

## 農薬専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたアルドリン及びディルドリンに係る食品健康影響評価(平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号、平成22年12月10日付け厚生労働省発食安1210第4号及び平成24年5月16日付け厚生労働省発食安0516第6号)については、平成24年9月27日に開催された第86回農薬専門調査会幹事会及び平成24年10月26日に開催された第87回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. アルドリン及びディルドリンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成24年12月10日(月)開催の食品安全委員会(第457回会合)の翌日の平成24年12月11日(火)から平成25年1月9日(水)までの30日間。

#### 2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

## 農薬評価書

# アルドリ ン 及び ディルドリン

2012年12月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目次

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

3. 土壌中運命試験	21
(1) リーチング試験 (カラム①) <参考資料>	21
(2) リーチング試験 (カラム②) <参考資料>	21
(3) リーチング試験 (圃場①)	21
(4) リーチング試験 (圃場②)	22
(5) リーチング試験 (圃場③) <参考資料>	22
(6) リーチング試験 (圃場④) <参考資料>	22
(7) リーチング試験 (圃場⑤) <参考資料>	22
4. 水中運命試験	22
5. 土壌残留試験	22
6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験	23
(2) 後作物残留試験	23
(3) 脂肪組織への蓄積率	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	23
(1) ラット等	23
(2) 畜産動物	24
(2) 代謝物	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ①)	25
(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ②)	25
(3) 眼刺激性試験 (ウサギ)	25
(4) 皮膚感作性試験 (モルモット)	25
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料>	25
(2) 亜急性毒性試験 (ラット③) <参考資料>	25
(3) 亜急性毒性試験 (代謝物 V)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 慢性毒性試験 (ラット①)	26
(2) 慢性毒性試験 (ラット②)	26
(3) 慢性毒性試験 (ラット③) <参考資料>	26
(4) 慢性毒性試験 (ラット④) <参考資料>	27
(5) 慢性毒性試験 (ラット⑤) <参考資料>	27
(6) 慢性毒性試験 (ラット⑥) <参考資料>	27
(7) 慢性毒性試験 (ラット⑦) <参考資料>	27
(8) 慢性毒性試験 (ラット⑧) <参考資料>	27
(9) 慢性毒性試験 (ラット⑨) <参考資料>	28

(10) 慢性毒性試験 (イヌ①) .....	28
(11) 慢性毒性試験 (イヌ②) .....	28
(12) 慢性毒性試験 (イヌ③) <参考資料> .....	28
(13) 慢性毒性試験 (イヌ④) <参考資料> .....	29
(14) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) <参考資料> .....	29
(15) 慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) <参考資料> .....	30
(16) 発がん性試験 (ラット) <参考資料> .....	30
(17) 発がん性試験 (マウス①) <参考資料> .....	31
(18) 発がん性試験 (マウス②) <参考資料> .....	31
12. 神経毒性試験 .....	31
(1) 神経毒性試験 (ラット) .....	31
(2) 神経毒性試験 (イヌ) .....	31
13. 生殖発生毒性試験 .....	32
(1) 3世代繁殖試験 (ラット) .....	32
(2) 6世代繁殖試験 (マウス) .....	32
(3) 1世代繁殖試験 (イヌ①) .....	32
(4) 1世代繁殖試験 (イヌ②) .....	32
(5) 発生毒性試験 (ラット) .....	33
(6) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	33
(7) 発生毒性試験 (ハムスター) <参考資料> .....	33
14. 遺伝毒性試験 .....	34
II-2. 【ディルドリン】 .....	36
1. 動物体内運命試験 .....	36
(1) 分布 (ラット①) .....	36
(2) 分布 (ラット②) .....	36
(3) 分布 (ラット③) .....	36
(4) 分布 (ラット④) <参考資料> .....	37
(5) 分布 (ラット⑤) <参考資料> .....	37
(6) 分布 (ラット⑥) <参考資料> .....	37
(7) 分布 (ラット⑦) <参考資料> .....	37
(8) 分布 (ラット⑧) <参考資料> .....	37
(9) 分布 (ラット⑨) <参考資料> .....	38
(10) 分布 (ラット⑩) <参考資料> .....	38
(11) 分布 (ラット⑪) <参考資料> .....	38
(12) 代謝 (ラット) <参考資料> .....	38
(13) 排泄 (ラット①) <参考資料> .....	39
(14) 排泄 (ラット②) <参考資料> .....	39
(15) 排泄 (ラット③) <参考資料> .....	39

(16) 排泄 (ラット④) <参考資料> .....	39
(17) 排泄 (ラット⑤) <参考資料> .....	39
(18) 排泄 (ラット⑥) <参考資料> .....	40
(19) 排泄 (ラット⑦) <参考資料> .....	40
(20) 動物体内運命試験 (イヌ①) .....	40
(21) 動物体内運命試験 (イヌ②) .....	40
(22) 動物体内運命試験 (イヌ③) <参考資料> .....	41
(23) 動物体内運命試験 (アカゲザル①) .....	41
(24) 動物体内運命試験 (アカゲザル②) .....	41
(25) 動物体内運命試験 (サル肝細胞) <参考資料> .....	42
(26) 動物体内運命試験 ( <i>in vitro</i> ①) <参考資料> .....	42
(27) 動物体内運命試験 ( <i>in vitro</i> ②) <参考資料> .....	42
(28) 動物体内運命試験 (種差: 吸収) <参考資料> .....	42
(29) 動物体内運命試験 (種差: 分布①) <参考資料> .....	43
(30) 動物体内運命試験 (種差: 分布②) <参考資料> .....	43
(31) 動物体内運命試験 (種差: 分布④) <参考資料> .....	44
(32) 動物体内運命試験 (家畜) <参考資料> .....	44
(33) 動物体内運命試験 (ニワトリ) <参考資料> .....	44
(34) 動物体内運命試験まとめ (アルドリン及びディルドリン) .....	44
2. 植物体内運命試験 .....	45
3. 土壌中運命試験 .....	45
(1) リーチング試験 .....	45
4. 作物等残留試験 .....	45
(1) 作物残留試験 .....	45
(2) 畜産物残留試験 .....	45
(3) 乳汁及び組織への移行率並びに蓄積率 .....	47
5. 一般薬理試験 .....	48
6. 急性毒性試験 .....	48
(1) ラット等 .....	48
(2) 畜産動物 .....	49
7. 皮膚に対する刺激性試験 .....	49
8. 亜急性毒性試験 .....	49
(1) 亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料> .....	49
(2) 亜急性毒性試験 (ラット②) <参考資料> .....	49
(3) 亜急性毒性試験 (ラット③) <参考資料> .....	49
(4) 亜急性毒性試験 (ラット④) <参考資料> .....	50
(5) 亜急性毒性試験 (マウス①) <参考資料> .....	50
(6) 亜急性毒性試験 (マウス②) <参考資料> .....	50

