25、50、100 ppm 投与群で死亡したラットには、脳、肝臓、腎臓、副腎に拡散した変性が見られた。 50、100 ppm 投与群の生存ラットには肝臓のみに変性の変化が見られ、0、1、5、25 ppm 投与群の生存ラットの腸は正常であった。 5 ppm では雄の肝臓の体重比が増加し雌では腎臓の体重比が増加した。 1 ppm 投与群では影響は見られなかった。 	9	12
結論			毒性作用を誘発しないレベル ラット：飼料中 1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日相当量 イヌ：飼料中 1 ppm、0.025 mg/体重/日相当量 ADI ヒト：0～0.0002 mg/kg 体重	11	15

AGP:1970/M/12/1

WHO/FOOD ADD/71.42

1970 EVALUATIONS OF SOME PESTICIDE RESIDUES IN FOOD

THE MONOGRAPHS

Issued jointly by FAO and WHO

The content of this document is the result of the deliberations of the Joint Meeting of the FAO Working Party of Experts and the WHO Expert Group on Pesticide Residues, which met in Rome, 9-16 November, 1970.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS

WORLD HEALTH ORGANIZATION

Rome, 1971

エンドリン (ENDRIN) (原文、2 ページ)

基本事項 (原文、2 ページ)

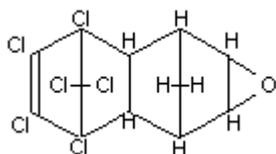
物質名

1, 2, 3, 4, 10, 10-ヘキサクロロ-6, 7-エポキシ-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-
オキサヒドロ-1, 4-エンド-エンド-5, 8-ジメタノナフタレン
(1, 2, 3, 4, 10, 10-Hexachloro-6, 7-epoxy-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-
octahydro-1, 4-endo-endo-5, 8-dimethanonaphthalene)

別称

メンドリン (Mendrin) (R), 化合物 269 (Compound 269) (R)

構造式 (図 1 も参照のこと)



その他化学特性

エンドリン(分子量 380. 93)は 200+° Cで分解、溶解する淡黄色～淡褐色をした流動性粉体である。77° F (25° C)で 2×10^{-7} mm Hg (Torr)の蒸気圧を有する。通常のアルカリ試薬に対しては安定した物質であるが、酸、金属塩、有効な触媒キャリア (catalytically active carriers) に対しては殺虫剤として有効性が低下する傾向にある。エンドリンはベンゼン及びアセトンには中程度に溶性、アルコール、パラフィン、キシレンにはわずかに溶性、水には不溶性である。

純度

エンドリン、工業用、最小 95%

1 日許容摂取量評価 (原文、2 ページ)

本化合物の毒性は 1963 年及び 1965 年の FAO/WHO 合同会議にて残留農薬 WHO 専門家委員会により評価され (FAO/WHO, 1964, 1965)、以降最新情報の入手がかなりあり、総合改定されたモノグラフが出版された。

生化学事項 (原文、3 ページ)

吸収、分布、排泄

初期の研究から、エンドリンは他の塩化炭化水素同様に、動物が摂取するとその組織中、特に体脂肪中に、一部は変化しないまま部分的に蓄積されたと考えられた (Kiigemagi et al., 1958; Street et al., 1957; Terriere et al., 1958, 1959 and Treon et al., 1955)。高レベル投与時には乳及び卵中に排泄されることが報告されている (Ely et al., 1957; Street et al., 1957 and Terriere et al., 1958)。飼料中レベルに対する脂肪組織中 (レベル) の比は、飼料中レベルに応じ 0.5~2 と推定されている (Kiigemagi et al., 1958; Terriere et al., 1958 and Treon et al., 1955)。

エンドリンの立体異性体であるディルドリンとは異なり、エンドリンは比較的体内に蓄積されにくく、より速やかに消失する。これはおそらく胆汁による排泄のためであろう。(Cole et al., 1970)。4 人のヒト脂肪サンプル中エンドリンの 9-ケト型代謝物 (9-keto metabolite) レベルは全て 0.0004 ppm 未満であった (Richardson, 1970)。

雄ラットに 8 日間、飼料中レベル 30ppm の¹⁴C 標識エンドリンを投与した。初日から約 60~70% の排泄があり、3 日後から糞便に投与放射能の 80% 超が含まれた。9 日目には 84% が排泄されていた。投与 6~7 日後には飽和レベルにあるようであった。糞便には 75~80% の代謝物が含まれ少なくとも 2 種類の化合物があった。脂肪組織にはエンドリン 3~4 ppm が蓄積され、蓄積比約 10 であった。糞便中への排泄が 84% であったのに対し、尿中で検出されたのは約 0.5% のみであった (Ludwig, 1965, 1966)。

エンドリンの迅速な代謝及び排泄速度が他の有機塩素系殺虫剤と比較して迅速であることが、胆汁フィステル装着ラットおよびラットの摘出肝還流を用いた研究によって明らかにされてきた。(Cole, et al., 1970; Altmeier, et al., 1969)。毎日 32 µg/kg の経口投与をしたラットでは、体内蓄積は 5~6 日後に平衡状態に達した。この条件下での半減期は雄ラットが 3 日、雌ラットが 4 日であった (Klein and Drefahl, 1970)。

生体内変化

エンドリンの代謝に関して得られた 1967 年までの情報を再検討した (Soto and Deichmann, 1967; Brooks, 1969)。以下の実験データは、エンドリンの代謝に関する現在のをもたらし関連情報の要約である。(表 1 参照)。

ラットに関しては、Klein et al. (1968a) と Richardson et al. (1970) が、エンドリンは迅速に代謝され主に糞便中に排泄されることを発見した。糞便にはエンドリン自体はもちろん 2 つの代謝物が含有される。Baldwin et al. (1970) は、糞便中の主要代謝物がエンドリン (II) のメタノ架橋の (methano-bridge) 水素原子の 1 つをヒドロキシ基に置き換えた第二級アルコールであることを発見した。もう一方の代謝物もアルコールである。¹⁴C 標識エンドリンの単回経口投与から 3 日後

に¹⁴C放射能の約 1/2 がラットの体内にとどまっております、これは主に9-ケトエンドリン(I)として同定された代謝物で、糞便中に見つかった二級アルコールの酸化生成物であった。

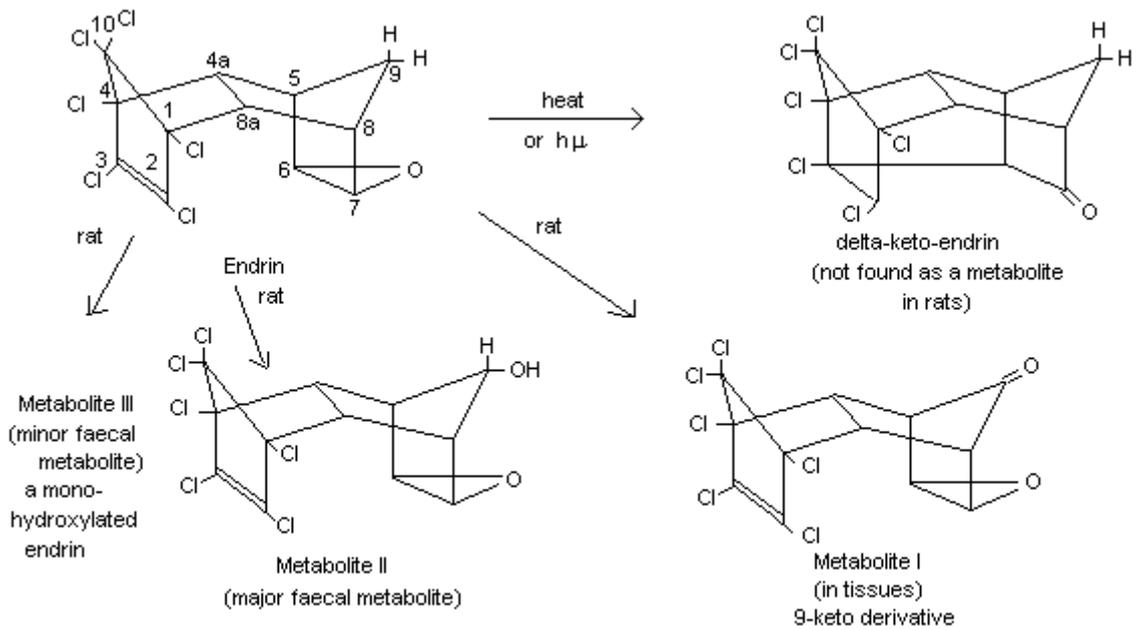


Figure 1.
Metabolism of endrin in the rat

表1 ラットにおけるエンドリンの代謝

¹⁴C標識エンドリンをウサギに 0.5 mg/kg 体重量で 3~4 日間隔で経口投与した。4 つの代謝物が尿から分離され次の化学特性を有するようであった。A(排泄放射能の 40%)はエンドリンの水酸基誘導体 (hydroxy derivative) の抱合型化合物である。B(12%)は架橋されていないエンドリンの異性体ケトン (unbridged endrin isomeric ketone) のモノヒドロキシ誘導体 (monohydroxy derivative) である。C(40%)は 4a-ヒドロキシエンドリン (4a-hydroxyendrin) である。D(8%)は分子量 420 で塩素化された環 (chlorinated ring) にC-C二重結合を有する。これらの化合物はいずれもδ-ケトエンドリンではない(Korte and Porter, 1970)。

酵素及び他の生化学パラメータへの作用

不特定のエンドリン量に暴露した猿に関しては、血清グルタミン酸オキサロアセチクトランスアミナーゼ (serum glutamic-oxaloacetic transaminase) と血清グルタミン酸ピルビクトランスアミナーゼ (serum glutamic-pyruvic transaminase) 、これらの酵素中に有意な変化があった(Barth, 1967)。

血清アルカリ性フォスファターゼ (serum alkaline phosphatase) の増加は 25 ppm のエンドリンを投与したラット中で観察され、もしかすると 16 週間 5 あるいは 1 ppm のエンドリンを投与したラッ

トにおいても観察された(Nelson et al., 1956)が、2年間4 ppmのエンドリンを投与したイヌにおいては観察されなく(Jolley et al., 1969)、不特定量を業務上暴露したヒトにおいても観察されなかった(Shell, 1965)。

毒性試験 (原文、5 ページ)

発癌性試験

マウス

後述の「長期試験」を参照のこと(Witherup et al., 1970)。

ラット

様々な数の離乳を始めた雌雄ラットに生涯にわたり0、2、6、12 ppmのエンドリン飼料レベルを投与した。初期の組織学検査ではどの動物にも悪性肝腫瘍は見つからなかった。対照雄ラット1匹とエンドリン6 ppm投与雌ラットに2つの良性肝腫瘍(血管腫)が見つかった。他の組織中の腫瘍発生率も対照動物と実験動物間で有意差はなかった(Diechmann et al., 1970)。

生殖に関する試験

鶏卵

1 鶏卵当たり 0.5 または 5 mg を注射した。孵化率はそれぞれ 40%及び 20%であった(Dunachie and Fletcher, 1966)。

0.2 及び 2.0 mg/egg のエンドリンを卵黄に注射し 7 日間培養した受精卵の孵化率はそれぞれ 40%及び 6.9%であった(Smith et al., 1970)。

ウズラ

1 ppm のエンドリンを含む飼料を冬の非繁殖期、及び繁殖期に与えたところ、いずれの時期に投与しても産卵しなかった(DeWitt, 1965)。

キジ

エンドリン 10 ppm のエンドリンを含む飼料を与えたときには産卵数が減少したが、2 ppm 以下では減少しなかった。10 ppm では、2~6 週間までの生存数も著しく減少したが、より低用量投与では減少しなかった(DeWitt, 1965)。

マウス

雌雄マウスにエンドリンを含む飼料（0 または 5 ppm）を 30 日間投与した。エンドリン投与マウスと対照群マウスを無作為にペアにし、90 日間混餌投与を継続した。エンドリン投与群で 101 組のつがいが出た。エンドリン投与群では初回産児数は対照群に比べて有意に少なかった。初回産児の出産までの時間には 2 群間に有意差はなかった (Good and Ware, 1969)。

シロアシネズミ (deer mouse)

様々な週齢の 1 群 13-14 対のシロアシネズミにエンドリン (0、1、2、4、7 ppm) を含む飼料を、48 時間の絶食期間を設けて断続的に与えた。動物を -16°C の低温ストレスに暴露してと殺し、死亡時間を記録した。投与期間中の親動物の死亡率はエンドリン投与量に応じて増加した。若齢動物は高齢動物に比べて感受性が高かった。対照群とは異なり、全エンドリン投与群で絶食により死亡率が高くなり、死亡率上昇は用量が増加するほど顕著であった。産児頻度と産児数は混餌投与の前と後で変化はなかった。しかしながら、離乳前の出生後死亡率は 4 または 7 ppm のエンドリンを与えた投与群で上昇した。エンドリンは低温ストレス中の雌の生存時間に有害であったが、雄では有害ではなかった (Morris, 1968)。

ラット

同試験施設で後日実施された試験では、1 群雄 10 匹及び雌 20 匹のラットの 3 世代にわたり、0、0.1、1.0、2.0 ppm のエンドリンを含む飼料を与えた。79 日の混餌投与後に F_0 動物を交尾させた。交配ごとに異なる雄を用いた。

初回産児を離乳時に処分し、親を 10 日後に再度交尾させ F_{1b} (第 2 回産児) を得た。 F_{1b} を 100 日齢時に交尾させた。この操作を 3 世代で繰り返し、第 2 回産児を用いて試験を実施した。2.0 ppm 投与群の F_3 世代の産児数は対照群より有意に多かった。死亡率は対照群で高く、0.1 ppm 投与群の F_{3a} 児、全エンドリン投与群の F_{3b} 児ではより高い生存率であった。離乳児体重は、0.1 ppm の F_{3a} 児を除いて、対照群と同様であったが、このことは産児数が多かったことによると考えられた。 F_{3b} 離乳児の検査により、内臓の比体重重量には差のないことが示された。組織学的異常はみられなかったが、本報告からは詳細な病理学所見は得られなかった。受精、妊娠、生存力及び授乳に関する指標には、エンドリンの影響はみられなかった (Hine et al., 1968)。

エンドリンの光異性化生成物試験

エンドリンを短波長の紫外線で照射すると、 δ -ケト化合物 (delta-keto compound) 37%、アルデヒド 9% が生成される。日光からはケトンのみが生成される。ケトンはエンドリン等の約 1/4 の毒性でありエンドリンは雌より雄においてより毒性が強い (Soto and Diechmann, 1970) (「残留の動向」も参照のこと)。

急性毒性

ヒトにおけるエンドリン中毒主要臨床症状は数分間の痙攣であり、これだけで治まることもあれば15～30分間の意識低下が続くこともあり、完治するのは2～4週後である。もっと重篤な兆候は継続性のある痙攣、高熱、除脳硬直でありその後死亡する。軽度の中毒症状としては、目眩、足の衰弱、腹部の不快感、吐き気である。一時的な聴覚消失、不眠症が起こることもある。中毒発生の報告によれば、ヒトにおける1回の痙攣を引き起こす量は0.2～0.25 mg/kg 体重、複回のひきつけは1 mg/kg で起こると評価されている (Hayes, 1963)。

動物	LD ₅₀ mg/kg 体重 (経口)	文献
ラット、成熟 (雌)	7	Treon et al., 1955
ラット、若齢 (雌)	17	Treon at al., 1955
ラット、成熟 (雌)	40～43	Speck and Maaske, 1958
ラット、若齢 (雄)	29	Treon at al., 1955
ウサギ (雌)	7～10	Treon at al., 1955
モルモット	16～36	Treon at al., 1955
サル	3	Treon at al., 1955
サル	12	Barth, 1967

エンドリン急性毒性は飼料に影響を受けると思われる。約100匹の雄ラットで各群を構成し、3群に28日間、通常の飼料、蛋白質としてカゼインのみを含む通常飼料、低蛋白質の飼料のいずれかを与えた。次に農薬の単回経口投与を行いエンドリンに対する急性毒性を測定した。各飼料を投与された動物のLD₅₀値はそれぞれ27、17、7であり、通常と低蛋白質飼料の毒性の差は、投与される蛋白質のタイプによる影響もあり、約4倍の増大となった (Boyd and Stefec, 1969)。