(7) 亜急性毒性試験 (マウス③) <参考資料> .....	50
(8) 亜急性毒性試験 (ウサギ①) <参考資料> .....	50
(9) 亜急性毒性試験 (ウサギ②) <参考資料> .....	51
(10) 亜急性毒性試験 (イヌ①) <参考資料> .....	51
(11) 亜急性毒性試験 (イヌ②) <参考資料> .....	51
9. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	51
(1) 慢性毒性試験 (ラット①) .....	51
(2) 慢性毒性試験 (ラット②) <参考資料> .....	52
(3) 慢性毒性試験 (ラット③) <参考資料> .....	52
(4) 慢性毒性試験 (ラット④) <参考資料> .....	52
(5) 慢性毒性試験 (ラット⑤) <参考資料> .....	52
(6) 慢性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	52
(7) 慢性毒性試験 (イヌ①) .....	53
(8) 慢性毒性試験 (イヌ②) <参考資料> .....	53
(9) 慢性毒性試験 (イヌ③) <参考資料> .....	53
(10) 慢性毒性試験 (イヌ④) <参考資料> .....	54
(11) 慢性毒性試験 (イヌ⑤) <参考資料> .....	54
(12) 慢性毒性試験 (イヌ⑥) <参考資料> .....	54
(13) 慢性毒性試験 (サル) <参考資料> .....	54
(14) 慢性毒性試験 (家畜) <参考資料> .....	55
(15) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット①) .....	55
(16) 慢性毒性/発がん性併合試験試験 (ラット②) <参考資料> .....	56
(17) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット③) <参考資料> .....	56
(18) 慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) <参考資料> .....	57
(19) 発がん性試験 (マウス①) <参考資料> .....	57
(20) 発がん性試験 (マウス②) <参考資料> .....	58
(21) 発がん性試験 (マウス③) <参考資料> .....	59
(22) 発がん性試験 (マウス④) <参考資料> .....	59
(23) 発がん性試験 (マウス⑤) <参考資料> .....	59
(24) 発がん性試験 (マウス⑥) <参考資料> .....	59
(25) 発がん性試験 (マウス⑦) <参考資料> .....	60
(26) 発がん性試験 (マウス⑧) <参考資料> .....	60
(27) 発がん性試験 (マウス⑨) <参考資料> .....	60
(28) 発がん性試験 (マウス⑩) <参考資料> .....	60
(29) 発がん性試験 (マウス⑪) <参考資料> .....	61
(30) 発がん性試験 (マウス⑫) <参考資料> .....	61
(31) 発がん性試験 (マウス⑬) <参考資料> .....	61
(32) 発がん性試験 (ハムスター①) <参考資料> .....	61

(33) 発がん性試験 (ハムスター②) <参考資料> .....	62
10. 神経毒性 .....	62
(1) 神経毒性 (ラット) .....	62
11. 生殖発生毒性試験 .....	62
(1) 3世代繁殖試験 (ラット①) .....	62
(2) 3世代繁殖試験 (ラット②) .....	62
(3) 繁殖試験 (ラット③) .....	63
(4) 繁殖試験 (ラット④) <参考資料> .....	63
(5) 繁殖試験 (マウス①) .....	63
(6) 繁殖試験 (マウス②) .....	64
(7) 繁殖試験 (マウス③) .....	64
(8) 繁殖試験 (マウス④) <参考資料> .....	64
(9) 繁殖試験 (イヌ) .....	64
(10) 繁殖試験 (ヒツジ) <参考資料> .....	65
(11) 発生毒性試験 (ラット①) .....	65
(12) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料> .....	65
(13) 発生毒性試験 (ラット③) <参考資料> .....	65
(14) 発生毒性試験 (マウス①) .....	66
(15) 発生毒性試験 (マウス②) .....	66
(16) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料> .....	66
12. 遺伝毒性試験 .....	66
13. その他の試験 .....	69
(1) ディルドリンの胎盤透過性 (ラット) <参考資料> .....	69
(2) ディルドリンの胎盤透過性 (マウス) <参考資料> .....	69
(3) ディルドリンの胎盤透過性 (ウサギ) <参考資料> .....	69
(4) 肝臓限局性病変の選択的な促進 (ラット及びマウス) <参考資料> .....	70
(5) 肝腫瘍誘発試験 (ラット) <参考資料> .....	70
(6) 肝腫瘍誘発試験 (ラット) <参考資料> .....	70
(7) 肝腫瘍誘発試験 (マウス) <参考資料> .....	71
(8) 酵素誘導試験 (ラット①) <参考資料> .....	71
(9) 酵素誘導試験 (家畜①) <参考資料> .....	71
(10) 酵素誘導試験 (家畜②) <参考資料> .....	72
(11) 免疫抑制作用 (マウス①) <参考資料> .....	72
(12) 免疫抑制作用 (マウス②) <参考資料> .....	72
II-3. ヒトへの影響 .....	73
1. 吸収、分布、代謝及び排泄 .....	73
(1) 吸収①<参考資料> .....	73
(2) 吸収②<参考資料> .....	73