短期試験

ウズラ

ウズラ各40羽の群に、飼料中0、0.5、1、5、10、20、50 ppm 投与を1日齢から開始した。全試験群の生存ウズラは有害作用を受け10 ppm 以上を与えた中に2週間を超えて生存するものはなかった。飼料摂取量は異常に低かった。筋肉協調の欠陥、震え、乱れた外見、時折痙攣する硬直という症状があった (De Witt, 1956)。

ニワトリ

各20羽、7日齢の雛群はエンドリン0、1.5、3 ppm 含有飼料の影響を受けなかった。濃度が6もしくは12 ppm に増加すると、鶏は非常に興奮しやすく、対照と同じ体重増加が観察されず、12週を超える生存率は、対照が100%なのに対しそれぞれ85%と5%であった (Sherman and Rosenberg, 1954)。

キジ

40羽、数日齢のキジ群に5もしくは20 ppm 飼料レベルを与えると8日を超えて生存しなかった。飼料摂取量は減少し、症状はウズラに見られたものと同じであった(De Witt, 1956)。

ラット

雄5匹雌5匹からなる群に、エンドリン0、1、5、25、50、100 ppmの飼料レベルで最大16週間投与した。最初の2週以内に100 ppm 投与群は全部死亡し50 ppm 投与の2匹と25 ppm 投与の3匹だけが生存した。5 ppm 投与の雄3匹も死亡した。他のラットには16週にわたり試験飼料を与え続けた。全ての投与群において、概ね濃度依存的に体重の減少が観察され、それは感覚刺激に対する感受性の高さによるものであろう。最初の3~8週の投与期間中に血清アルカリ性フォスフォターゼの初期下降があり、次に全投与レベルにおいて増加があった。16週の終わりに全試験群のフォスフォターゼレベルは対照を超え、25及び50 ppm 投与群で最高であった(Nelson et al., 1956)。しかし、血清アルカリ性フォスフォターゼ増加はエンドリン1及び5 ppm 投与群では有意でないと他の統計学者達は考えた(Williams, 1966)。

イヌ

一連の実験において、イヌに対照の他に1~50 ppmのエンドリン含有飼料を与えた。8 ppm 含有飼料投与4匹のうち2匹と5 ppm 投与の1匹が死亡した。8 ppm 投与群で生存した2匹には約6ヶ月間飼料を与え続けた後、殺処分にして実験に供した。全体重に占める肝臓、腎臓、脳の各重量割合は増加した。腎臓組織の変性(degeneration)が病理組織検査からわかった。4 ppm 投与4匹のうち3匹が生存し、1 ppm、3 ppmの投与群ではいずれのイヌにも症状はなかった(Treon et al., 1955)。

約19ヶ月継続した実験では、雄2匹雌2匹からなる群に0、1、3 ppmのエンドリン含有飼料を与えた。3 ppm 投与群のイヌは全て、体重に占める腎臓と心臓の各割合が増加した。1もしくは3 ppmの雌数匹にはわずかな腎尿細管空胞化(renal tubular vacuolation)が見られた。この変化は対照の雌にも見られた。対照群、試験群両群の雄の腸(viscera)は正常であった(Treon et al., 1955)。

雄7匹と雌7匹からなる群にディルドリン0、0.1、0.5、1.0、2.0、4.0 ppmの飼料レベルを2年間与えた。0、1.0、4.0 ppm群の雌雄各2匹には6ヶ月齢と12ヶ月齢時に検死解剖を行った。投与による死亡、体重増加、飼料摂取量の変化、いずれの作用も全群で見られなかった。唯一の臨床異常である痙攣や痙攣の痕跡が4.0 ppmの雌1匹と雄2匹、2.0 ppmの雌1匹で見られた。最初の出現は5ヶ月経過時の4.0 ppmの雄であった。内臓重量の唯一の変化として肝臓や肝臓の体重比の微小増加が時折2.0及び4.0 ppmのイヌで見られた。2年後、病理学検査により雌1匹から肝細胞のわずかな空胞化、雄1匹と雌全部から色素沈着(pigmentation)の拡散が示された。4.0 ppmでは、雌雄全部に肝細胞の空胞変性と褐色色素拡散が明白であった。痙攣のあった2匹にだけ脳内の病理学的変化のあることが検死解剖によりわかった。2.0、4.0 ppmの肝臓以外の全内臓、1.0 ppm以下の全内臓にはエンドリン投与によると思われる形態学的変化がなかった。血液症状、尿の化学特性、物理特性、いずれにもエンドリンが引き起こす有意な変化は見られなかった。2年後、肝酵素レベ

ル、プロトロンビン時間ブロムスルファレイン試験、血清蛋白電気泳動検査、グルコース、尿素窒素、コレステロール、カルシウム、無機性燐、総ビリルビン、尿酸のいずれにもエンドリン投与による変化が見られなかった(Jolley et al., 1969)。

牛と羊

112 日間の飼料中エンドリン 5 ppm による作用はなかった(Radeleff, 1956)。

長期試験

マウス

総数 1600 匹、雌雄同数、1 近交系と 1 交雑系とから構成のマウスを 4 群に分けた。2 群は対照飼料を、他の 2 群には 0.3、3.0 ppm のエンドリンを投与した。試験飼料投与は 5 週齢から開始し通常に寿命が尽きるまで又は殺処分まで続けた。なぜなら、交雑系では対照群、試験群、両群中に繊維腺腫が初期に高確率で発生し 交雑系の全雌は病理学検査のため 72 週後殺処分されたからであった。唯一 3.0 ppm 投与群の数匹に投与初期段階で痙攣が現れたが回復し生存した。エンドリンは生存率、体重、飼料摂取量に有害作用を及ぼさなかった。0.3 ppm 投与の交雑系群中の雄 2 匹に重篤な白血球病があった以外に血液の異常はなかった。飼料中のエンドリンは雌雄どちらの腫瘍の総数にも影響しなかったが、交雑系の雌中の肝細胞がんは例外であり、3.0 ppm 投与群のマウス中では対照より有意に高く、投与期間の 53~60 週に殺処分した。交雑系の対照群のうちの 1 群において肝細胞がんの発生率が相対的に高かったため、3.0 ppm レベルでの増加はエンドリンによるものではないと見なされた。雌雄どちらにも肝細胞がんの肺への転移は見られなかった (Witherup et al., 1970)。

ラット

2 年間の実験で、雌雄それぞれ 20 匹の群に 0、1、5、25、50、100 ppm のエンドリン含有飼料を与えた。50 及び 100 ppm 投与群は数週以内で死に至った。25 ppm 投与群の雌は死亡率が高くなった。25、50、100 ppm 投与群で死亡したラットには、脳、肝臓、腎臓、副腎に拡散した変性が見られた。50、100 ppm 投与群の生存ラットには肝臓のみに変性の変化が見られ、0、1、5、25 ppm 投与群の生存ラットの腸 (viscera) は正常であった。5 ppm では雄の肝臓の体重比が増加し雌では腎臓の体重比が増加した。1 ppm 投与群では影響は見られなかった(Treon et al., 1955)。

ヒトに関する所見 (原文、13 ページ)

1967 年サウジアラビアにてエンドリンを含むパンを食べたことで中毒が数例発生し 874 人が入院、26 人が死亡した。パンに含まれるエンドリンのおおよその平均含有量は 48、1500、400 ppm であり、それぞれ中毒者に対する致死率は 1.4、9.5、0.4%であった。兆候や症状は典型的な中枢神経系への刺激作用であり生存者は全員すぐ正常状態に戻った(Weeks, 1967)。

エジプトでは 126~176 ppm のエンドリンを含有したパンを食した 3 名が痙攣を起こしたが死亡者は

いなかった(Coble et al., 1967)。

英国では約 150 ppm のエンドリンを含んだパンを摂取した 59 名が病気になったが死亡はなかった(Davies and Lewis, 1956)。エンドリン最大摂取量は 1 mg/kg 体重と推定された(Zavon, 1961)。

ヒトで報告されたエンドリン中毒(Coble et al., 1967, Weeks, 1967)や職業暴露者知見(Hayes and Curley, 1968, Jager, 1970)から、エンドリンは急性中毒の場合血液中から直ちに消え、中毒症状が明白にならない限りエンドリン暴露者の脂肪、血液いずれからも検出されないことが示された。

インド、英国、米国では、高感度分析方法 (<0.03 ppm を検出可能) でヒト脂肪中の有機塩素系農薬を分析した際、エンドリンの検出は報告されていない(Dale et al., 1965; Hayes et al., 1965, Robinson et al., 1965 and Zavon et al., 1965)。4 人の脂肪サンプル中のエンドリン 9-ケト代謝物レベルは全て 0.0004 ppm 未満であった(Richardson, 1970)。

エンドリンや他の農薬製造工場の労働者の血漿、脂肪、尿サンプルからは検出可能なレベルのエンドリンは見つからなかった。平均暴露時間は 2,106 時間であった。検出限界に基づくエンドリン量は血漿中<0.0030 ppm、脂肪中<0.03 ppm、尿中<0.0016 ppm であった。しかしながら中毒発現量として十分な量に暴露したヒトからは血清と尿中にエンドリンが検出された(Hayes and Curley, 1968)。

6 週~8 年の間エンドリンに暴露してきた労働者 30 名の血清アルカリ性フォスファターゼが測定された。暴露群と暴露していない 9 名で構成される群との間に差はなかった。フォスファターゼレベルと暴露期間との間には関連性もなかった(Shell, 1965)。

最大 8 年暴露した労働者からは、13 ヶ月の観察期間に見られる血清アルカリ性フォスファターゼレベルの有意な変化はなかった(Van Dijk, 1968)。

中毒兆候や症状が現れないエンドリンの血中量は 0.05~0.100 µg/ml と評価される。測定可能な血中レベル (検出レベル 0.005 µg/ml) は過剰暴露後のみ発生する。エンドリンの体内半減期は約 24 時間と思われる。最大 13 年間暴露した労働者群の医療管理からはいかなる長期暴露作用も示されていない。血液像、尿分析結果、血清グルタミン酸オキサロアセチクトランスアミターゼ、血清グルタミンピルビクトランスアミターゼ、アルカリ性フォスファターゼ、尿酸脱水素酵素の活性は全て正常範囲内であった。時折見られた脳波計の変化は正常に回復した。病気、事故による長期欠勤は対照群と同等であった。エンドリンの半減期が短いため、(ディルドリンとは異なり) 労働者のエンドリン暴露平均レベルを算出するのは不可能である(Jager, 1970)。

pp'-DDE の血中レベル減少と 17-ヒドロキシコルチコイド (17-hydroxy-corticosteroids) に比例した 6-β-ヒドロコルチゾール (6-β-hydrocortisol) 排泄量増加が、エンドリンとその中間生成物に暴露した製造従事者に見られた。どの化合物に起因するかは不明であり試験が進行中である(Jager, 1970)。

所見（原文 15 ページ）

エンドリン一次作用点は、急性中毒と複数相対的高用量とから発症する痙攣により明白であるように中枢神経系である。

ディルドリンとは異なりエンドリンは動物によりすぐ代謝される。同様の化学構造を有する他の化合物と比較して動物脂肪中蓄積量は非常に低い。ラットでは、エンドリン、4a-ヒドロキシエンドリン（4a-hydroxyendrin）、同定されないエンドリンアルコールとして糞便から主に排泄される。第3代謝物である9-ケト-エンドリンは組織に蓄積される。ウサギでは、主要排泄経路は尿であり、4つの代謝物が排泄されそのうちの1つは4a-ヒドロキシエンドリンである。

エンドリンの植物代謝物である、 δ -ケト エンドリンは動物により直ちに代謝される。 δ -ケト エンドリンを経口投与したウサギの尿からは3つの代謝物が見つかった。 δ -ケトエンドリンは良好な農業条件下では生成されにくく、哺乳類にとってエンドリンより毒性が弱いことがわかる。

マウス長期試験からエンドリンの発がん性を結論づけることはなかった。エンドリンは低蛋白飼料を与えた動物に対しより急性の毒性を有する。数種を用いたエンドリン繁殖性試験からは、エンドリンは成長に作用しないが胎児死亡率、出生後死亡率は高まることがわかった。催奇形性の痕跡はない。イヌ及びラットの2年間の試験は無作用レベル設定根拠として用いられる。

毒性評価（原文、15 ページ）

毒性作用を誘発しないレベル

ラット：飼料中 1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日相当量

イヌ：飼料中 1 ppm、0.025 mg/kg 体重/日相当量

ヒトの1日許容摂取量評価

0~0.0002 mg/kg 体重

食品中の残留とその評価（原文、16 ページ）

使用方法

収穫前処理

綿の害虫管理のためのスプレー散布は、世界中でのエンドリン使用方法全てのうち最重要な使用方

法であり、また使用方法の 80%を占める使用方法である。米中の殺虫管理使用、ある程度はサトウキビにも使用され、限定的使用としては穀物及び甜菜の殺虫管理のために普及している。オーストラリアではエンドリンの使用はタバコとアブラナ科の害虫管理に対して行われる。

収穫後処理

エンドリンが認可され時折果樹園の齧歯類管理のために用いられる国もある。秋、春、いずれかの期間に木の下の地面にスプレーされる。米国では落葉果樹に 2.4 kg/ha、オーストラリアではしばしば鋳物油と混ぜて 0.02~0.03%溶液として使用される。

種子処理

エンドリンは米国では綿の種子処理に 2 oz /100 lb seed、オーストラリアでは豆の種子処理に 1 oz /30 lb seed 使用される。

表 1

登録使用方法のまとめ

穀物	散布量 (kg/ha)	散布回数	収穫前の間隔 (日)
綿	0.25~0.50	1~12	無
米	0.2~0.50	1~4	30
サトウキビ	0.25 (顆粒のみ)	1~8	45
小麦	0.25~0.50	1	45
大麦	"	"	"
オート麦	"	"	"
モロコシ (sorghum)	"	"	"
タバコ	0.25~0.5	—	—
アブラナ科	0.04%溶液	—	—
ジャガイモ	0.8 (米国)	—	—
	0.03%溶液 (豪)		
甜菜	0.4	1~2	60

他の使用方法

米国ではトウモロコシとジャガイモのヨトウムシ管理のための餌 (bait formulation) 使用することもある。土壌面に 0.8 kg/ha で使用され収穫前の日数が観察される。

管理試験から導出される残留 (原文、17 ページ)

綿実とその製品

綿実とそれを使用した製品は食品中に生じる残留エンドリンの観点からは最重要である。精製綿実油は料理やマーガリン製造に使用され、抽出固形物（ケーキ）は牛の飼料に使用される。従って綿実油製品は食用消費者にまで達することもあり、この残留レベルは畑で収穫される生産物のレベルほどではないが製粉工程で使用できる程度までは測定される。

残留エンドリンに及ぼす抽出工程の影響は、Smith et al. (1968)により 1 ppm (mg/g)のエンドリンで強化した (fortified) 綿実原油と大豆油とを用いた試験で調査された。アルカリ洗浄や漂白に顕著な作用はなく真空蒸気除去による防臭が効果的にエンドリンレベルを検出限界(0.03 ppm)未満に低下させた。彼らは米国農務省の Evans による放射標識エンドリンを用いた未出版研究も引用している。原油中最大 3.5 ppm の初期レベルにおける添加放射能の 96%が蒸気除去工程中に消失した。野菜油から残留エンドリンを除去するには防臭工程における効果性が高いことは Barrantine and Cain (1970)の商業レベル試験によっても示された。残留エンドリンを表 II 及び III にまとめる (Shell Development Co. Reports, RES-64-3. RES-64-9; Shell Chemical Co., New York PRL-67-24; Velsicol Corp., unpublished data)。

油を抽出した後の綿実固形物には通常 1%~5%の油が含まれる。綿実固形物は牛の濃厚飼料の重要な成分として広く使用され、乳牛の日々の飼料の最大 20%まで使用され得る。牛の飼料とミルク中残留量との関係性は Williams and Mills (1964), Kiigemagi et al., (1958), and Ely et al., (1957) により試験された。彼らの結果を併せて考察すると総飼料のうちエンドリン 0.25~2.0 ppm 範囲内の飼料レベルにおいて、ミルク中の残留量が水平域に達するまで飼料投与を続けた場合最終的に総飼料濃度の 1/0.04 になる。エンドリンが飼料から除去された場合ミルク中のレベルはかなり早く低下することを Williams も Kiigemagi も研究している。飼料中 0.25 及び 0.75 ppm ではエンドリン除去後 6 週で 0.002 ppm に低下した (Kiigemagi, 1958)。2 ppm の飼料レベルでは残留は同期間中に 0.06~0.02 ppm 低下した。Williams の試験では残留は約 15 日で最大飼料レベル(乾燥飼料総量中 0.50 ppm)から 0.002 ppm まで低下した。

米、米ぬか、藁

米栽培地域での実験結果を表 IV にまとめる。

表 II

綿実全体における残留エンドリン、米国

場所	散布回数	用量/散布面積 (lb/acre)	収穫間隔 (日)	残留 ppm	
				エンドリン	δ-ケト
オクラホマ州	対照	—	—	<0.004	データ無
	2	0.5	58	<0.004~0.013	データ無

	2	1.0	58	<0.004	データ無
ルイジアナ州	4~5	2.67 (合計)	—	0.02~0.03	<0.02
テキサス州	非明記	0.5 (合計)	—	<0.04	<0.04
		1.0 (合計)	—	0.06~0.10	<0.04
		2.0 (合計)	—	<0.04	<0.04

表 III

原油及びアルカリ抽出物中の残留エンドリン

エンドリンを処置した綿から得られた綿実油、米国テキサス州

用量 Lb/acre	全体	収穫後に空け た日数	オイル中の残留-ppm		アルカリ抽出	
			原油 エンドリン	δ -ケト	エンドリン	δ -ケト
対照	—	—	<0.01	<0.03	<0.01	<0.03
0.5	非明記	—	0.05	<0.03	0.05	<0.03
1.0	非明記	—	0.43※	<0.03	0.39※	<0.03
1.0	非明記	—	0.05	<0.03	0.05	<0.03
2.0	非明記	—	0.04	<0.03	0.01	<0.03
対照	—	—	<0.01	—	<0.01	—
0.4、10倍	5	—	0.05	—	<0.01	—
	10	—	<0.01	—	<0.01	—
	20	—	<0.01	—	<0.01	—
	30	—	<0.01	—	<0.01	—
0.8、10倍	5	—	0.02	—	<0.01	—
	10	—	0.03	—	<0.01	—
	20	—	0.08	—	<0.01	—
	30	—	0.01	—	<0.01	—
対照	—	—	<0.02~<0.03	—	—	—
0.4	8	—	0.02	—	—	—
	13	—	<0.02	—	—	—
	28	—	<0.02~<0.07	—	—	—
	52	—	0.04	—	—	—
0.8	8	—	0.07	—	—	—
	13	—	「微量」	—	—	—
	28	—	<0.02	—	—	—
	42	—	<0.02~0.02	—	—	—

※ これらの数値は他の全データと照合して例外であると見なす。

米ぬかも藁も国際貿易の適用可能項目とは報告されていないが、動物製品である限り残留は課題であり得る。表 IV の文献により得られたデータでは範囲<0.01~2.30 ppm、平均 0.35 ppm の藁中 11 部位 (sites) の残留を示している。インドの 1 数値が大きく、この数値を除けば範囲<0.01 to 0.80 ppm、平均 0.15 ppm である。同文献からの (25 サンプルの) 藁中の残留は 0.04~2.90 ppm、平均 1.02 ppm であった。残留 δ -ケトエンドリンは残留エンドリンの多い米ぬかと藁で検出されたが残留全体の 10%を超えるものはほとんどなく 20%超は存在しなかった。

米ぬかは主に地元製造の鶏飼料成分として使用される。鶏飼料中の残留エンドリンが肉や卵の残留となり得ることはこの出版文献データから重要と推察できる。

Cummings et al., (1967) は白レグホン種に 14 週間 0.05~0.45 ppm のエンドリン含有飼料を与え、胸肉中に<0.01~0.06 ppm、蓄積脂肪中に 0.25~3.5 ppm のエンドリンを検出した。同様の飼料により卵中に検出されるエンドリンは 0.03~0.32 ppm であるとグラフから推測した(Cummings et al., 1966)。Terriere et al. (1959) は 6 週間 0.10~0.75 ppm エンドリン含有飼料を与え、胸肉中に<0.1~0.2 ppm、足肉中に<0.1~0.3 ppm、蓄積脂肪中に 0.6~3.6 ppm、卵中に<0.1~0.3 ppm のエンドリンを検出した。6 週間の 2.25 ppm 飼料投与では蓄積脂肪中に 17.0 ppm となった。

サトウキビ中

1957 年~1965 年の実験で Shell Development Co. がルイジアナ州とフロリダ州のサトウキビにエンドリンを散布した。2%顆粒の 0.3 lb ai/acre が 3~6 回散布され 12~120 日の間隔が収穫後に観察された。平均残留エンドリン量は<0.01~0.05 ppm であった。残留ケトエンドリンは 4 サンプル中で測定され平均して<0.02 を超えていなかった。対照サンプル中の残留は<0.01~0.04 ppm であった。処置サトウキビから製造された糖液からも精製砂糖からもエンドリンは検出されなかった。0.5 lb ai/acre の乳剤で処置したサンプル 1 群中は<0.1 ppm のエンドリン量であった(検出方法感度限界)。2%顆粒を 1.0 lb ai/acre で 4 回、収穫後観察日数 7~45 日で散布した場合、残留エンドリンは 0.04~0.08 ppm であった。0.22 lb ai/acre で 4 回、収穫後 71 日間隔で及び 0.23~0.29 lb ai/acre で 8 回、収穫後 64 日間隔で散布した同じ製剤による残留エンドリンは<0.10 ppm であった(Shell Development Co. Reports RES-61-53, RES-63-159 DLI-136 (1963), DLI-157 (1964), RES-64-1, DLI-160 (1965), RES-58-48A, RES-57-44)。

穀物中

米国の小穀物各種から得られたデータを表 V にまとめる。

インドでは、エンドリン(2%顆粒)をモロコシ (sorghum) に 0.4 kg ai/ha、4~6 回散布した。最後の処置から 42~75 日後に採取したサンプルには、穀物に関しては<0.01~0.02 ppm、藁に関しては 0.14~0.70 ppm のエンドリンが含まれていた。対照サンプルは、穀物中<0.01~0.02 ppm、藁中 0.03

～0.31 ppmであった(Shell Research Ltd., Report WKGR 0071/70)。

米国でエンドリン乳剤をモロコシ (sorghum) に1回0.25もしくは0.50 lb ai/acreで散布した。収穫前111日間隔 (PHI) の残留エンドリンは穀物中<0.02 ppm、藁中<0.02 ppm、サイレージ中<0.02 ppm(73日PHI)であった。63日のPHIでの残留エンドリンは穀物中<0.02 ppm、藁中0.03及び0.09 ppm、サイレージ中<0.02及び0.15 ppm(39日PHI)であった。分析者によればこの後者の数値は疑わしい(Shell Chemical Co., Report PRL-66-113)。29日PHIでの残留は穀物中<0.05及び0.05 ppmであった(Velsicol Corp., Report TSR-2575)。

米国、スイートコーン (メイズ) へのエンドリン乳剤0.25あるいは0.50 lb ai/acre、37日PHIの1回散布での残留エンドリンは穀物と籾殻 (husk) 中<0.02 ppmであった。対照には明らかに残留量0.02～0.03 ppmのものがあつた(Shell Chemical Co., Report PRL 66-67g)。

リンゴ中

米国のShellによる実験ではエンドリン乳剤もしくは水和剤を1.5～4.0 lb ai/acre、果樹園土壌に散布したところ収穫時のリンゴ中に残留は検出されなかった。使用した方法による検出限界は0.01～0.002 ppmであった(Shell Development Co., Report RES-61-60, Shell Chemical Co., Report PRL-69-119, Ibid, PRL-69-95)。Horsfall et al. (1970)による最近の研究では、もぎり取ったリンゴ中の残留量は<0.002～0.003 ppm、落ちたリンゴ中では時折高くなり最大0.023 ppmであった。

残留の動向 (原文、ページ22 ページ)

総評

エンドリンは日光の下、強酸が存在する場所では、熱処理を行うと δ -ケトエンドリンに再構成される。熱劣化及び光劣化により少量のアルデヒド SD 7442 も生成する。 δ -ケトエンドリンは吸着剤のフロリジルで処置した場合「bird cage alcohol」に再構成され得る(Korte and Porter, 1970)。

表 IV

精米及び玄米中の残留エンドリン								
国	製剤	散布量 kg am/ha × 散布回数	収穫 間隔、日	残留量、ppm				文献
				精米	玄米			
インド	2%顆粒	0.2、0.4、0.6、 2.0×4-7	49-79	<0.01	<0.01-0.01		Shell Res. Ltd. Report, WKTR 0023/69	
	対照	—	—	<0.01	<0.01		Ibid, WKGR 0046/70	
ベネズエラ	乳剤	0.29×1	95	0.02	0.03			
タイ	対照	—	—	<0.01	<0.01		Ibid, WKGR 0087/70	
	2%顆粒	0.2、0.4、0.4	56-83	<0.01	<0.01			
	20%乳剤	0.16×3	46-72	<0.01	<0.01-0.23*		Ibid, WKGR 0078/70	
フィリピン	対照	—	—	<0.01-0.03	<0.01-0.03			
インドネシア	2%顆粒	0.2、0.4、0.4	44-60	<0.01-0.02	<0.01-0.05			
	20%乳剤	0.16×3	33-49	<0.01-0.03	<0.01-0.03		Ibid, WKTR 0078/68	
インドネシア	対照	—	—	—	<0.01			
タイ	20%顆粒	0.2-0.62×7 又は×8	21	—	0.03-0.05		Ibid, BEGR 0045/70	
		0.4×3、×4 0.8×3	明記 なし	<0.02	—			
(エンドリンとケト)								
インド	対照	—	—	エンドリン	ケト	エンドリン	ケト	
	2%顆粒	0.4	—	<0.02	<0.02	0.09	<0.02	
		0.8	45	0.02	<0.02	0.23	0.03	
				0.04	<0.02	0.47	0.04	

* 例外1つ、理由の明記なし

表 V

小穀物中の残留エンドリン、米国					
穀物	散布量、lb ai/acre × 散布回数	収穫後間 隔、日	残留エンドリン、ppm		文献
			穀物	藁	
小麦	0.25×1	26	0.03	-	Shell Dev. Co.
	0.50×1	26	0.06	-	Report RES-
オーツ麦	0.25×1	26	0.15	-	62-124 (1963)
	0.50×1	26	0.50	-	
小麦	0.25×1	62	<0.01	0.27	Shell Chem. Co.
	0.25×1	96	<0.01	0.02	Report PRL-
	0.25×2	62	<0.01	0.37	65-41 (1966)
大麦	0.50×1	60	<0.05	0.07	
	0.50×1	32	<0.05	0.09-0.38	
小麦	0.25×1	>150	0.01	-	Velsicol Corp.
	0.50×1	>150	0.03	-	Report TSR-
大麦	0.25×1	>150	<0.01	-	2578 (1966)
	0.50×1	>150	<0.01	-	

動物中

牛あるいは豚肝臓ホモジネートにNADH₂を添加したものを使いエンドリン 38ugを培養 72 時間後に生体中の代謝物と同一のものに変えた(Korte, 1967; Klein et al., 1968a)。「生化学事項」参照のこと。

植物中

14C標識エンドリンを非限定もしくは限定エアレーション条件下でタバコの葉に1.04もしくは2.08 mg/plant 量で散布した。処理から 6 週後、タバコの外側及び内部で散布放射能の 32~47%が検出された。最小残留量は非限定エアレーション下で生長したタバコで見つかった(Korte and Porter, 1970)。

最初の発芽があった直後に綿植物11本のそれぞれの葉に4.2 mgの14C標識エンドリンを処置した。処置は 2 週後及び 6 週後に繰り返した(総量約 120 ppm)。最後の処置から 12 週後、定量計測により綿種子中の濃度は非常に低く(0.033 ppm)繊維中(0.36 ppm)よりは若干高く、約 80%は葉の内側と表面にあることがわかった。散布放射能の 2/3 は試験中に大気中へ消失した。エンドリンの他に、綿種子中には分解生成物が 2 種類あり、1 種類は若干エンドリンより親水性が高く、もう 1 種類の親水性はさらに高かった。若干の親水性を有する種類の方の 1 成分(component)が単離され、それはδ-ケトエンドリンと質量及び IR スペクトルが同じであった(Korte and Porter, 1970)。

¹⁴C 標識エンドリンをキャベツの幼葉に 50 ug/plant 散布した場合、放射能の 66%が 2 週後、70%が 3 週後、75%が 4 週後に蒸発した。蒸発しなかった放射能は、エンドリン及びその親水性代謝物としてキャベツ中から検出された。500 ug/plant 投与後には放射能濃度は葉から茎、根、土壌へ行くにつれて減少したが、親化合物に対する代謝物の割合はその順番で増加した。代謝物は、非常に親水性の高い主代謝物と δ-ケトエンドリンの 2 つから成っていた (Weisgerber et al., 1968)。ニンジンからも類似の結果が得られた (Klein et al., 1968b)。

¹⁴C 標識 δ-ケトエンドリンを白キャベツの葉に散布したら、この物質はエンドリンより残留性があったが代謝速度はより速かった (δ-ケトエンドリンは約 15%、エンドリンは約 10%)。ケトエンドリンの代謝物は大部分が非常に親水性のある物質で構成されており、その最大濃度は茎葉中で見られる (Korte and Porter, 1970)。

¹⁴C 標識エンドリン処理土壌で生長した大豆の主要残留物は δ-ケトエンドリンであった。エンドリンアルコール、エンドリンアルデヒドも存在すると思われた (Nash and Beall, private communication)。

土壤中

Matsumura et al., (in press) は ¹⁴C 標識エンドリンを土壌から分離した 150 種類の微生物培養菌で培養しエンドリン分解作用を有する 25 種の微生物を見つけた (found 25 active in degrading endrin)。25 種全てがディルドリンを分解すると以前に発見されたものであった。それぞれ異なるエンドリンの 7 種類の代謝物が見つかり、うち 3 つが主要代謝物、4 つは微量代謝物であった。これらの化学構造は簡易的に同定された (Korte and Porter, 1970)。

蓄積及び加工中

加工工程中が乳製品中の残留エンドリンに及ぼす作用について Langlois et al., (1965) が試験した。バター、アイスクリーム、チーズ、コンデンスミルク、粉ミルク (dry whole milk) を直接添加したか又は牛に与えたかしてエンドリンで汚染されたミルクから製造した。概して、脂肪中の残留濃度は加工中かなり一定のままであることがわかった。例外は急激に加熱し粉ミルクを製造した処理時であり大幅に減少した (>50 percent)。

エンドリン含有飼料を与えた雌鶏を 3 時間 190~200° F の水で調理した場合、残留は最大 90%まで減少した (Liska et al., 1967)。3 時間 15 psi で屍体を高圧蒸気滅菌するとほぼ全残留が除去された。エンドリン代謝物は測定しなかった。

市場もしくは消費における食品中の残留痕跡 (原文、25 ページ)

ベネズエラ、ブラジル、インド、米国にて粉砕器 (mills) を使用して製造した綿実油中の残留エンドリンを監視した。ベネズエラでは週ごとのサンプルが 9 週間採取され、残留エンドリンは原油中

<0.02~0.05 ppm、脱色油中 (decolorized oil) <0.02~0.02 ppm、脱臭油 (dodorized oil) 中<0.02 ppmであった(Shell Research Ltd., WKGR. 0119. 70, 1970)。ブラジルでは7サンプルが13週にわたり採取され、残留エンドリンは原油が<0.01 to 0.01 ppm、脱臭油が<0.01~<0.02 ppmであった(Shell Research Ltd., WKGR. 0120. 70, 1970)。インドでは原油サンプルのみが採取でき 0.04~0.06 ppm endrinであった(Shell Research Ltd., Report WKGR 0091. 70)。米国ではカリフォルニアの精製油から10サンプルが分析され<0.03~0.03 ppm endrin 及び<0.02 ppm delta-keto endrinが検出された(Shell Development Co., RES-63-155)。