(3) 吸収③<参考資料> . . . . .	73
(4) 吸収④<参考資料> . . . . .	73
(5) 半減期<参考資料> . . . . .	73
(6) 分布①<参考資料> . . . . .	73
(7) 分布②<参考資料> . . . . .	74
(8) 分布③<参考資料> . . . . .	74
(9) 分布④<参考資料> . . . . .	74
(10) 代謝①<参考資料> . . . . .	75
(11) 代謝②<参考資料> . . . . .	75
(12) 排泄<参考資料> . . . . .	75
2. 毒性 . . . . .	75
(1) 急性毒性①<参考資料> . . . . .	75
(2) 急性毒性②<参考資料> . . . . .	75
(3) 急性毒性③<参考資料> . . . . .	75
(4) 長期毒性①<参考資料> . . . . .	76
(5) 長期毒性②<参考資料> . . . . .	76
(6) 長期毒性③<参考資料> . . . . .	76
3. 酵素誘導 . . . . .	76
(1) 酵素誘導<参考資料> . . . . .	76
4. 疫学的調査 . . . . .	76
(1) 疫学的調査①<参考資料> . . . . .	76
(2) 疫学的調査②<参考資料> . . . . .	77
(3) 疫学的調査③<参考資料> . . . . .	77
(4) 疫学的調査④<参考資料> . . . . .	77
(5) 疫学的調査⑤<参考資料> . . . . .	78
(6) 疫学的調査⑥<参考資料> . . . . .	78
II-4. フォトディルドリン (代謝物 III) . . . . .	78
1. 動物体内運命試験 . . . . .	78
(1) 吸収 (ラット①) <参考資料> . . . . .	78
(2) 分布 (ラット②) <参考資料> . . . . .	78
(3) 分布 (ラット③) <参考資料> . . . . .	79
(4) 分布 (ラット④) <参考資料> . . . . .	79
(5) 分布 (ラット⑤) <参考資料> . . . . .	79
(6) 分布 (イヌ①) <参考資料> . . . . .	79
(7) 分布 (イヌ②) <参考資料> . . . . .	79
(8) 代謝 (ラット) <参考資料> . . . . .	80
(9) 代謝 (サル) <参考資料> . . . . .	80
(10) 排泄 (ラット①) <参考資料> . . . . .	80

(1 1) 排泄 (ラット②) <参考資料> .....	80
(1 2) 排泄 (サル①) <参考資料> .....	80
(1 3) 排泄 (サル②) <参考資料> .....	81
2. 植物体内運命試験<参考資料> .....	81
3. 作物等残留試験 .....	81
(1) 後作物残留試験<参考資料> .....	81
4. 急性毒性試験<参考資料> .....	81
5. 亜急性毒性試験 .....	82
(1) 亜急性毒性試験<参考資料> .....	82
(2) 亜急性毒性試験 (ラット②) <参考資料> .....	82
(3) 亜急性毒性試験 (ラット③) <参考資料> .....	83
(4) 亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	83
(5) 亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料> .....	83
6. 慢性毒性試験 .....	83
(1) 慢性毒性試験 (ラット) <参考資料> .....	83
(2) 慢性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	84
7. 発生毒性試験 .....	84
(1) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料> .....	84
(2) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	84
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	85
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称 .....	90
・ 別紙 2 : 検査値等略称 .....	91
・ 別紙 3 : 作物残留試験 .....	92
・ 参照 .....	95

## ＜審議の経緯＞

### ー清涼飲料水関連ー

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

### ーポジティブリスト制度関連ー

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照3）
2010年	12月	10日	厚生労働大臣から食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1210第4号）
2010年	12月	10日	関係書類の接受（参照4、7～17）
2010年	12月	16日	第360回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	5月	16日	厚生労働大臣から食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0516第6号）
2012年	5月	21日	関係書類接受（参照5～6）
2012年	5月	24日	第432回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	9月	27日	第86回農薬専門調査会幹事会
2012年	10月	26日	第87回農薬専門調査会幹事会
2012年	12月	10日	第457回食品安全委員会（報告）

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

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

中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

野村一正  
畑江敬子  
本間清一

畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

\* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

\* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

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

#### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

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

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

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

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

小林裕子

布柴達男

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

三枝順三

西川秋佳\*\*

林 真 (座長代理\*)

佐々木有

布柴達男

赤池昭紀

代田眞理子\*\*\*\*

根岸友恵

石井康雄

高木篤也

平塚 明

泉 啓介

玉井郁巳

藤本成明

上路雅子

田村廣人

細川正清

臼井健二

津田修治

松本清司

江馬 眞

津田洋幸

柳井徳磨

大澤貫寿

出川雅邦

山崎浩史

太田敏博

長尾哲二

山手丈至

大谷 浩

中澤憲一

與語靖洋

小澤正吾

納屋聖人

吉田 緑

小林裕子

成瀬一郎\*\*\*

若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

佐々木有

平塚 明

林 真 (座長代理)

代田眞理子

藤本成明

相磯成敏

高木篤也

細川正清

赤池昭紀

玉井郁巳

堀本政夫

石井康雄

田村廣人

松本清司

泉 啓介

津田修治

本間正充

今井田克己

津田洋幸

柳井徳磨

上路雅子

長尾哲二

山崎浩史

臼井健二

中澤憲一\*

山手丈至

太田敏博

永田 清

與語靖洋

大谷 浩

納屋聖人

義澤克彦\*\*

小澤正吾

西川秋佳

吉田 緑

川合是彰

布柴達男

若栗 忍

小林裕子

根岸友恵

三枝順三\*\*\*

根本信雄

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

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

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会		
納屋聖人 (座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久

浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田 健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