油の他に、広範囲で使用され牛の濃縮飼料の重要成分である綿実固形物(ケーキ)の残留エンドリンについても試験された。前段落で述べた綿実油サンプルに対応する牛ケーキサンプルの数値は次のとおりである。ベネズエラ<0.01 to 0.02 ppm、ブラジル<0.01~0.08 ppm、インド<0.01 ppm。米国では表 II 及び III に記したサンプルに対応するケーキ及び肉について得られたデータは<0.01 ppm~<0.04 ppmであった。ほとんどの残留は検出限界<0.01 ppm未満であった。

英国及び米国で実施された飼料試験により、総体的に残留エンドリンは綿中のエンドリンを使用したからと言ってヒトの食事にまで存在するものではないと言える(Abbott et al., 1969; Assoc. of Public Analysts, 1969; Duggan, 1968; USDA, 1968)。英国では残留エンドリンは野菜油、脂肪、ミルク、ミルクから製造した幼児食品、牛肉、牛肉のソーセージ、食肉中から検出されなかった。米国では残留エンドリンは綿実精製油もしくは原油、ミルク、乳製品、加工乳製品中から検出されなかった。

残留分析方法 (原文、26 ページ)

有機塩素系農薬の残留分析法や分析マルチ検出 (ultidetecion) システム (FAO/WHO, 1967) がエンドリン測定に採用される。脂肪食品や非脂肪食品中の本化合物は多成分分析法やガスクロマトグラフィを使用して測定可能である (Pesticide Analytical Manual., Vol. I and II, U.S. FDA)。エンドリンを15%エチルエーテル/石油エーテル留分中のフロリジルカラムから溶出する。MgO-シーライトカラムでクリーンアップしアルカリ加水分解を行う。回収率は通常80~100%である。120 ml/min N₂ flowを用い200°Cのカラムで、カラム充填剤としてGas-Chrom Qを担体とする10% DC 200を備えたガスクロマトグラフと、電子捕獲型検出器を使用する場合、エルドリン関連物の滞留時間は次のとおりである。エルドリン2.05、エルドリンアルデヒド2.30、エルドリンアルコール2.50、 δ -ケトエルドリン3.50。この分析法の感度は良好である。2 ngのエンドリンから最大 (full scale) 10⁻⁹ ampの記録計にフルスケールレスポンスが得られる。哺乳類サンプル中の δ -ケトエンドリン測定法が開発され (Zavon et al., 1965)、実用化されている (Shell Development Co., Anal. Method MMS 53/64)。モノヒドロキシエンドリン (monohydroxy endrin)、9-ケトエンドリン、エンドリン、エンドリンアルデヒド、エンドリンの「bird cage alcohol」異性体についての残留測定法はまだ開発されていない。

エンドリンの赤外線分析法 (infrared method) について記述されている (Gershman, 1961)。計算には10.2ミクロンの吸収ピークが使用される。この方法は0.25 ppmに対し1 kgのサンプルを要する。

国別許容量（原文、27 ページ）

国	農産物	許容量 ppm
オーストラリア	豆、アブラナ科、ジャガイモ、 トマトを含む野菜	0.1
米国	ブロッコリ、brussel sprout、 キャベツ、 カリフラワ、キュウリ、綿実、 ナス、胡椒、ジャガイモ	0 延長中 ¹
米国（続き）	甜菜、sugar beet tops、ウリ、 トマト	延長中 ¹

¹ 許容量申請データを得るために対策が取られ、「延長中」という表現を使用していると思われる。

オーストラリアでは綿実中のエンドリン許容量を設定していないが動物飼料中の残留エンドリンに対し 0.03 ppm で対策レベル（action level）と定めている。

評価（原文、27 ページ）

エンドリンは綿の、また米に関しても害虫駆除用に一般に使用される。小穀物、野菜、サトウキビの殺虫剤として限定使用され果樹園のネズミ駆除にも使用される。エンドリン散布方法、散布回数には様々である。

食品中の残留エンドリンに関しては綿への使用が一番の検討事項である。綿実油は調理やマーガリン製造に使用され抽出綿実ケーキは牛の飼料に使用される。牛飼料管理試験からはミルク全体の残留量は飼料中の残留の 1/0.04 の水平域に達した。1 回の摂取停止によりミルクへの排泄はすぐになくなる（2～6 週間）。飼料用綿実ケーキは、ミルク及び乳製品が実用勧告残留限界範囲内である場合残留エンドリンの 0.1 ppm 未満で使用すべきである。

米ぬかは鶏飼料成分として使用される。雌鶏飼料試験により蓄積脂肪中の残留エンドリン量は飼料の約 5 倍に達することが示された。卵は約 1/0.7 であった。

有意な残留エンドリン量が調理された鶏肉もしくは卵中で検出される可能性は少ないことは計算すればわかる。鶏肉と卵の実用残留限界が勧告範囲内である場合鶏飼料成分として使用される米ぬかには 1 ppm 超の残留量を含むべきではない。

45 日以上勧告収穫前間隔における残留実験データが存在しないため、本会議ではオーツ麦に対する許容量を勧告しなかった。

野外条件下では蒸発により植物から迅速に、穀物の種類に左右されるものの6~18週間で60~80%のエンドリンが消失する。

植物はエンドリンを再構成生成物である δ -ケトエンドリンに、そして非常に親和性を有する代謝物に代謝する。アルデヒド(SD 7442)及びアルコールの痕跡が報告されてきた。親化合物は常に主要残留物であると思われる。

エンドリンが綿に広範囲で使用されているからと言ってヒトの食事での計測可能残留量にはならない。米国の食試験では精製綿実油、ミルク、ミルクベースの幼児食、乳製品、牛肉、肉類中の残留エンドリンは検出されず、マーガリンや脂肪中の痕跡量も示されなかった。例外として、米国内の採取場所1カ所の混合食サンプル1つからは油、脂肪、ショートニング中に0.20 ppmのエンドリンが含まれていた。

許容量及び実用残留限界に対する勧告 (原文、29 ページ)

次の許容量と実用残留限界は特記がない限り原料のまま市場流通する農産物に適用される。数値は全てエンドリンと δ -ケトエンドリンの合計量である。

許容量

	ppm
綿実、綿実油 (原油)	0.1
綿実油 (精製)、メイズ (スイート)、小麦、大麦、モロコシ (sorghum)、米 (玄米又は白米)、リンゴ	0.02
実用残留限界	
ミルク及び乳製品 (脂肪ベース)	0.02
鶏肉の脂肪	1
卵 (殻なし (shell-free))	0.2

今後の研究、情報 (原文、29 ページ)

望ましいもの

周知の腫瘍罹患性を有するマウスの系統に関する適切な長期試験

原文目次

IDENTITY	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	2
BIOCHEMICAL ASPECTS	2
Absorption, distribution and excretion.....	2
Biotransformation.....	3
Effects on enzymes and other biochemical parameters.....	4
TOXICOLOGICAL STUDIES.....	5
Special studies on carcinogenicity.....	5
Special studies on reproduction.....	5
Special studies on the photoisomerization product of endrin.....	7
Acute toxicity	7
Short-term studies	8
Long-term studies	11
OBSERVATIONS IN MAN	12
COMMENTS.....	14
TOXICOLOGICAL EVALUATION	15
Level causing no toxicological effects.....	15
Pre-harvest treatments	15
Post-harvest treatments.....	15
Seed treatments	15
Other uses	16
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS.....	16
In cotton seed and its products.....	16
In rice, rice bran and rice straw	17
In sugar cane	20
In grains	20
In apples.....	21
FATE OF RESIDUES	21
General comments	21
In animals	22
In plants	23
In soil	24
In storage and processing	24
EVIDENCE OF RESIDUES IN FOOD IN COMMERCE OR AT CONSUMPTION.....	24
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS.....	25
NATIONAL TOLERANCES.....	26
APPRAISAL.....	26
RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES AND PRACTICAL RESIDUE LIMITS	28

TOLERANCES	28
FURTHER WORK OR INFORMATION	28
DESIRABLE	28
REFERENCES	28

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
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
FDA	U S Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
PHI	pre-harvest interval	農薬最終使用時期の収穫前日数
USDA	United States Department of Agriculture	米国農務省
WHO	World Health Organization	世界保健機関

エンドリン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 ENDRIN AS 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
急性毒性	実験動物	—	経口 LD50=3~43 mg/kg 体重	11	
亜急性毒性	マウス	6週間	6週間の最大耐容量 : 5mg/kg 飼料。 ・ ラットは 1mg/kg diet (0.05mg/kg 体重に相当) の暴露から 16週間後も生存。	12	12
亜急性毒性	ラット	6週間	6週間の最大耐容量 : 15mg/kg diet。 ・ 1mg/kg diet (0.05mg/kg 体重に相当) の暴露から 16週間後も生存。	12	12
亜急性毒性	ウサギ	1mg/kg 体重 反復投与	反復投与を受けた後に死亡。	12	12
亜急性毒性	イヌ	飼料中濃度 1mg/kg (0.025mg/kg 体重に相当)	2年間与えても影響なし	12	12
慢性毒性	ラット	2年間	NOAEL=飼料中濃度 1mg/kg (約 0.05mg/kg 体重に相当)	12	12
生殖毒性	マウス	—	NOAEL=0.5mg/kg 体重/日	12	12
生殖毒性	ラット	—	NOAEL=0.5mg/kg 体重/日		
生殖毒性	ハムスター	—	NOAEL=0.75mg/kg 体重/日	12	12
生殖毒性	ラット	飼料中濃度 2mg/kg (0.1mg/kg 体重/日に相当)	3世代にわたってエンドリンを与えても生殖に毒性影響を誘導しなかった。	12	12
発がん	マウス	—	・ 非悪性腫瘍に関する様々な影響が認められたが、それらは一貫したものではなかった。 ・ これらの試験は供試動物の生存率が低かったなどの欠陥があった。	12	12
発がん	ラット	—	・ 発がん性影響は認められなかった。 ・ これらの試験は供試動物の生存率が低かったなどの欠陥があった。	12	12
変異原性	—		<i>In vitro</i> 陰性	12	12
急性毒性	ニジマス	96時間	LC50 : 0.74~1.1µg/L (13~18°C) 2.4µg/L (2°C)	17	16

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
平均耐用 限界	ゴールドデン シャイナー	36時間	感受性個体群：3.0 μg/L 抵抗性固体群：310 μg/L	18	17
平均耐用 限界	ブルーギル サンフィッ シュ	36時間	感受性個体群：1.5 μg/L 抵抗性固体群：300 μg/L	18	17
平均耐用 限界	グリーンサ ンフィッシ ユ	36時間	感受性個体群：3.4 μg/L 抵抗性固体群：160 μg/L	18	17
亜急性毒 性	ニジマス	0.215、0.725、 2.15、7.25 mg/kg 飼料 (4.3、14.5、43、 145 μg/kg 体 重/日) (163 日間投与)	LOAEL=0.215mg/kg diet ・ 死亡した個体は無かったが、最 大用量では成長が抑制された。 最も低い用量でも血清電解質 濃度、重量オスモル濃度、総蛋 白量、コレステロール量、コル チゾール量、乳酸量および肝臓 グリコーゲン量などの生理的 パラメータの変化が認められ た。	18	17
亜急性毒 性	キンギョ	0.99、3.3、9.9、 33、99mg/kg diet (4.3、14.3、 43、143、430 μg/kg 体重/ 日) (3~4 ヶ月間 投与)	・ 33 および 99mg/kg 飼料の投与 群は、成長、生殖線の発達、甲 状腺活性、血清特性、総体脂肪 量、部位別脂肪量、行動および 死亡率に影響を与えた。 ・ 0.99~9.9mg/kg 飼料の投与群 は、成長と体脂肪量の増加を促 進する傾向が認められた。	18	17
急性毒性	ヤギ		経口 LD50=約 25mg/kg b.w.	18	17
亜急性毒 性	ヒツジ	2.5、5mg/kg 飼 料 (112 日間)	悪影響の兆候を示さなかった。	18	17
亜急性毒 性	ウシ	2.5、5mg/kg 飼 料 (112 日間)	悪影響の兆候を示さなかった。	18	17
急性毒性	ニワトリ		LD50：2~4mg/kg 体重	18	17
急性毒性	ハト		LD50：2mg/kg 体重	18	17
急性毒性	キジ		LD50：2mg/kg 体重	18	17
急性毒性	ウズラ		LD50：4mg/kg 体重	18	17
急性毒性	ライチョウ		LD50：1mg/kg 体重	18	17
急性毒性	マガモ		LD50：22mg/kg 体重 (1.5 日齢) 3mg/kg 体重 (7 日齢) 5mg/kg 体重 (6 ヶ月齢)	18	17
急性毒性	マガモ、ニ ホンウズ ラ、コリン ウズラ、コ ウライキジ	5 日	暴露 5 日後致死濃度は、14~ 22mg/kg (約 0.8~1.3mg/kg b.w. per day に相当)。	19	18

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	ニワトリの雛	1.5、3、6、12mg/kg 飼料 (7日齢から12週間)	<ul style="list-style-type: none"> 1.5および3mg/kg 飼料群:影響は見られなかった。 6および12mg/kg 飼料群:興奮と体重増加の減少を引き起こし、生存率は6mg/kg 飼料群は対照群の85%、12mg/kg 飼料群は対照群の5%。 	19	18
亜急性毒性	雄ニワトリの雛	5、10mg/kg 飼料 (5~21日齢の間に投与)	両投与群とも、体重増加が低下し、様々な酵素の量が用量依存的に増加。	19	18
亜急性毒性	ウズラ	0.5、1.5、10、20、50mg/kg 飼料 (1~105日齢の間)	<p>LOAEL : 0.5mg/kg 飼料。</p> <ul style="list-style-type: none"> 10mg/kg 飼料以上の群では2週間を超える生存個体は無かった。飼料消費量は異常に低く、筋肉協調、震えおよび機械性痙攣などの症状が認められた。 全群で、対照群と比べて生存率が減少。 	19	18
亜急性毒性	キジ	5、20mg/kg 飼料 (1日齢から投与)	8日以上生存したキジはいなかった。	19	18
生殖毒性	ウズラ	1.0mg/kg 飼料 (繁殖期に投与)	雛の生存率の低下が認められた。	19	18
生殖毒性	キジ	2、10mg/kg 飼料 (繁殖期に投与) ※最小投与量は不明	<p>NOAEL : 2mg/kg 飼料</p> <ul style="list-style-type: none"> 10mg/kg 飼料の投与で、産卵数と雛の生存率の低下を引き起こした。 2mg/kg 飼料までのエンドリンを含む飼料を与えた群では、キジの産卵数、受精率、孵化率および雛の生存率に影響を与えなかった。 	19	18
生殖毒性	マガモ	0.5、3mg/kg 飼料 (雌の産卵期を含めて12週間)	<p>NOAEL : 0.5mg/kg 飼料。</p> <ul style="list-style-type: none"> 産卵数と受精率は投与による影響を受けなかったが、3mg/kg 飼料群では胚の生存率が10%低下した。 	19	18
生殖毒性	マガモ	1、3mg/kg 飼料 (半年間)	<p>1mg/kg 飼料群は、3mg/kg 飼料のエンドリンを与えた群及び対照群よりも孵化成功率が高かった。</p> <p>3mg/kg 飼料群は、対照群よりも生殖率が低かった。</p>	19	18

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
神経毒性	ウズラ雛	2mg/kg (1~3 週齢の間に投与)	<ul style="list-style-type: none"> 刺激として動く影を与え、回避反応を毎日測定。 ・エンドリン暴露によって回避反応は有意に抑制されたが、無処理の飼料を2日間与えた後に正常に回復した。 	20	19
神経毒性	雄コリンウズラ	0.1、1mg/kg 飼料 (3日齢から138日間)	<p>逆転学習能力に対する LOAEL : 0.1mg/kg 飼料。</p> <ul style="list-style-type: none"> 5つの非空間識別逆転タスク(学習能力の試験)における能力を調べた。両投与群とも、対照群よりも間違いが多かった。 ・影響は、無処理の飼料を与えて50日後に逆転した。 	20	19
亜急性毒性	ニワトリ	1.0、15、30mg/kg 飼料 (50日間)	<p>NOAEL=1mg/kg 飼料</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.0mg/kg 飼料：死亡なし。 15mg/kg 飼料：8羽中5羽死亡。 ・30mg/kg 飼料：全ニワトリが死亡。 	20	19
急性毒性	ウサギ		経口 LD50 : 約 7mg/kg 体重	21	19
亜急性毒性	ウサギ	1 mg/kg 体重 (週に5日投与)	<ul style="list-style-type: none"> 5匹中4匹が、それぞれ2、30、35および50回の投与後に死亡。5匹目のウサギは50回投与後も生き残った。 びまん性変性変化が肝臓と腎臓に認められたが、脳には認められなかった。 	21	19
慢性毒性	イヌ	1、3、4、5~50mg/kg 飼料 (1.5年)	<p>NOAEL : 1mg/kg 飼料。</p> <ul style="list-style-type: none"> 5~50mg/kg 飼料群：50日以内に死亡。中枢神経系の興奮の兆候、脳、肝臓および腎臓のびまん性変性変化と、肺の充血および浮腫などが認められた。 4mg/kg 飼料群：生き残ったが、体重増加率の減少と相対肝重量の僅かな増加が認められた。 1もしくは3mg/kg 飼料群：1年半投与後も、臨床学的影響が認められなかった。3mg/kg 飼料群では心臓および肝臓の相対重量が増加。 	21	19

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
結論			<ul style="list-style-type: none"> ・ エンドリンは最も高い急性毒性を有する塩素系農薬である。 ・ 動物に最も多い毒性影響は神経系に生じる。 ・ 遺伝毒性や催奇形作用は認められていない。 ・ 産児の生存率は母体毒性を生じる用量よりも低用量で影響を受ける可能性がある。 ・ 魚類の 96 時間 LC50 値は 0.2~1.5 μ g/L。 ・ 生理的影響に基づくニジマスの経口 LOAEL は 0.2mg/kg 飼料 (4.3 μ g/kg 飼料/日に相当) ・ ヒツジとウシの NOAEL は 5mg/kg 飼料 ・ ニワトリの NOAEL は 1mg/kg 飼料。 ・ ウズラの LOAEL は 0.5mg/kg。マガモの NOAEL は 0.5mg/kg 飼料 ・ イヌの肉眼的病理所見と臨床効果に基づく NOAEL は、1mg/kg 飼料。 	27, 28	25, 26

動物飼料中の不適切物質としてのエンドリンに関する委員会からの要請に応え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-2005-183

2005年11月9日採択

要約 (原文、1 ページ)

エンドリンは脂溶性の有機塩素系殺虫剤である。その営利生産と使用は1950年代前半に始まった。しかし、最近25年間は世界中のほとんどの国で禁止されている。エンドリン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と国連欧州経済委員会 (United Nations Economic Commission for Europe : UNECE) の POP に関する長距離越境大気汚染条約の対象となっている。エンドリンの一部は環境中で δ - ケトエンドリンに変化する。

動物もヒトも、エンドリンは消化管から直ぐに吸収される。僅かに生物濃縮を見せる下等生物と比べ、哺乳類ではエンドリンは速やかに生体内変換されるため、あまり生物濃縮されない。主な影響は神経毒性と肝臓毒性であり、後者は慢性暴露後に認められる。エンドリンは遺伝毒性でも催奇性でもないが、胎児毒性が生じる可能性がある。

魚類由来の製品、特に魚油は最も高濃度のエンドリンを含んでいた。大多数の魚油試料はエンドリンを1~10 μ g/kg含んでいた。植物由来飼料に検出可能レベルのエンドリンが認められるのは稀であったが、その検出限界 (1~10 μ g/kg) は魚油の検出限界よりも高い場合が多かった。食品中に認められた量は、通常は家畜やペットに毒性を生じる量よりも遥かに低い。

エンドリンの生産量の少なさ、EUや世界中のほとんどの国々における禁止措置および環境中での生物濃縮が比較的低い傾向から、本農薬の成人および小児の一日摂取量は1ng/kg b.w. 以下と考えられる。したがって、ヒトの暴露はJMPR (FAO/WHO合同残留農薬専門家会議 : FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues) が定めた暫定耐容一日摂取量 (provisional tolerable daily intake : PTDI) の200ng/kg b.w.よりも遥かに低い。

キーワード : エンドリン、 δ - ケトエンドリン、環境運命、分析、毒性、飼料および食品における存在、キャリーオーバー、代謝、生物濃縮

目次 (原文、2ページ)

SUMMARY	1
BACKGROUND	4
1. General Background	4
2. Specific Background.....	5
TERMS OF REFERENCE	7
ASSESSMENT	8
1. Introduction	8
1.1. Synthesis and chemistry	8
1.2. Use and environmental fate.....	10
1.3. Toxicology in laboratory animals and hazard assessment for humans	11
2. Methods of analysis	12
3. Statutory limits.....	13
4. Occurrence in feed and animal exposure	14
5. Adverse effects on fish, livestock and pets, and exposure-response relationship	16
5.1. Introduction	16
5.2. Fish	16
5.3. Ruminants	17
5.4. Pigs	17
5.5. Birds	17
5.6. Rabbits	19
5.7. Pets	19
6. Toxicokinetics and tissue disposition	20
6.1. Absorption	20
6.2 Distribution.....	20
6.3 Metabolism	21
6.4 Excretion	23
7. Carry-over and tissue concentration	23
7.1. Excretion into milk and eggs.....	23
7.2. Tissue levels and bioaccumulation.....	24
8. Human dietary exposure	24
CONCLUSIONS	25
RECOMMENDATION	26
REFERENCES	27
SCIENTIFIC PANEL MEMBERS	31
ACKNOWLEDGEMENT	31
DOCUMENTATION PROVIDED TO EFSA.....	31

略語リスト (原文、3ページ)

ATSDR	米国環境有害物質・特定疾病対策庁 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
b.w.	体重 (Body weight)
CAS	化学情報検索サービス機関 (Chemical Abstract Service)
CLRTAP pollution)	長距離越境大気汚染条約 (Convention on long-range transboundary air pollution)
ECD	電子捕獲検出 (Electron capture detection)
EI	電子衝撃 (Electron impact)
EMRL	外因性残留基準 (Extraneous maximum residue limit)
EPA	米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
FEFAC	欧州飼料工業会 (European Feed Manufacturers' Federation)
GABA	γ - アミノ酪酸 (Gamma-aminobutyric acid)
GC	ガスクロマトグラフィー (Gas chromatography)
HRGC	高分解能ガスクロマトグラフィー (High-resolution gas chromatography)
HRMS	高分解能質量分析 (High-resolution mass spectrometry)
HSDB	有害物質データバンク (Hazardous Substances Data Bank)
IARC	国際癌研究機関 (International Agency on Research on Cancer)
JMPR	(FAOの専門家作業部会とWHOの専門家の) 合同残留農薬専門家会議 (Joint Meeting (of the FAO Working Party of Experts and the WHO Expert Committee) on Pesticide Residues
LC ₅₀	半数致死濃度 (処理動物の50%が死亡する濃度)
LD ₅₀	半数致死量 (処理動物の50%が死亡する用量)
LOAEL	最低影響量 (Lowest observed adverse effect level)
LRMS	低分解能質量分析 (Low resolution mass spectrometry)
ML	基準値 (Maximum level)
MRL	残留基準 (Maximum residue level)
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)
USDA	米国農務省 (United States Department of Agriculture)
UNECE	国連欧州経済委員会 (United Nation Economic Commission for Europe)
WHO-IPCS	世界保健機構・国際化学物質安全性計画 (World Health Organization - International Programme on Chemical Safety)

背景（本文、4ページ）

1. 一般般的背景（本文、4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/EC¹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/EC²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

¹ OJ L140, 30.5.2002, p. 10

² OJ L 115, 4.5.1999, p. 32

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）³。

SCANに2003年2月20日に承認されて2003年4月25日⁴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リスクに関する概要が述べられている。

いずれにせよ、付録中の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（本文、5ページ）

EU内におけるエンドリンの農薬としての利用は、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する1978年12月21日の委員会指令79/117/EEC⁵によって、1981年から大幅に限定されるようになり、1991年からは禁止された。

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/EEC⁶

- ・ 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/EEC⁷

- ・ 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/EEC⁸

³ 第135回 SCAN総会, 2001年3月21～22日、ブリュッセル、“point 8 – New questions”の概略報告(http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scan/out61_en.pdf)

⁴ 動物栄養に関する科学委員会の飼料中の不適切物質に関する意見、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)

⁵ OJ L 33, 08.02.1979, p. 36

⁶ OJ L 340, 09.12.1976, p.26

⁷ OJ L 221, 07.08.1986, p. 37

⁸ OJ L 221, 07.08.1986, p. 43

・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/EEC⁹

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/EC¹⁰が、1999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/EEC¹¹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。

エンドリン（エンドリンと δ -ケトエンドリンをまとめてエンドリンとして表現された）は、指令2002/32/ECの付録に列挙されている。

以下の表にて、指令2002/32/ECの付録に示されたエンドリンの最大基準値に関する規定を、農薬取締法における規定と比較した。

⁹ OJ L 350, 14.12.1990, p. 71

¹⁰ OJ L 184, 12.07.1997, p. 33

¹¹ OJ L 70, 16.3.2005, p. 1

指令2002/32/EC	
含水率12%の飼料に対するエンドリン（エンドリンと δ -ケトエンドリンをまとめてエンドリンとして表現された）のML	
製品	mg/kg
脂肪	0.05
その他の飼料	0.01

EU - 農薬残留規制	
販売される製品に適用可能なエンドリンのMRL	
製品	mg/kg
果物および野菜	0.01
油料種子	0.01
穀物	0.01
肉（脂肪）	0.05
牛乳	0.0008
卵	0.005

指令2002/32/ECにおけるエンドリンの基準値は農薬取締法における基準値に匹敵する。

委託事項（原文、7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エンドリン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エンドリンの毒物暴露量（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エンドリンの移動／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エンドリンもしくはエンドリン代謝物濃度に至る

- ・エンドリン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エンドリン汚染ソースとしての寄与の評価
 - ・各関連動物種の総エンドリン暴露量に対して、
 - ・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、8ページ）

1. 序論（原文、8ページ）

エンドリンは、昆虫類、げっ歯類および鳥類の防除に用いられる脂溶性有機塩素系農薬である。1950年から1980年代の中頃まで使用されたが、現在は世界中のほとんどの国々で使用が禁止されている。残留性有機汚染物質（persistent organic pollutants : POP）¹²に関するストックホルム条約とPOPの長距離越境大気汚染に関する国連欧州経済委員会（UNECE）の条約（CLRTAP-POP）¹³の対象となっている。エンドリンは長距離輸送される可能性がある。しかし、環境中のエンドリンの存在に関する情報は少ない。

1.1. 合成および化学的性質（原文、8ページ）

エンドリンは、J. Hyman & Co.によって開発され、1950年にアメリカとオランダで初めて製造ライセンスが取得された（WHO-IPCS, 1992）。エンドリンは、ディルドリンのエンド-エンド型立体異性体である。エンドリンの生産では、まず、塩化ビニルとヘキサクロロシクロペンタジエンの反応によって得られた生成物を脱塩化水素化してシクロペンタジエンによって濃縮し、イソドリンを生成する（図1）。そして、この中間生成物を過酢酸もしくは過安息香酸によりエポキシド化してエンドリンを得る。代替生産法は、中間生成物を得るためのシクロペンタジエンによる濃縮の代わりに、アセチレンによるヘキサクロロシクロペンタジエンの濃縮が含まれている（ATSDR, 1996）。

¹² http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_en.pdf

¹³ <http://www.unece.org/env/lrtap/full%20text/1998.POPs.e.pdf>

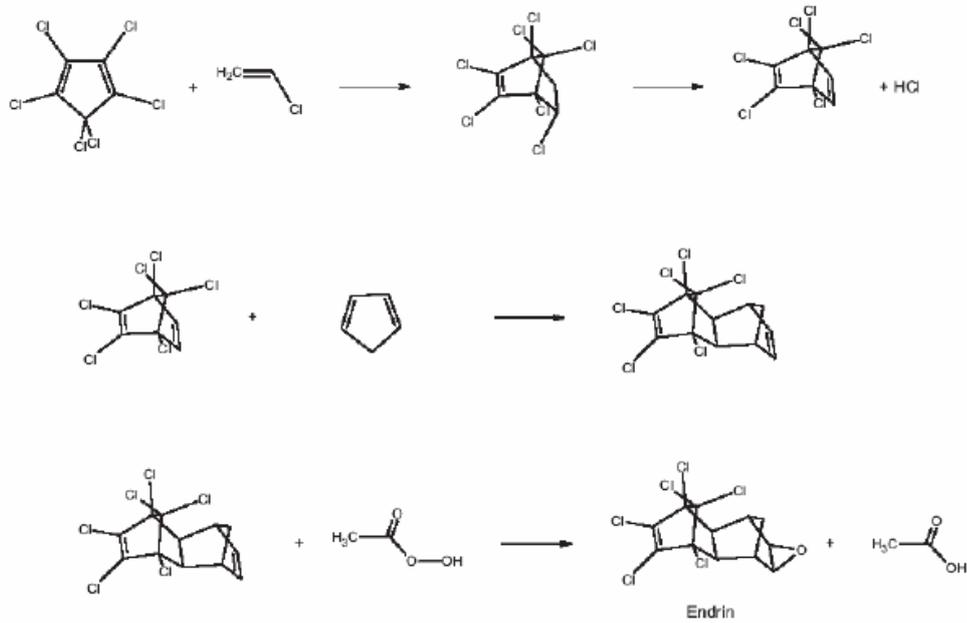


図1 エンドリンの合成

エンドリンの正確な名称 (CAS登録番号: 72-20-8) は、1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ-6,7-エポキシ-1,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -オクタヒドロ-1,4-エンド-エンド-5,8-ジメタノ-ナフタリンである。エンドリンの純度は92%以上である。確認された不純物は、エンドリンハーフケージケトン (1.57%)、イソドリン (0.73%)、ディルドリン (0.42%)、ヘプタクロロノルボルネン (0.09%)、エンドリンアルデヒド (0.05%) およびアルドリン (0.03%) である (Donoso *et al.*, 1979)。純粋物のエンドリンは白～淡褐色の結晶性固体であり、無臭～軽い科学臭を有する。融点は226～230℃で、245℃で分解する (WHO-IPCS, 1992)。蒸気圧は25℃において 2.7×10^{-5} Paと測定された。エンドリンのヘンリー定数は、25℃において 4.1×10^{-2} ～ 5.5×10^{-2} Pa m³/molと報告されている (ATSDR, 1996)。200 μ g/Lでの水への溶解度は低い。エンドリンはアルコールと石油炭化水素にやや溶けにくく、脂肪族炭化水素に中程度に溶け、アセトン、ベンゼン、四塩化炭素およびキシレンなどの有機溶剤に良く溶ける (WHO-IPCS, 1992)。Log Kowは5.3～5.6、Log Kocは4.5～5.2と報告された (ATSDR, 1996)。

工業銘柄のエンドリンは、常温での保存、および塩基性試薬、アルカリ性酸化剤、乳化剤、湿潤剤および溶剤を用いた製剤において安定である。紫外線影響下では異性化する。エンドリンは、濃縮された無機酸、酸触媒、酸性酸化剤および活性金属と反応する。触媒活性担体と混ぜると、エンドリンは分解する傾向にある。しかし、最も活性の高い粉末担体はヘキサメチレンテトラミンの添加によって非活性化されて、エンドリンとの安定な混合物を形成する。200℃以上に加熱すると、エンドリンは分子内転位によって殺虫剤としての活性が劣る δ -ケトエンドリンを形成する (WHO-IPCS, 1992)。

1.2. 利用および環境運命（原文、10ページ）

エンドリンは、ワタ、サトウキビ、タバコ、リンゴおよび穀粒のヨトウムシ類、野ネズミ類、バッタ類および穿孔虫類などの有害動物の防除のために1950年代に導入された葉面散布用の農薬であり、1haあたり活性成分0.2~0.5kgの用量で使用される（US-EPA, 1979a; HSDB, 1995）。多様な毒性を有するため、エンドリンは殺鼠剤や鳥駆除剤として使用されている（WHO-IPCS, 1992）。多くの化学的類似点を有するアルドリノールやディルドリンと異なり、エンドリンはシロアリ駆除や他の都市部向けの用途に大々的に使用されることは全く無かったようである（Blus *et al.*, 1989; HSDB, 1995）。