**<第 86 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾	林 真
------	-----

**<第 87 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾	林 真
------	-----

## 要 約

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

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

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

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

アルドリン及びディルドリン投与による繁殖能に対する影響は認められなかった。

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

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

マウスを用いた発癌性試験において、肝細胞癌の有意な増加が認められた。

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

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

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、アルドリンについては、ラットを用いた慢性毒性試験の最小毒性量 0.025 mg/kg 体重/日であり、ディルドリンについては、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.005 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし、安全係数をアルドリンについては 1,000、ディルドリンについては 100 とし、アルドリンについては 0.000025 mg/kg 体重/日、ディルドリンについては、0.00005 mg/kg 体重/日をそれぞれ耐容一日摂取量 (TDI) と設定した。

なお、本剤は現在製造・使用等が禁止されており、得られているデータが限られていることから、リスク管理機関において引き続き関連情報の収集に努めるべきと考える。



## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アルドリン

英名：Aldrin (ISO 名)

和名：ディルドリン

英名：Dieldrin (ISO 名)

### 3. 化学名

アルドリン

IUPAC

和名：(1R,4S,5S,8R)-1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ-1,4,4a,5,8,8a-  
ヘキサヒドロ-1,4:5,8-ジメタノナフタレン

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

CAS (No. 309-00-2)

和名：1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4a- $\beta$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,8a- $\beta$ -  
ヘキサヒドロ-1,4:5,8-ジメタノナフタレン

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

ディルドリン

IUPAC

和名：(1R,4S, 5S,8R)-1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ  
-1,4,4a,5,6,7,8,8a-オクタヒドロ-6,7-エポキシ-1,4:5,8-ジメタノナフタレン

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

CAS (No. 60-57-1)

和名：3,4,5,6,9,9-ヘキサクロロ  
-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ -オクタヒドロ-2,7:3,6-ジメタノナフト  
[2,3-b]オキシレン

英名：3,4,5,6,9,9-hexachloro-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,  
6 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ -octahydro-2,7:3,6-dimethanonaphth[2,3-b]oxirene

#### 4. 分子式

アルドリン



ディルドリン



#### 5. 分子量

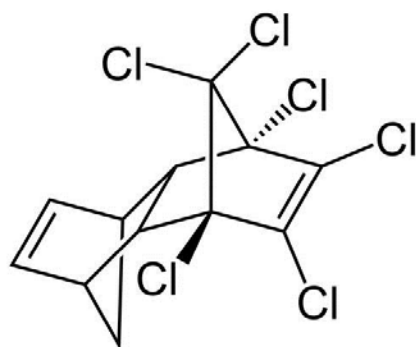
アルドリン

364.9

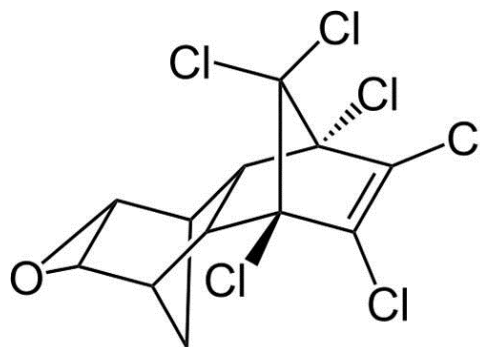
ディルドリン

380.9

#### 6. 構造式



アルドリン



ディルドリン

#### 7. 開発の経緯

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

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

## II. 安全性に係る試験の概要

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

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

なお、本剤においては、試験成績の内容を詳細に確認できないものも多かったことから、農薬専門調査会においては、詳細な内容を確認できた試験成績を評価に用いる一方、詳細な情報が不明な試験成績については、評価書に参考として掲載する成績と、評価書にも記載しない成績に区別した。参考として掲載した資料については、それぞれの試験名の後に〈参考資料〉と記載した。

### II-1. 【アルドリン】

#### 1. 動物体内運命試験

##### (1) 吸収（ラット①）

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

(参照、6、8、9)

##### (2) 吸収（ラット②）〈参考資料〉

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

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

### (3) 吸収 (ラット③) <参考資料>

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

### (4) 吸収 (ラット④) <参考資料>

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

### (5) 分布 (ラット①) <参考資料>

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

### (6) 分布 (ラット②) <参考資料>

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

### (7) 分布 (ラット③) <参考資料>

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

### (8) 代謝 (ラット①) <参考資料>

吸収 (ラット③) [II-1.1. (2)] において尿及び糞が採取された。尿中の放射能は第 1 週の約 2%TAR から 12 週間後に約 10%TAR に増加した。糞中においては、排泄された放射能は第 1 週の 48%TAR から 12 週間後に 93%TAR に増加した。投与開始後 12 週間で糞及び尿中アルドリン含量は減少した。一方、親水性代謝物が増

加し、糞中で 75%TRR、尿中で 95%TRR に達した。ディルドリン量はほぼ一定であった。(参照 9)

#### (9) 代謝 (ラット②) <参考資料>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -アルドリンを静脈内投与した結果、1 時間以内に胆汁中に放射性代謝物が認められ、4 時間後には 16.2%TRR の放射能が胆汁中に排泄された。放射能の大部分は親水性代謝物として認められた。(参照 7)

#### (10) 排泄 (ラット) <参考資料>

Wistar ラット (雄、系統及び匹数不明) に  $^{14}\text{C}$ -アルドリンを 4.3  $\mu\text{g}$  (約 0.2 ppm) の用量で 3 か月間投与して、排泄試験が実施された。

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

#### (11) 動物体内運命試験 (マウス) <参考資料>

Swiss-Webster マウスにアルドリンを 7 世代 ( $F_4$  を除き、各世代とも離乳から 260 日齢まで) 混餌 (0、5、10 ppm : 約 0、0.75 及び 1.5 mg/kg/日) 投与して、分布試験が実施された。4 世代以降腹部脂肪及びカーカスの総脂質中のディルドリンが有意に増加した。カーカスにおけるディルドリンの残留量の有意な増加は  $F_1$  世代に認められ、 $F_2$  及び  $F_3$  世代では増加傾向が認められた。 $F_0$  世代のカーカスの総脂質におけるディルドリン濃度は 60 mg/kg であった。一方、 $F_1$ 、 $F_2$  及び  $F_3$  世代の平均は雌雄でそれぞれ 100 及び 132 mg/kg であった。雌は雄よりも体脂肪により多く保持されていた。離乳から 260 日齢まで、 $F_4$  世代はアルドリンを含まない飼料を与えられ、子宮内及び授乳時に吸収されたアルドリンの残留物はと殺時には完全に排泄されていた。 $F_5$  児動物のディルドリン濃度は 1 mg/kg 未満であり、アルドリンを含む飼料は  $F_5$  児動物の離乳時に再開された。 $F_4$  世代から  $F_6$  世代への変化は  $F_0$  から  $F_2$  への変化とほとんど同じであった。(参照 8、9)

#### (12) 動物体内運命試験 (ウサギ) <参考資料>

$^{14}\text{C}$ -アルドリンをウサギに静脈内投与した尿中の主要代謝物は IV の 2 種類の鏡像異性体の一つと同定された。(参照 7)

### (13) 動物体内運命試験 (イヌ①)

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

### (14) 動物体内運命試験 (イヌ②)

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

### (15) 動物体内運命試験 (動物種差)

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

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

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

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

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

### (16) 動物体内運命試験 (*in vitro* 試験) <参考資料>

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

## 2. 植物体内運命試験

### (1) キャベツ

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

### (2) とうもろこし

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

## 3. 土壌中運命試験

### (1) リーチング試験 (カラム①) <参考資料>

6 種類の異なる土壌におけるアルドリンのリーチング試験が実施された。6 種類のうち砂質土壌においては処理したアルドリンの 16%が溶出液中に認められ、ほかの 5 種類の土壌では微量のアルドリンが溶出液から検出された。(参照 9)

### (2) リーチング試験 (カラム②) <参考資料>

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

### (3) リーチング試験 (圃場①)

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

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

#### (4) リーチング試験 (圃場②)

砂壤土にアルドリンを 5.6 又は 11.2 kg/ha の用量で 15 cm の深さに連続して 3 年間混和された。14 年間種々の作物が栽培され、土壌試料が採取された。アルドリン及びディルドリンは 15 cm より深い土壌では最初の混和の 10 年目にはほとんど認められなかった。一方で、0~15 cm 層におけるアルドリン及びディルドリンの残留量の合計は、5.6 kg/ha 処理で 0.2 及び 11.2 kg/ha の処理で 1.7 mg/kg であった。(参照 9)

#### (5) リーチング試験 (圃場③) <参考資料>

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

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

#### (6) リーチング試験 (圃場④) <参考資料>

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

#### (7) リーチング試験 (圃場⑤) <参考資料>

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

### 4. 水中運命試験

アルドリン水溶液に紫外線を照射して水中光分解試験が実施された。アセトン又はアセトアルデヒドの添加によりエポキシ化が生じた。

水田水中のアルドリンはエポキシ化されたが、紫外線照射がない状態ではエポキシ化されなかった。

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

### 5. 土壌残留試験

アルドリン並びにアルドリン及びディルドリンの推定半減期は表 1 に示されている。(参照 13)



表1 アルドリンの土壌中における半減期

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

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

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

### (2) 後作物残留試験

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

### (3) 脂肪組織への蓄積率

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

## 7. 一般薬理試験

参照した評価書には記載はなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) ラット等

アルドリンのラット等を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表2に示されている。（参照 7、8、9）

表 2 急性毒性試験結果概要（アルドリン）

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

—：データなし

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

## (2) 畜産動物

アルドリンの畜産動物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。（参照 6、9）

表 3 急性毒性試験結果概要（畜産動物）

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

## (2) 代謝物

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

表 4 急性毒性試験結果概要（代謝物、マウス）

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

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

### (1) 皮膚刺激性試験（ウサギ①）

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

### (2) 皮膚刺激性試験（ウサギ②）

ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施され、軽度の紅斑が認められた。

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

### (3) 眼刺激性試験（ウサギ）

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

### (4) 皮膚感作性試験（モルモット）

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

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 亜急性毒性試験（ラット①）＜参考資料＞

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

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

### (2) 亜急性毒性試験（ラット③）＜参考資料＞

Carworth ラット（主群：一群雌雄各 2 匹、11 週間回復群：一群雌雄各 3 匹）を用いたアルドリンの混餌（0、2.5、5、25、75 及び 300 ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.125、0.25、1.25、3.75 及び 15 mg/kg 体重/日）投与による 26 週間亜急性毒性試験が実施された。

300 ppm 投与群の全ての動物が 2 週間以内に死亡した。75 ppm 投与群の生存率には影響はなかった。肝比重量が 25 ppm 投与群の雄及び 75 ppm 以上投与群の雌

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

雄で増加した。小葉中心性肝細胞肥大が認められ、周辺部の細胞にしばしば細胞質顆粒の分布が認められたが、5 ppm 以下投与群における発生頻度は対照群と同様であった。25 ppm 及びそれ以上の投与群において顕著な毒性が認められたが、投与終了後は回復した。（参照 7、8）

### **(3) 亜急性毒性試験（代謝物 V）**

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

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

## **1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

### **(1) 慢性毒性試験（ラット①）**

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

50 ppm 以上投与群で用量依存的な死亡率の増加、有意な ( $p < 0.05$ ) 肝比重量の増加、膀胱の出血、腎炎の発生頻度の増加が認められ、全投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。本試験において、0.5 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は 0.5 ppm 未満（0.025 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 7、8、9）

### **(2) 慢性毒性試験（ラット②）**

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

検体投与群において振戦及び間代性痙攣が認められた。肝比重量は 30 及び 50 ppm 投与群の雄に認められた。用量依存的ではないが、全投与群の雌雄において肝小葉中心性混濁腫脹及び細胞壊死の発現頻度が増加し、対照群には認められなかった。本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞壊死が認められたので、無毒性量は雌雄で 20 ppm 未満（1 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照：8、9）