まだ少数のアフリカ、アジア・オセアニアおよび南米諸国では公式にエンドリンの使用が許されているが、一般的にはエンドリンの使用は制限されている（UNEP, 2003）。猛禽類や渡り鳥などの非標的個体群に対するエンドリンの毒性が、農薬としての使用中止の主な理由であった（Blus *et al.*, 1989; US-EPA, 1979b; USDA, 1995）。

世界もしくはヨーロッパでのエンドリンの生産規模や使用規模を確認することは不可能であった。アメリカでは、1962年には推定2300~4500トンのエンドリンが販売された（Whetstone, 1964）が、1971年の生産量は450トン未満であった（IARC, 1974）。1980年代初頭のアメリカにおけるエンドリンの年間使用量は約6トンであった（Gianessi, 1986）。

エンドリンの化学特性（低い水溶解度、環境中における高い安定性および半揮発性）は、それが長距離輸送されやすいことを示し、北極の淡水中にもエンドリンが検出されている（WHO-IPCS, 1995）。

エンドリンは室温・暗黒下での5年間の貯蔵中に異性体化して δ -ケトエンドリンになることが報告されている（Plimmer, 1972）。ガス-液体クロマトグラフィーの分析においてエンドリンを200°C以上に加熱すると、エンドリン分子は異性化して δ -ケトエンドリンやアルデヒドに変わる。この熱転移で微量に生成する物質は、異性体化されたアルコールであった。また、エンドリンは酸触媒下でも δ -ケトエンドリンに変換される（Phillips *et al.*, 1962）。

エンドリンが環境中から除去される機構には、光分解と微生物分解がある。太陽光の下では、 δ -ケトエンドリンが主要生成産物である。夏の強い日差しにより、7±2日以内にケトンへの異性化の約50%が生じたが、アルデヒドは9%しか生成されなかった（Rosen *et al.*, 1966; Plimmer, 1972; Mukerjee, 1985）。253.7および300nmで照射すると、ヘキサシクロヘキサン中のエンドリンは光分解されてペンタクロロ光分解産物であるハーフケージ

ケトンを収率80%で生じる。この光分解産物も野外で確認され、酸化や還元に対する抵抗性が高いことがわかった (Plimmer, 1972; Zabik *et al.*, 1971; Mukerjee, 1985)。石英セル中でエンドリンのアセトン溶液に水銀灯の光を24時間照射すると、最初に生成した δ -ケトエンドリンから塩素原子が失われることによって3種類の生成物が得られた (Dureja *et al.*, 1987)。

これらの光化学物質は最終残留物として重要である。例えば、 δ -ケトエンドリンはエンドリン施用後の綿花植物、キャベツおよびリンゴの葉に認められた (Plimmer, 1972; Mukerjee, 1985)。

エンドリンの微生物分解は嫌気条件下でも生じる (Donoso *et al.*, 1979)。生分解は *Trichoderma*属、*Pseudomonas*属および*Bacillus*属などの菌や微生物の助けを借りる。主な変換生成物は δ -ケトエンドリンである (Patil *et al.*, 1970)。

エンドリンの分解における微生物の役割を調べるため、様々な土壌から得た約150個の分離株をスクリーニングしたところ、25株から分解を示唆する結果を得た。少なくとも7個の分解産物が認められたが、エンドリンの δ -ケトエンドリンへの変換が最も多かった (Matsumura *et al.*, 1971)。

1.3. 実験動物における毒物学およびヒトに対する有害性評価 (原文、11ページ)

エンドリンの毒物学は1992年にWHO (WHO-IPCS, 1992) によって、そして1996年に米国環境有害物質・特定疾病対策庁 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry : ATSDR) (ATSDR, 1996) によって概説された。

ヒトにおけるエンドリンの血中半減期は、ほぼ24時間程度である。したがって、エンドリンはその立体異性体であるディルドリンと異なり、速やかに代謝されて哺乳類の体内に大量に蓄積することはない。エンドリンは潜在的な神経毒性を有する農薬である。急性毒性の症状は、興奮性亢進 (increased irritability)、震え (tremor) の後の硬直間代性痙攣 (tonic-clonic convulsions)、てんかん (ataxia)、運動失調 (ataxia) および呼吸困難 (dyspnoea) とチアノーゼ (cyanosis) である。エンドリン製剤の実験動物に対する経口LD₅₀は、3~43mg/kg b.w. である。ヒトでは幾つかの事故および自殺による致命的および非致命的な中毒の事例が発生している。事故による過剰暴露による非致命的な急性中毒の例が、エンドリン製造プラントの労働者に認められた。輸送中などに小麦粉や砂糖にエンドリンが混入した事故も幾つかあった。1967年にカタルとサウジアラビアで生じた事故では、エンドリンが48~1807mg/kg混入したパンを食べて874人が入院し、そのうちの26人が死亡して、500~750人

が中毒症状を示した。この事故でも他の事故でも、血中エンドリン濃度は中毒後の試料採取時期によって様々な値が報告され、死亡に至った場合は450 μ g/Lであった。(ATSDR, 1996; WHO-IPCS, 1992)。致死経口用量は約10mg/kg b.w.と推定された。てんかんを生じる単回経口用量は0.25~1.0mg/kg b.w.と推定された。通常は非致死中毒からの回復は早く、完全に回復する。

神経毒性の基本機構は、低用量での γ -アミノ酪酸(GABA)の機能抑制である。エンドリンは肝臓にも影響を与え、生体異物代謝酵素系を誘導する。幾つかの研究で、エンドリンが非変異原性であることが示された(ATSDR, 1996; WHO-IPCS, 1992)。

エンドリン代謝産物の多くは、エンドリンに似た、もしくはエンドリンよりも高い急性毒性を有する。 δ -ケトエンドリンはエンドリンよりも毒性が低いのにに対し、12-ケトエンドリンは哺乳類における毒性が最も高いエンドリン代謝産物と考えられ、ラット経口LD₅₀値は0.8~1.1mg/kg b.w. (Bedford *et al.*, 1975b)である。

経口毒性の短期試験がマウス、ラット、ウサギおよびイヌを用いて実施されている。マウスとラットでは、6週間の最大耐容量が5および15mg/kg dietであった。ラットは1mg/kg diet (0.05mg/kg body weightに相当)の暴露から16週間後も生存した。ウサギは1mg/kg body weightの反復投与を受けた後に死亡した。イヌでは、飼料中濃度1mg/kg (0.025mg/kg body weightに相当)のエンドリンを2年間与えても影響が無かった(WHO-IPCS, 1992)。

ラットの2年間の試験における毒性のNOAELは、飼料中濃度1mg/kg (約0.05mg/kg body weightに相当)であった。ほとんどの試験で、エンドリンはマウス、ラットもしくはハムスターに対して母体もしくは胎児毒性を引き起こす用量でも催奇性を示さなかった。NOAELは、マウスとラットでは0.5mg/kg body weight per day、ハムスターでは0.75mg/kg body weight per dayであった。エンドリンはラットの3世代にわたって、飼料中濃度2mg/kg (0.1mg/kg body weight per dayに相当)のエンドリンを与えても生殖に毒性影響を誘導しなかった(WHO-IPCS, 1992)。

幾つかの発癌性試験がマウスとラットでおこなわれている。マウスでは非悪性腫瘍に関する様々な影響が認められたが、それらは一貫したものではなかった。ラットでは発癌性影響は認められなかった。これらの試験はいずれも、供試動物の生存率が低かったなどの欠陥があった。エンドリンをN-ニトロソ-ジメチルアミンなどの腫瘍誘発剤と組み合わせた試験では、肝臓における腫瘍促進作用は認められなかった。エンドリンは*in vitro*試験では変異原性を示さず、*in vivo*試験での変異原性に関する試験は見つからなかった(ATSDR, 1996; WHO-IPCS, 1992)。

232人の労働者の職業暴露（4～27年間の暴露期間）では、医学的管理下（4～29年間の観察期間）での長期間の悪影響は報告されていない。唯一認められた影響は、薬物代謝酵素の可逆的促進の間接的な痕跡である。中毒の兆候や症状が生じるヒト血液中のエンドリンの閾値は、50～100µg/L（WHO-IPCS, 1992）と推定されている。

1987年にIARCは、エンドリンをグループ3（“ヒトに対する発癌性を分類できない物質”）に分類した。1994年には、JMPRがPTDIを0.0002mg/kg b.w.と定めた。

2. 分析方法（原文、12ページ）

信頼性の高いエンドリンの定量分析をおこなうには、細心の注意による不純物の除去、効率的な分離、完全な抽出および高感度な検出が必要である。食品、飼料および生物試料などの様々な環境マトリクス中で十分な実証が得られたエンドリン、 δ -ケトエンドリンおよび他の有機塩素系農薬の多くの有効な定量法が利用可能である。濃硫酸による処理などの強引な不純物除去の方法によって生じる損失を避けるためには注意が必要である。例えば、硫酸による除去後は、エンドリンの95%以上が分解された（Hernandez *et al.*, 1987）。両化合物の6つの塩素原子によって生じる高い電気陰性度のため、電子捕獲検出法（electron capture detection : ECD）による高分解能ガスクロマトグラフィー（high resolution gas chromatography : HRGC）は、エンドリンの立体異性の識別のみならず、干渉作用を示す可能性がある共抽出物からのエンドリンの分離にも広く用いられている分析方法である。

GC/ECDを用いる場合には、有機塩素系農薬やポリ塩化ビフェニル（PCB）などの他の干渉化合物からのエンドリンの効率的な分離が特に重要である。そのため、定期的なモニタリング調査では、極性の異なる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をおこなうことが義務付けられている。代替法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）と電子衝撃（electron impact : EI）もしくは負化学イオン化（negative chemical ionization : NCI）モードとの併用によって、共溶出の問題も解決することができる。GCと低分解能質量分析（low resolution mass spectrometry : LRMS）の併用は、選択性は高いが、GC/ECDよりも高い感度が必ずしも得られるとは限らない。LRMSとは対照的に、高分解能質量分析（high resolution mass spectrometry : HRMS）は高い感度が得られる。EIモードでの質量分析の一般的な利点は、安定同位体で標識した内部標準物質を用いた同位体希釈法が利用できることにある。しかし、この方法は感度、取り扱いおよび分析操作中の問題の認識しやすさの面で利点が少ない。

3. 法定基準（原文、13ページ）

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/EEC¹⁴は、EU内におけるエンドリンの農薬としての使用を1981年1月1日から制限し、1991年1月1日から完全に禁止した。

エンドリンは動物飼料中の不適切物質に関する指令2002/32/ECの付録¹⁵のリストに挙げられている。この指令は2003年8月1日に指令1999/29/ECの動物栄養中の不適切物質および製品¹⁶に置き換えられた。エンドリンとしてまとめて表現されたエンドリンおよび δ -ケトエンドリンに適用された基準値は、含水率12%の飼料に対して定められている。個別的背景も参照せよ。

しかし、エンドリンの基準値に関する指令2002/32/ECの付録にリストされた飼料原料の“脂肪”の呼び名は、飼料原料の流通と使用に関する指令96/25/EC¹⁷の付録のパートBに記された名称と一致しない。この指令は流通可能な飼料原料の名称を記している。例えば、“動物性脂肪”と“魚油”とは区別している。そのため、飼料原料中のエンドリン存在の一次的ソースとして特定された魚油（第4章参照）が指令2002/32/ECにおいて“脂肪”と“その他の飼料”のどちらの扱いになっているのかが不明である。

定量分析の下限値での残留基準が、果実や野菜などの植物由来の特定製品に対してEU規模で指令93/58/EEC¹⁸によって定められた。穀物のエンドリンのMRLとしての定量限界も指令86/362/EEC¹⁹によって定められ、動物由来食品に対するMRLは指令86/363/EEC²⁰によって定

¹⁴ OJ L 33, 8.2.1979, p. 36

¹⁵ OJ L140, 30.5.2002, p. 10

¹⁶ OJ L 115, 4.5.1999, p. 32

¹⁷ 指令70/524/EEC、74/63/EEC、82/471/EECおよび93/74/EECを改正し、指令77/101/EECを取り消した飼料原料の流通と使用に関する1996年4月29日の委員会指令(96/25/EC)。OJ L 125, 23.5.1996, p.35、少なくとも欧州議会と2001年7月23日の委員会の指令2001/46/ECによって改正された(OJ L234, 1.9.2001, p. 55)

¹⁸ 果実と野菜の中および表面の最大残留基準の設定に関する指令76/895/EEC の付録IIと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の設定に関する指令90/642/EECの付録を改正し、初めての基準値リストの構築をおこなった1993年6月29日の委員会指令93/5 (OJ L 211, 23/08/1993, P. 6)

¹⁹ 1986年6月24日の穀物の中および表面の残留農薬の基準値の設定に関する委員会指令86/362/EEC (OJ L 221, 7.8.1986, p. 37)

められた。

コーデックス委員会は果菜類、ウリ科作物および家禽肉におけるエンドリンの外因性残留基準 (extraneous maximum residue limits : EMRL) を策定した (<http://faostat.fao.org/faostat>を参照)。“EMRL”は、商品への農薬や汚染物質の直接的もしくは間接的な利用以外の環境ソース (前述の農業利用を含む) から発生する残留農薬もしくは汚染物質を対象としている。それは、食品、農産物もしくは動物飼料の中や表面上への存在が法律上許可もしくは認可されるコーデックス委員会が推奨する残留農薬や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、14ページ)

エンドリン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るだけなので、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って、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。

ベルギーでは、2000年～2004年に全部で870個の単体・複合飼料を対象として様々な不適切物質が分析された。試料の1つは、4 µg/kgの濃度 (88%の乾物ベースで) でエンドリンの痕跡を示していた。他の試料からは、2～10µg/kgの定量限界ではエンドリンは検出できなかった。エストニアでは、2004年5月～2004年3月に穀粒および完全飼料を中心とした42個の飼料試料を分析したが、20µg/kgの検出限界を超えるエンドリンは検出できなかった。デンマークは、1998年～2004年に収集・分析した994個の飼料試料の不適切物質に関する分析結果を報告した。8個の試料だけが4～29µg/kgのエンドリン (エンドリンと δ - ケトエンドリンをまとめてエンドリンとして表現された) を含んでいた。陽性を示した飼料は、ミンク

²⁰ 1986年7月24日の動物由来飼料の中および表面の残留農薬の基準値の設定に関する委員会指令86/363/EEC (OJ L 221, 7.8.1986, p. 43)。1993年6月29日の委員会指令 93/57/EECによって改正された (OJ L 211, 23/08/1983, p. 1)。

と魚の完全飼料、動物飼料用の脂肪および魚加工品であった。ドイツは、2004年に収集・分析した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。大豆製品、かんきつ類の搾汁残渣ペレット、トウモロコシペレットおよび椰子核由来製品を中心としたこれら試料のいずれも、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の検出限界を超えるエンドリンを含んでいた。フィンランドでは、14個の動植物由来の飼料試料の不適切物質を最近に分析した。いずれの試料もエンドリン（エンドリンと δ -ケトエンドリンをまとめてエンドリンとして表現された）は88%乾物ベースで10~50 $\mu\text{g}/\text{kg product}$ の検出限界以下であった。チェコ共和国で2003~2004年に分析された13個の魚粉試料からは、検出限界1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ においてエンドリンは検出されなかった。ノルウェーは2004年に分析した33個の飼料試料中におけるエンドリン存在の分析結果を報告した。魚油試料6個のうち4個が濃度1.1~3.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のエンドリンを含んでいた。他の試料（魚粉および植物由来飼料）からは、いずれも検出限界1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えるエンドリンは検出できなかった。

欧州飼料工業会（European Feed Manufacturers' Federation : FEFAC）によって提供された9つのサケ科魚類由来の飼料試料に関する最近のデータは、0.03~3.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のエンドリン量を示した。FEFACの以前の分析結果は平均的に幾分高い量を示した。66個の魚類由来飼料試料の分析では、現在の脂肪以外の全飼料のEU基準値である10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を少し超えるレベルのエンドリンが認められた例もあった。他の試料においては、エンドリンの量は1未満~9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であった。28個の魚油試料を分析した結果、ほとんどの試料が1未満~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のエンドリンを含み、最大濃度は20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。21個の魚粉試料のエンドリン含量は0.1未満~1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

de la RivaとAnadon(1991)により、比較的多い数の牛乳試料がスペイン北西部で1987年~1988年に収集され、エンドリンを含めた有機塩素系農薬の分析がおこなわれた。エンドリンは、いずれの試料からも検出されなかった。