### **(3) 慢性毒性試験（ラット③）〈参考資料〉**

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

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

#### **（４）慢性毒性試験（ラット④）＜参考資料＞**

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

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

#### **（５）慢性毒性試験（ラット⑤）＜参考資料＞**

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

全投与群の雄において肝比重量の増加、病理組織学的な小葉中心性肝細胞肥大の特徴を示す肝細胞の変化が認められた。腫瘍性病変は認められなかった。（参照 9）

#### **（６）慢性毒性試験（ラット⑥）＜参考資料＞**

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

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

#### **（７）慢性毒性試験（ラット⑦）＜参考資料＞**

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

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

#### **（８）慢性毒性試験（ラット⑧）＜参考資料＞**

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

投与群の死亡率は対照群より高値となり、試験終了時の生存率は 2.5 及び 12.5

ppm 投与群では 50%、25 ppm 投与群では 40%であった。(参照 8)

#### (9) 慢性毒性試験 (ラット⑨) <参考資料>

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

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

#### (10) 慢性毒性試験 (イヌ⑩)

雑種犬 (雌雄、総数 7 匹) を用いたアルドリンの経口 (0.2、0.6 及び 2 mg/kg 体重/日) 投与による最長 228 日間の慢性毒性試験<sup>4</sup>が実施された。

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

#### (11) 慢性毒性試験 (イヌ⑪)

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

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

#### (12) 慢性毒性試験 (イヌ⑫) <参考資料>

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

5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹及び 2 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹が 3~4 週間後に死亡した。2 mg/kg 体重/日投与群の残りの雄 1 匹は臨床症状の悪化のため 25 週後に切迫と殺された。4 匹のイヌ全てにおいて体重が減少し、肝臓の脂肪変性及び腎臓の尿細管に異常が認められた。骨髄においては、成熟した顆粒球及び赤血

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という。以下同じ。

<sup>4</sup> 0.2 mg/kg 体重/日投与群は 190 日間、0.6 mg/kg 体重/日投与群は 228 日間投与。2 mg/kg 体重/日投与群の投与期間は不明。

球数の減少が認められた。1 mg/kg 体重/日投与群では、2 匹が 15 及び 49 週間生存し、2 mg/kg 体重/日投与群同様の変化が認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群では、1 匹は 4 日後に死亡したが、残りの 3 匹は 2 年間生存し、雄 1 匹に最後の 2 か月間で痙攣が認められた。0.2 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、0.2 mg/kg 体重/日であると考えられたが、EPA では動物数が少ないことから無毒性量設定に用いる試験としての妥当性に欠けると考えられた。(参照 6、7、8、9)

### (1 3) 慢性毒性試験 (イヌ④) <参考資料>

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

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

### (1 4) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) <参考資料>

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

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

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

肉眼及び病理検査において、非腫瘍性の毒性所見 (呼吸器、循環器、消化管、筋一骨格系、肝臓、腎臓、内分泌、皮膚及び眼) は認められなかった。

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

(参照 8、9、10)

### (15) 慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) <参考資料>

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

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

肝細胞癌の発生率は表 5 に示されている。

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

(参照 8、9、10)

表 5 マウスにおける肝細胞癌の発生頻度

投与群	投与量 (ppm)	雄	雌	
対照群	0	3/20(15)	0/10(0)	
プール対照群	0	17/92(18)	3/78(4)	
アルドリン	4	16/49(33)	/	
	8	25/45(56)		
	3			5/48(10)
	6			2/43(5)

(n) : 発生頻度 (%)

/ : 該当なし

### (16) 発がん性試験 (ラット) <参考資料>

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



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

#### （17）発がん性試験（マウス①）＜参考資料＞

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

検体投与群及び対照群の肝細胞癌の発現率は雄で 82%及び 30%、雌で 85%及び 4%であり、投与群において有意に（ $p<0.05$ ）増加した。（参照 7、8、9）

#### （18）発がん性試験（マウス②）＜参考資料＞

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

検体投与群の平均長期生存率は対照群に比べ約 2 か月間短縮され、併発する肺炎及び腸管への寄生虫症の影響である可能性が考えられた。雌雄を合わせると、肝細胞腺腫の発現率（35/215 又は 23%）が対照群（9/217 又は 7%）に対し有意に（ $p<0.001$ ）増加した。これらの肝細胞腺腫の大部分は肝癌であった。本試験は生存率が低く、詳細な病理学的検査が実施されておらず、結果報告が雌雄別ではないが、アルドリンがこの系統のマウスに対して肝臓癌発癌性を示すと考えられた。（参照 8）

### 12. 神経毒性試験

#### （1）神経毒性試験（ラット）

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

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

#### （2）神経毒性試験（イヌ）

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

大脳皮質の神経変性及び痙攣が認められた。これらの用量において、刺激に対する過敏性、単攣縮、振戦がみられ、高用量では、基底核及び小脳に変性変化が認められた。（参照 8）

### 1 3. 生殖発生毒性試験

#### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

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

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

(参照 7、8、9)

#### (2) 6 世代繁殖試験 (マウス)

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

25 ppm 投与群は妊娠に達した少数の母動物の胎児の死亡率増加により中断された。最も顕著な影響は 10 ppm 投与群における生存授乳児数の減少であり、5 ppm 投与群においても低頻度で認められた。(参照 8)

#### (3) 1 世代繁殖試験 (イヌ①)

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

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

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

#### (4) 1 世代繁殖試験 (イヌ②)

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

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

#### **（5）発生毒性試験（ラット）**

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

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

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

#### **（6）発生毒性試験（マウス）＜参考資料＞**

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

胎児の生存率及び体重に影響は認められなかった。水かき足、口蓋裂、眼瞼開存等の異常が両投与群において増加したが、これらは母動物の毒性に関連すると考えられた。奇形の認められた胎児の発生率は 33%であった。（参照 8、9）