エンドリンの存在に関するこれらのデータは、魚油が飼料チェーン内のエンドリンの主要汚染ソースであることを示唆している。平均的に、魚粉と魚類由来飼料試料は汚染が若干少なかった。対照的に、植物由来の飼料は検出限界に近いエンドリン量を稀に示しただけであった。しかし、その検出限界は魚油の検出限界値よりも高い（1~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）ことが多かった。

エンドリンの使用は過去25年の間に世界中でますます制限されてきているため、飼料と食品、特に植物由来の飼料と食品における検出頻度と検出量は全般的に低く、恐らく今後は更に減少するであろう。しかし、エンドリンが禁止されていない、もしくはつい最近に禁止された国々から流通した飼料が高濃度のエンドリンを含む可能性があることは忘れては

ならない。

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、16ページ)

5.1. 序論 (原文、16ページ)

魚類および陸生動物は汚染された飼料を介してエンドリンの暴露を受ける可能性がある。エンドリンは油剤、特に野菜油に混ぜると他の基質に混ぜた場合よりも毒性が高くなる。また、魚類は水や沈殿物を通じて、家畜は農薬散布等によって暴露を受ける可能性がある。したがって、エラ肺、皮膚からの摂取や吸収も、すべて可能性がある侵入経路である (Humphreys, 1988)。

エンドリン暴露に対する感受性は種、系統、年齢、性別、健康状態および脂肪組織によって異なる。本殺虫剤は主に脂肪組織に分布し、重大な影響は中枢神経系に生じるため、脂肪組織が小さい動物は脂肪組織が大きい動物よりも感受性が高い。急性中毒は中枢神経系の興奮を通じて発現する。症状は大きく異なるが、大部分は神経筋に関するものである。初期的な臨床的症状は投与量や摂取量によって異なるが、数分もしくは数日後に起こる (Humphreys, 1988)。

慢性暴露後の神経毒性の兆候は、震え (tremor)、痙攣 (convulsion) および抑うつ (depression) を伴って次第に激しくなる。体重増加の減少と肝臓の肥大および壊死も顕著にみられる影響である (Humphreys, 1988)。

エンドリンの急性毒性は、ほとんどの供試動物種においてアルドリンやディルドリンよりも高い。

5.2. 魚類 (原文、16ページ)

エンドリンは、水を介して暴露した魚類に対して高い毒性を示す。実験室条件下でのエンドリンの96時間LC₅₀値は、調査したほとんどの淡水および海産種において0.2~1.5µg/Lであった (WHO-IPCS, 1992)。ニジマスの稚魚の場合、13~18°Cの淡水中のLC₅₀値は0.74~1.1µg/Lであったが、2°Cの水では2.4µg/Lであった (Mayer and Ellersieck, 1986)。

特定の魚種 (カダヤシ、ゴールデンシャイナー、ブルーギルサンフィッシュおよびグリーンサンフィッシュ) は、水を介した暴露後にエンドリンや他の有機塩素系殺虫剤に対する

抵抗性の亢進が認められた (WHO-IPCS, 1992)。ゴールドデンシャイナー、ブルーギルサンフィッシュおよびグリーンサンフィッシュの感受性個体群の暴露36時間後の耐容限界の中央値はそれぞれ3.0、1.5および3.4 $\mu\text{g/L}$ であり、抵抗性個体群では310、300および160 $\mu\text{g/L}$ であった (Ferguson *et al.*, 1964)。

ニジマスの1齢魚に、0.215、0.725、2.15もしくは7.25 mg/kg diet (4.3、14.5、43もしくは145 $\mu\text{g/kg b.w. per day}$) のエンドリンを163日間与えて強制的に1時間泳がせた。この処理によって死亡した個体は無かったが、最大用量では成長が抑制された。また、最も低い用量でも血清電解質濃度、重量オスモル濃度、総蛋白量、コレステロール量、コルチゾール量、乳酸量および肝臓グリコーゲン量などの生理的パラメータの変化が認められた (Grant and Mehrle, 1973)。LOAELは、0.215 mg/kg diet であった。

キンギョの雄の成魚に0.99、3.3、9.9、33もしくは99 mg/kg diet (4.3、14.3、43、143もしくは430 $\mu\text{g/kg b.w. per day}$)のエンドリンを3~4ヶ月間与えた。33および99 mg/kg diet の高用量のエンドリンを与えた群は、成長、生殖線の発達、甲状腺活性、血清特性、総体脂肪量、部位別脂肪量、行動および死亡率に影響が見られた。一方、低用量 (0.99~9.9 mg/kg) のエンドリンを与えた群では、成長と体脂肪量の増加を促進する傾向が認められた (Grant and Mehrle, 1970)。

5.3. 反芻動物 (原文、17ページ)

ヤギ成体の経口LD₅₀は、約25 mg/kg b.w. (Radeleff, 1970) であった。

エンドリンを2.5もしくは5 mg/kg を含む飼料を112日間与えたヒツジとウシは、悪影響の兆候を示さなかった。

5.4. ブタ (原文、17ページ)

情報は確認されなかった。

5.5. 鳥類 (原文、17ページ)

急性暴露 (原文、17ページ)

ニワトリのエンドリンの経口LD₅₀は、2~4 mg/kg b.w. であることがわかった (Morin *et al.*, 1970)。ハト、キジ、ウズラおよびライチョウの経口LD₅₀は、それぞれ約2、2、4および1 mg/kg

b.w.であった (WHO-IPCS, 1992)。マガモでは齢数が急性経口毒性の感受性に及ぼす影響がHudson *et al.* (1972)によって調べられ、1.5日、7日および6ヶ月齢のマガモのLD50値はそれぞれ22、3および5mg/kg b.w.であった。

2～3週齢のマガモ、ニホンウズラ、コリンウズラおよびコウライキジの飼料中のエンドリンの暴露5日後致死濃度は、14～22mg/kg (約0.8～1.3mg/kg b.w. per dayに相当)であった (Hill *et al.*, 1975)。

長期暴露 (原文、18ページ)

ニワトリの雛は、エンドリンを1.5もしくは3mg/kg含む飼料を7日齢から12週間与えても影響は見られなかった。6および12mg/kg dietのエンドリン濃度は、興奮 (excitation) と体重増加の減少を引き起こし、生存率はそれぞれ対照群の85および5%であった (Sherman and Rosenberg, 1954)。

雄のニワトリの雛に5および10mg/kgのエンドリンを含む飼料を5～21日齢の間に与え、血清中の肝酵素の測定をおこなった。いずれのエンドリン量も体重増加が低下し、様々な酵素の量が用量依存的に増加した。酵素活性が最も高まったのは、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、コリンエステラーゼおよびアルカリ性ホスファターゼであった (Horn *et al.*, 1987)。

ウズラに0.5、1.5、10、20もしくは50mg/kg feedのエンドリンを1～105日齢の間に与えた。生存率はいずれの処理群も対照群と比べて減少し、10mg/kg feed以上のエンドリンを与えたウズラの中には2週間を超える生存個体は無かった。飼料消費量は異常に低く、筋肉協調 (muscular coordination)、震え (tremor) および機械性痙攣 (occasional convulsive movement) などの症状が認められた。本試験でのLOAELは0.5mg/kg feedであった。1日齢から5もしくは20mg/kgのエンドリンを与えたキジでも同様の結果が得られ、8日以上生存したキジはいなかった (Dewitt, 1956)。

生殖に関する試験は、ウズラとキジを用いてでおこなわれた。繁殖期にエンドリンを1.0mg/kg飼料 (1投与量試験) 含む飼料を与えたウズラでは、雛の生存率の低下が認められた。キジでは、繁殖期に10mg/kg飼料のエンドリンを含む飼料を与えた群では産卵数と雛の生存率の低下を引き起こした。2mg/kg飼料までのエンドリンを含む飼料を与えた群では、キジの産卵数、受精率、孵化率および雛の生存率に影響を与えなかった (NOAEL) (Dewitt, 1956)。

マガモの雌雄に0.5または3mg/kg飼料のエンドリンを含む飼料を、雌の産卵期を含めて12週間与えた。産卵数と受精率は影響を受けなかったが、3mg/kg飼料群では胚の生存率が10%低下した (Roylance *et al.*, 1985)。NOAELは0.5mg/kg飼料であった。別のマガモの生殖試験では、雌雄のマガモに1または3mg/kg飼料のエンドリンを含む飼料を半年間与えた。1mg/kg飼料のエンドリン群のマガモは、3mg/kg飼料のエンドリンを与えた群及び対照群よりも孵化成功率が高かった。3mg/kg飼料のエンドリンを与えたマガモは、対照群よりも生殖率が低かった (Spann *et al.*, 1986)。

エンドリンが回避反応に及ぼす影響を、ウズラの雛に2mg/kgのエンドリンを1~3週齢の間に与えて調べた。回避反応を誘導する刺激として動く影を与え、反応を毎日測定した。エンドリン暴露によって回避反応は有意に抑制されたが、無処理の飼料を2日間与えた後に正常に回復した (Kreitzer and Heinz, 1974)。

雄のコリンウズラに0.1もしくは1mg/kg dietのエンドリンを3日齢から138日間与え、5つの非空間識別逆転タスク (学習能力の試験) における能力を調べた。いずれの用量の処理個体も対照群よりも間違いが多かった。影響は、無処理の飼料を与えて50日後に逆転した (Kreitzer, 1980)。LOAELは、0.1mg/kg feedであった。

誤ってエンドリンに汚染された養鶏飼料による中毒の事例が幾つか報告された。20mg/kgのエンドリンで汚染された養鶏飼料は、拒食症 (anorexia)、てんかん (convulsion) および死を引き起こした (Phillips, 1973)。7群のニワトリが単一の小売店の餌によってエンドリンの毒に侵された。この小売店から流通した飼料中のエンドリン濃度は、1.8~35mg/kgと様々であった。発症時期 (2~21日以内) は飼料中のエンドリン濃度に反比例し、死亡率 (22~90%) はエンドリン濃度に比例した (Morin *et al.*, 1970)。その後の50日間の給餌試験の結果、1.0mg/kg feedのエンドリンではニワトリは全く死亡しなかったが、15mg/kg feedでは8羽中5羽のニワトリが死亡し、30mg/kg feedでは全てのニワトリが死亡した。NOAELは1mg/kg feedであった。

以上をまとめると、ニワトリのNOAELは1mg/kg feedであった。ウズラはエンドリンに対して比較的感受性が高いようであり、最も多く試験された鳥種であった。ウズラの雛では、LOAELは0.5mg/kg feedであった (死亡率および臨床学的影響)。繁殖期の成鳥のウズラに1.0mg/kg feedのエンドリン (1回のみ) を与えた場合に雛の生存率の低下が認められ、ウズラの逆転学習能力に対するLOAELは0.1mg/kg feedであった。マガモ成鳥のNOAELは0.5mg/kg feedであった。

1.6. ウサギ (原文、19ページ)

ウサギにおけるエンドリンの経口LD₅₀は約7mg/kg b.w.であった (Radeleff, 1970)。

1mg/kg b.w.の経口用量のエンドリンを週に5日のペースで投与したウサギの5匹中4匹が、それぞれ2、30、35および50回の投与後に死亡した。5匹目のウサギは50回投与後も生き残った。びまん性変性変化が肝臓と腎臓に認められたが、脳には認められなかった (Treon *et al.*, 1955)。

5.7. ペット類 (原文、19ページ)

5～50mg/kg dietのエンドリンを与えたイヌは、50日以内に死亡した。これらのイヌは餌を吐き戻し、無気力になり、よだれが出て、その後は食べるのを拒んだ。そして、痩せ衰えて呼吸困難 (respiratory distress) になり、中枢神経系の興奮の兆候が現れた。脳、肝臓および腎臓のびまん性変性変化と、肺の充血および浮腫が認められた。4mg/kg dietのエンドリンを6ヶ月間与えたイヌは生き残ったが、体重増加率の減少と相対肝重量の僅かな増加が認められた。1もしくは3mg/kg dietのエンドリンを1年半与えたイヌには、臨床学的影響が認められなかった。3mg/kg dietでは心臓および肝臓の相対重量が増加した (Treon *et al.*, 1955)。NOAELは、1mg/kg feedであった。

6. 薬物動態および組織内分布 (原文、20ページ)

6.1. 吸収 (原文、20ページ)

動物とヒトにおけるエンドリンの吸収に関するデータは少ない。エンドリンが経口暴露後に吸収されることを示す間接的な証拠を与える研究は僅かに存在するが、実験動物、家畜もしくはヒトにおける吸収の速度や程度に関する情報は得られない。¹⁴C-エンドリンを2回経口投与 (それぞれ約2mg/kg b.w.) した後のウサギの尿からの放射能の回収率は、本種におけるエンドリンの吸収が用量の50%以上であることを示唆している。

汚染飼料もしくは強制投与によりエンドリンを反復暴露したラットとイヌの試験では、6～7日後に定常状態に達することがわかった (WHO-IPCS, 1992)。¹⁴C-エンドリンを含む飼料を与えた雌鶏および泌乳牛では、摂取量と排出量がそれぞれ16～20週および4～9日間で摂取量と排泄量の均衡がとれた (Baldwin *et al.*, 1976)。この差異は、泌乳牛における (エンドリンの生物学的) 半減期が雌鶏より短いことを示唆している。

最近の報告では、スペイン南部の女性200人から採集されたヒトの血液試料の9%にエンドリンが存在（最大値6.24µg/L）することを示されている(Botella *et al.*, 2004)。恐らくその原因は汚染された食品の消費であると考えられ、ヒトではエンドリンの消化管吸収が起きていることを示唆している。

6.2 分布（原文、20ページ）

エンドリンは脂溶性が高いため、脂肪組織に沈着する傾向にある。雄のラットに2.5mg/kg b.w.の¹⁴C-エンドリンを単回経口投与して3日後（Hutson, 1976）、投与量に対する各組織のエンドリンの割合は肝臓1.2%、腎臓0.6%、脂肪1.7%、皮膚2.3%およびカーカス（主要臓器・組織を取り除いた後の残渣）12.2%であった。雌は雄よりも高い残留量を維持し、エンドリンの投与量に対する割合は肝臓2%、腎臓0.35%、脂肪8%、皮膚4%およびカーカス28.2%であった。妊娠中にエンドリンを投与したラットとハムスターの胎児の組織には、エンドリンの残留が認められた（Chernoff *et al.*, 1979; Kavlock *et al.*, 1981）。胎児組織中のエンドリン濃度は湿重量ベースで母体の肝臓の2~8%であり、エンドリンが胎盤を通過する可能性を示唆した。

Richardson *et al.* (1967)は、ビーグル犬に0.1mg/kg feed/dayのエンドリンを128日間投与した。組織中のエンドリン濃度が最も高かったのは脂肪（250~760µg/kg）で、続いて筋肉（120~310µg/kg）、心臓（125~170µg/kg）、脾臓（87~280µg/kg）、肝臓（77~84µg/kg）、腎臓（38~82µg/kg）および肺（17~33µg/kg）の順に高かった。放射性同位体で標識したエンドリンを泌乳牛に投与した（Baldwin *et al.*, 1976）結果、最もエンドリン濃度が高かったのは脂肪（全用量の約8%）であった。マガモの給餌試験では、処理群の雌は雄よりも体脂肪含量が高く、脂肪中のエンドリンの蓄積が高かった（Roylance *et al.*, 1985）。産卵鶏にゼラチンカプセル中の¹⁴C-エンドリンを0.13mg/kg diet 1日あたり約8µg/kg b.w.）で21週間にわたって毎日投与した結果、暴露期間最終日の残留量が最も高かったのは脂肪（1mg/kg）で、続いて肝臓（0.47mg/kg）、腎臓（0.17mg/kg）および腿肉（0.1mg/kg）の順に高かった（Baldwin *et al.*, 1976）。

エンドリンに汚染された飼料（2.5mg/kg feed）を147日間与えたブチナマズでは、平均残留量（湿重量ベース）が腎臓、肝臓および全身においてそれぞれ1.53、0.19および0.49µg/kgであった（Jackson, 1976）。この試験では、脂肪組織の測定はおこなわれなかった。