#### **（7）発生毒性試験（ハムスター）＜参考資料＞**

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

アルドリンの投与により生存胎児数の減少、胎児重量の減少、口蓋裂、眼瞼開存、水かき足等の奇形の発現頻度の上昇が認められた。その影響は妊娠 9 日より 7 又は

8日投与でより顕著であった。水かき足及び眼瞼開存は胎児重量の低下を伴っていたので、これらの影響は成長の遅延によるものである可能性が示唆された。(参照9、11)

#### 14. 遺伝毒性試験

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

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

表6 遺伝毒性概要(原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>Try</i> <sup>-</sup> 株	1,000 µg/プレート(-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i> 株	~5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>E. coli Gal R</i> <sup>+</sup> 株	処理濃度不明(-S9)	陰性
		<i>Serratia marcescens alpha 21,742</i> 株		
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		
		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株)	処理濃度不明(+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	364及び380 µg/プレート(+S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538株)	処理濃度不明(-S9)	陰性	
遺伝子突然変異試験		<i>S. cerevisiae 632/4</i> 株	5 µg/ディスク(-S9)	陽性
		<i>S. cerevisiae</i> (株不明)	濃度不明	陽性
		<i>S. cerevisiae</i> (株不明)	10~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	処理濃度不明 (-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞 (VA-4 株)	0.365~365 µg/mL(+/-S9)	陽性
		ラット (初代培養肝細胞)	36.5 mg/mL	陰性
		ラット (初代培養肝細胞) (5~20 時間暴露)	0.183~365 mg/L	陰性
		ヒトリンパ球細胞	~100 µg/mL	陰性
		ラット胸腺細胞、ヒトリンパ球細胞	100 µg/mL	陽性
		ラット初代培養肝細胞	36.5 mg/L	陰性
	DNA 鎖切断試験	ラット肝細胞 (アルカリ溶出法)	0.110~1.10 mg/mL	陽性
	染色体異常試験	培養ヒトリンパ球	19、38 µg/mL	陽性
	遺伝子突然変異試験 ( <i>Hprt</i> )	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79 細胞株)	2.5~10 µg/mL	陽性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス及びラット (骨髄細胞、腹腔内投与)	19 mg/kg 体重	陽性
	小核試験	マウス (系統、性別及び匹数不明)	13 mg/kg 体重	陰性

+/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下  
 \* : 細胞毒性がみられる濃度で陽性であった。

主として動物由来の代謝物 *syn-12*-ヒドロキシデイルドリン、V、*cis*-アルドリンジオール、IV 及び VII について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。試験結果は表 7 に示されているとおり、いずれの代謝物も陰性であった。

表 7 遺伝毒性概要 (代謝物)

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

## II-2. 【ディルドリン】

### 1. 動物体内運命試験試験

#### (1) 分布 (ラット①)

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

104 週後の各臓器中のディルドリン濃度は表 8 に示されている。

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

表 8 104 週後の各臓器中のディルドリン濃度 (mg/kg)

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

\* : 幾何学的平均値を示す。

#### (2) 分布 (ラット②)

Osborne-Mendel ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた <sup>14</sup>C-ディルドリンの経口 (50 mg/kg 体重/日) 投与 (5 日/週投与) による 9 週間体内分布試験が実施された。最終投与の 24 時間後にと殺され、9 種の組織における放射能が測定された。

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

#### (3) 分布 (ラット③)

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) を用いた 39 週間混餌 (<sup>14</sup>C-ディルドリン 0.04 ppm、

<sup>14</sup>C-ディルドリン 0.04 ppm 及び 0.16 ppm 非標識ディルドリン又は <sup>14</sup>C-ディルドリン 0.04 ppm 及び 1.96 ppm 非標識ディルドリンを添加；ディルドリン総含有量：0.04、0.2、又は 2.0 ppm、検体摂取量（計算値）：0.002、0.01 及び 0.1 mg/kg 体重/日）投与による分布試験が実施された。

総カーカス中の放射能の回収率は総投与量に比例し、雄ラット（平均 2.1%）より雌ラット（平均 6.9%）で有意な高値を示した。（参照 8、9）

#### （4）分布（ラット④）＜参考資料＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）にディルドリンを混餌（1.25 ppm、検体摂取量（計算値）：0.063 mg/kg 体重/日）投与による 8 週間の分布試験が実施された。脂肪組織中の平衡濃度は 50 µg/g 脂肪であった。（参照 6）

#### （5）分布（ラット⑤）＜参考資料＞

ラットにディルドリンを混餌（10 ppm、検体摂取量（計算値）：0.5 mg/kg 体重/日）投与後の最高濃度は脂肪で認められ、次いで肝臓、脳及び血液の順であった。また、脂肪組織及び脳におけるディルドリンの半減期はそれぞれ 10 及び 3 日と考えられた。（参照 12）

#### （6）分布（ラット⑥）＜参考資料＞

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

吸収されたディルドリンの 1/7 はリンパ管に回収されたが、大部分のディルドリンは門脈を介して吸収されたと考えられた。（参照 9）

#### （7）分布（ラット⑦）＜参考資料＞

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

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

#### （8）分布（ラット⑧）＜参考資料＞

Osborne-Mendel ラット（雄、匹数不明）に非標識ディルドリンを 8 週間混餌（原体：25 ppm、検体摂取量（計算値）：1.25 mg/kg 体重/日）投与し、9 週間目の最初の 4 日間に 1 日当たりの検体摂取量（1.25 mg/kg 体重/日）に相当する非標識ディルドリンとともに <sup>14</sup>C-ディルドリンを経口投与して、分布試験が実施された。投与群の 5 匹のラットが 9 週目の 1～4 日目にと殺された。残りのラットは 2 つの群