ヒトでの数少ない試験では、職業暴露を受けた集団の脂肪組織に有意な量のエンドリンの残留が認められたことが示されている。一般住民における残留は通常認められていない（WHO-IPCS, 1992）。しかし最近、Botella *et al.* (2004)がスペイン南部に住む女性200人の7%

の脂肪組織における残留量（陽性試料平均値=47ng/g lipid）を報告した。

6.3. 代謝（原文、21ページ）

全調査動物種において、主な生体内変化はエンドリンのメチレン橋における水酸化（図2のCompound I）によるsyn-12-ヒドロキシエンドリンの生成であり、そのほとんどはanti-12-ヒドロキシエンドリン（Compound IIおよびIII）の生成である。その次に多いのは、12-ケトエンドリンへの脱水素化（Compound VI）であり、マイナーな独立した経路としてはエポキシドからトランスジオールへの加水分解（図2のCompound V）とC-3位の水酸化（Compound IV）がある（Bedford *et al.*, 1975b; Hutson, 1981）。ヒドロキシル化代謝産物は、グルクロニドや硫酸塩として抱合体を形成する。この最終段階の生成物の尿と糞便間のバランスおよび分布から、ヒト、ラットおよびウサギの代謝の差異がわかる（Baldwin and Hutson, 1980; Bedford *et al.*, 1975b; Hutson, 1981; Hutson, 1976）。雄雌両方とも主要代謝産物はanti-12-ヒドロキシエンドリンであり、これは主として雄のラットではグルクロニドとして胆汁から、雌のラットでは硫酸抱合体として尿中に排出される。12-ケトエンドリンの生成と排出の性差も認められている（Hutson, 1976）。

放射性同位体で標識したエンドリンを含む飼料を21日間摂取した泌乳牛の試験では、ラットやウサギに似た代謝経路が示唆された（Baldwin *et al.*, 1976）。

エンドリン製造プラントの労働者から採集した尿と糞便からは、anti-ヒドロキシエンドリンやその関連グルクロニドおよび12-ケトエンドリンが認められた（Baldwin and Hutson, 1980）。

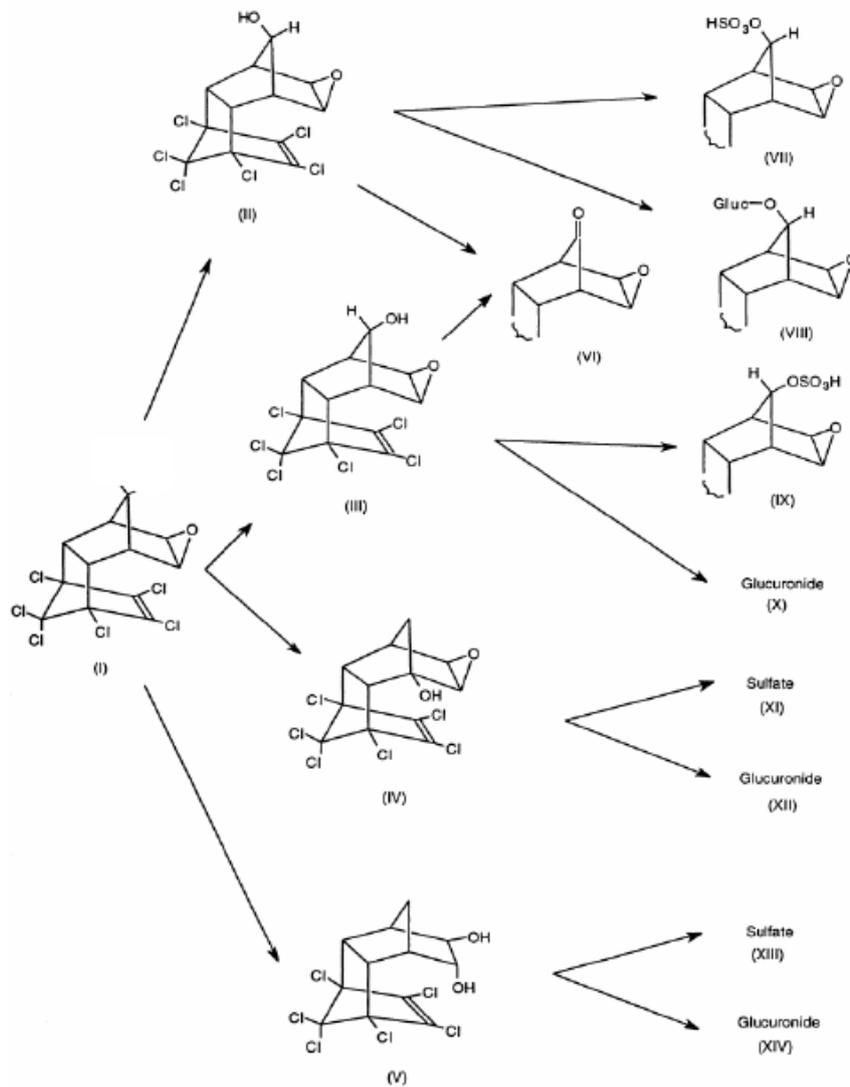


図2 野菜におけるエンドリンの代謝経路(ATSDR, 1996 より改変)

6.4 排泄 (原文、23ページ)

排泄はエンドリンの経口投与後速やかに生じる。ラットにおける生物学的半減期は1~6日である (WHO-IPCS, 1992)。ラットでは、エンドリンとその代謝産物は最初の24時間に主に糞便から (70~75%) 排泄される。ラットでは尿中にはわずか2%しか排泄されない (Baldwin *et al.*, 1970) のに対し、ウサギでは代謝産物の50%が尿中に排泄される (Bedford, 1975a)。ウサギの糞便中には未変化のエンドリンだけが認められた。

エンドリンおよびその代謝産物の胆汁からの排泄は、ラットでは雌よりも雄の方が遥かに

早く、その結果として雄のほうが雌よりも脂肪組織中の蓄積が低い。

乳牛に0.1mg/kg dietのエンドリンを含む飼料を21日間与えた結果 (Baldwin *et al.*, 1976) 、最大65%が尿中に代謝物として排泄され、20%が糞便中に一部未変化のエンドリンとして認められ、3%が乳中に主にエンドリンとして排泄された。

魚類では、Argyle *et al.* (1973)とJackson (1976)が、エンドリン0.04~4.0mg/kg feedを含む飼料を数ヶ月間与えた後で非汚染飼料を一定期間与えたブチナマズの生物学的半減期を、6~12日と報告した。

7. キャリーオーバーおよび組織中濃度 (原文、23ページ)

7.1. 母乳と卵への排出 (原文、23ページ)

2頭の乳牛に放射同位体で標識したエンドリンを飼料中濃度0.1mg/kgで21日間与えた (Baldwin *et al.*, 1976) 結果、放射能計数に基づいた母乳中の見掛けのエンドリン濃度は、全重量ベースで0.1µg/kgであった。母乳中における放射能の排出は、処理開始から4~6時間以内に一定となった。なお、anti-およびsyn-ヒドロキシエンドリン、12-ケトエンドリンおよび3-ヒドロキシエンドリンは検出されなかった。

Noble (1990)は、乳牛と産卵鶏にエンドリンを与えた試験から移動率を導き出した。算出されたエンドリンの割合は全乳では0.07で、全卵では0.7であった。マガモを用いた給餌試験 (Roycastle *et al.*, 1985) では、エンドリンは飼料中エンドリン濃度0.5および3mg/kgで処理された雌の卵に蓄積された。同様の試験結果が、Baldwin *et al.* (1976)によって飼料によって約0.13mg/kg feedまでエンドリンを21週間暴露された産卵鶏で認められた。卵の中の残留物は未変化のエンドリンであり、卵黄内に局在した。

7.2. 組織中濃度および生物濃縮 (原文、24ページ)

飼料中に0.1mg/kg per dayのエンドリンを128日間投与した後のビーグル犬の血中濃度は、時間ともなう蓄積を示さなかった (Richardson *et al.*, 1967) 。もっと最近にはNoble (1990) が、家禽とブタのエンドリン蓄積率を調べた。報告された脂肪組織中の蓄積率は、それぞれ飼料中のエンドリン投与量に依存して7~10および0.3~1.3であった。また、動物の脂肪中におけるエンドリンの蓄積は、アルドリンやディルドリンの蓄積よりも少ない。

Jackson (1976)は、エンドリン含有飼料 (2.5mg/kg dry weight) を147日間与えたブチナマズ (平

均体重約17g)におけるエンドリンの吸収量を報告した。この期間の最後における平均残留量は全身では0.49mg/kg、肝臓では0.19mg/kg、腎臓では1.53mg/kgであり、水中暴露試験で示された生物濃縮(魚類数種におけるエンドリンの生物濃縮係数>10000)と比べて食餌暴露を通じた生物濃縮が極めて限られた範囲で生じたことを示唆した。

スペイン南部に住む女性200人のエンドリン残留物の脂肪組織中濃度が測定された(Botella et al., 2004)。陽性試料(7%)の平均エンドリン濃度の計算値は47.4±36.7ng/g lipidであった(最大値148.1ng/ng lipid)。暴露状況に関する情報は無かった。

8. ヒトへの食事性暴露(原文、24ページ)

エンドリンの禁止と環境中における濃度の低さにより、現在の一般住民への暴露の可能性は極めて少ないと思われ、今後も更に減少し続けるであろう。しかし、最近の摂取に関する研究は少ない。米国環境有害物質・特定疾病対策庁(Agency for Toxic Substances and Disease Registry: ATSDR)は最近の20~30年間におけるエンドリンの摂取に関する有用な概説を発表している(ATSDR, 1996)。

米国食品医薬品庁(US-FDA)によって1978および1984年に実施されたトータルダイエットスタディの結果によると、エンドリンの平均食事性暴露量は1ng/kg b.w. per dayであった(Gartrell et al., 1986; Gunderson, 1988)。同様の方法による1991年のエンドリンの食事性暴露の推定量は、0.1ng/kg b.w. per dayになった(USFDA, 1992)。これらの試験結果は、1993~1996年にカナダ全域で得られた調査結果(Health Canada, 2004)およびチェコ共和国での1994~2003年のマーケットバスケットスタディーに基づく食事性暴露量と一致した(Adamikanova et al., 2003)。チェコ共和国のデータを用いて、本パネルは最近の食事性暴露量の評価を実施した。その結果、最近の食事性暴露量は0.6ng/kg b.w. per dayの中程度のエンドリン摂取量であり、95パーセンタイル値は1.2ng/kg b.w. per dayであった。この摂取量は10年前のチェコ共和国の記録よりも約90%低い量であった。

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、ルクセンブルク、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プールのエンドリンおよびδ-ケトエンドリンの分析をおこなった。これらの試料のいずれも検出限界である1µg/kg milk fatを超える両化合物を含んでいなかった。

これらの僅かな暴露データは、実際のヒトのエンドリン日常摂取量はJMPRによって定められたPTDI (200ng/kg body weight) よりも遥かに低いことを示唆する (JMPR, 1994)。

結論 (原文、25ページ)

化学および環境運命 (原文、25ページ)

- ・ エンドリンは農薬として1950年代前半から使用されている。1980年代からはEU内および世界中のほとんどの地域で禁止されているが、一部の国々ではまだ限定的使用のために登録されている。エンドリンは環境中で δ -ケトエンドリンに変換され、長距離移動に耐えることができる。

- ・ エンドリンは生物濃縮の傾向が低く、特に高等生物では生物濃縮の傾向が低い。

飼料中の存在 (原文、25ページ)

- ・ 魚類由来飼料、特に魚油は最も高レベルのエンドリンを含むことがわかり、そのほとんどが1~10 μ g/kgであった。

- ・ 植物由来飼料から検出可能レベルのエンドリンが認められることは稀である。しかし、その検出限界 (1~10 μ g/kg) は魚油の検出限界よりも高いことが多い。

動物における悪影響 (原文、25ページ)

- ・ エンドリンは最も高い急性毒性を有する塩素系農薬である。

- ・ 動物に最も多い毒性影響は神経系に生じる。遺伝毒性や催奇形作用は認められていない。産児の生存率は母体毒性を生じる用量よりも低用量で影響を受ける可能性がある。

- ・ 水を介して暴露を受ける魚類はエンドリンに対する感受性が高く、96時間LC₅₀値は0.2~1.5 μ g/Lである。生理的影響に基づくニジマスの経口LOAELは0.2mg/kg feed (4.3 μ g/kg b.w./日に相当) である。

- ・ ヒツジとウシのNOAELは5mg/kg feedであった。

・ニワトリのNOAELは1mg/kg feedであった。ウズラはニワトリよりも感受性が高く、LOAELは0.5mg/kg feedであった。マガモのNOAELは0.5mg/kg feedであった。

・イヌの肉眼的病理所見と臨床効果に基づくNOAELは、1mg/kg feedであった。

・適正な農業活動によって生産された飼料を介した動物への暴露に関する入手可能データによると、陸生動物は毒性影響を生じさせるレベルの暴露を受ける可能性は無いようである。

キャリーオーバー（原文、26ページ）

・動物もヒトも、エンドリンは消化管から速やかに吸収された後、その多くが代謝される。哺乳類の脂肪組織における蓄積は限られた程度である。

・魚類は、エンドリンの飼料投与後の生物濃縮係数が1未満であった。

・飼料から母乳および卵へのエンドリンの移動率は、それぞれ0.07および0.7である。

ヒトへの暴露（原文、26ページ）

・エンドリンの生産量の少なさ、EUや世界中のほとんどの国々における禁止措置、および環境中での生物濃縮が比較的低い傾向から、本農薬の成人および小児の一日摂取量は1ng/kg b.w.以下と考えられる。さらに、ヨーロッパ諸国10ヶ国から2000年代前半に収集したヒト母乳試料からは、エンドリンと δ -ケトエンドリンは検出されなかった。したがって、ヒトへの暴露量はJMPRが定めたPTDIの200ng/kg b.w.よりも遥かに低い。

データベースの重大なギャップ（原文、26ページ）

・本パネルは、エルドリンの吸収および毒性に関するデータが少なくても、データベースは現状を的確に示すのに十分であると認めた。

提言（原文、26ページ）

・ δ -ケトエンドリンは潜在的な残留物であり、定量分析中に形成される可能性もあるため、飼料の分析はエンドリンと δ -ケトエンドリンの両方に対して実施し続ける必要がある。

・EU加盟国は欧州委員会に求められるままに、法定基準を遵守しているか否かだけで調査データを報告している。リスク評価の目的のためにデータの有効利用を図るには、個別の化合物名やそれらの実際の濃度が報告されることが必要である。

・魚油などの関連飼料原料の法律上の分類を明確にするため、EU指令2002/32/ECの付録に列挙されている飼料製品の名称は、EU指令96/25/ECに規定されている名称と一致させるべきである。

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	米国環境有害物質・特定疾病対策庁
b.w.	Body weight	体重
CAS	Chemical Abstract Service	化学情報検索サービス機関
CLRTAP	Convention on long-range transboundary air pollution	長距離越境大気汚染条約
ECD	Electron capture detection	電子捕獲検出
EI	Electron impact	電子衝撃
EMRL	Extraneous maximum residue limit	外因性残留基準
EPA	Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品庁
FEFAC	European Feed Manufacturers' Federation	欧州飼料工業会
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ - アミノ酪酸
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HRGC	High-resolution gas chromatography	高分解能ガスクロマトグラフィー
HRMS	High-resolution mass spectrometry	高分解能質量分析
HSDB	Hazardous Substances Data Bank	有害物質データバンク
IARC	International Agency on Research on Cancer	国際癌研究機関
JMPR	(Joint Meeting (of the FAO Working Party of Experts and the WHO Expert Committee) on Pesticide Residues	FAOの専門家作業部会とWHOの専門家の) 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	Lethal Concentration 50	半数致死濃度(処理動物の50%が死亡する濃度)
LD ₅₀	Lethal Dose 50	半数致死量(処理動物の50%が死亡する用量)
LOAEL	Lowest observed adverse effect level	最低影響量
LRMS	Low resolution mass spectrometry	低分解能質量分析
ML	Maximum level	基準値
MRL	Maximum residue level	残留基準
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
USDA	United States Department of Agriculture	米国農務省
UNECE	United Nation Economic Commission for Europe	国連欧州経済委員会
WHO-IPCS	World Health Organization - International Programme on Chemical Safety	世界保健機構・国際化学物質安全性計画