に分けられ、25 ppm（検体摂取量（計算値）：1.25 mg/kg 体重/日）のディルドリンを含む飼料又は基礎飼料のみが与えられた。

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

#### （9）分布（ラット⑨）＜参考資料＞

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

血漿において、ディルドリンは2時間後に最大の0.5 µg/mLに達し、48時間までは0.2～0.5 µg/mLで推移したが、240時間後には約0.01 µg/mLに低下した。脳においては、投与4時間後に最大の1 µg/kgに達し、48時間後まではほぼ一定であり、240時間後までに0.2 µg/g未満に低下した。筋肉、腎臓及び肝臓においても血液及び脳と同様であった。後腹膜脂肪におけるディルドリン濃度の上昇はよりゆっくりであり、4及び24時間後の濃度は10及び40 µg/gであった。48時間後には、血漿及び脳と同様な減衰が認められた。（参照8、9）

#### （10）分布（ラット⑩）＜参考資料＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）に<sup>14</sup>C-ディルドリンを腹腔内に投与し、血漿と赤血球の分布が測定された。

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

#### （11）分布（ラット⑪）＜参考資料＞

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

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

#### （12）代謝（ラット）＜参考資料＞

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



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

### (13) 排泄 (ラット①) <参考資料>

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

放射能は投与初期には組織全体に分布し、投与の 2~3 時間では脂肪組織により多く残留した。 $^{36}\text{Cl}$  の排泄は平均すると 1 日当たり約 5% であり、体内脂肪が減少するような食餌制限により顕著に増加した。カニュレーションされた胆管からの排泄は、ラットの体重の減少に伴い数日後には 1 日に 10% 以上に増加した。胆管にカニュレーションされた場合、ディルドリンの排泄率は、10%TAR に達するが、胆管にカニュレーションされない場合、3%TAR のディルドリンとして排泄された。残りの放射能は代謝物として認められ、これらは糞中に 90%TAR、尿中に 10%TAR 排泄された。(参照 14)

### (14) 排泄 (ラット②) <参考資料>

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

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

### (15) 排泄 (ラット③) <参考資料>

ラット (系統、性別及び匹数不明) の排泄経路及び代謝物が検討された。

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

### (16) 排泄 (ラット④) <参考資料>

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

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

### (17) 排泄 (ラット⑤) <参考資料>

ラット (雄、匹数及び系統不明) に  $^{14}\text{C}$ -ディルドリンを単回静脈内 (0.25mg/kg

体重) 投与して排泄試験が実施された。

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

#### (18) 排泄 (ラット⑥) <参考資料>

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

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

#### (19) 排泄 (ラット⑦) <参考資料>

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

7 日後に、約 80%TAR が糞中に排泄された。(参照 8)

#### (20) 動物体内運命試験 (イヌ①)

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

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

#### (21) 動物体内運命試験 (イヌ②)

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

血液中のディルドリンは全ての動物において投与開始後 12~18 週間に増加し、18 週から 76 週目にほぼ定常状態となり、最後の 6 か月間に、18~76 週の漸近値からの逸脱がみられた。飼料中のディルドリン濃度と血液、脳、肝臓及び脂肪組織中の濃度に統計学的に有意な相関関係が認められた。理由は明らかではないが、対照群においてもディルドリン濃度が上昇する傾向を示した。組織の取り込み比率は雄と雌で同等であり、飼料中濃度を 1 とした場合、雄においては血液で 0.06、脳で 0.22、肝臓で 4.4 及び脂肪組織で 10.0 であった。血液中のディルドリン濃度と他の 3 つの組織中の濃度に統計的に有意な相関関係が認められ、血液中のディルドリン濃度を 1 として、雄の脳で 3.7、肝臓で 10、脂肪組織で 169 であった。(参照 8、9)

## (22) 動物体内運命試験 (イヌ③) <参考資料>

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

血液中のディルドリン濃度は投与開始93日まで増加し、平均平衡濃度は約0.13 µg/mLであった。

臓器及び組織中の平均ディルドリン濃度は、血液中に0.15 µg/mL、心臓に1.09 µg/g、肝臓に4.42 µg/g、腎臓に2.33 µg/g、膵臓に14.0 µg/g、脾臓に0.71 µg/g、肺に1.23 µg/g、脂肪に25.3 µg/g及び筋肉に0.566 µg/gであった。脂肪/血液の平均分配比は161であった。血液中のディルドリン濃度及び投与期間それぞれの対数値に有意な直線関係が認められた。(参照8、9)

## (23) 動物体内運命試験 (アカゲザル①)

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

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

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

両投与経路において、高い放射能は脂肪、骨髄及び肝臓に見られた。脳内の放射能は比較的低く脂肪の約2%であった。臓器中には代謝物は認められず、胆汁中に認められた。(参照8、9、11)

## (24) 動物体内運命試験 (アカゲザル②)

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

肝臓中のディルドリン濃度は、0.01 ppm投与群で1.2 µg/g、0.1 ppm投与群で1.3 µg/g、0.5 ppm投与群で4.1 µg/g、1 ppm投与群で5.5 µg/gであった。5.0/2.5/1.75

ppm 投与群では 13.6 µg/g、5/2.5/1.75/5ppm 投与群では 23.3 µg/g であった。（参照 8、9）

#### **（25）動物体内運命試験（サル肝細胞）＜参考資料＞**

標識されたディルドリンを用いて肝細胞中でのディルドリンの分布が検討された。

ディルドリンはミクロソーム分画に最も多く分布し、細胞成分分画で約 60%、可溶性分画で約 12.5%認められた。核、ミトコンドリア及びリソゾーム各分画では同様な分布比率でそれぞれ約 9%であった。（参照 8、9）

#### **（26）動物体内運命試験（*in vitro*①）＜参考資料＞**

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

#### **（27）動物体内運命試験（*in vitro*②）＜参考資料＞**

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

#### **（28）動物体内運命試験（種差：吸収）＜参考資料＞**

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

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

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

哺乳類における代謝経路として、シトクロム酸化酵素による直接酸化による IV の生成、エポキシドヒドロラーゼによるエポキシド環の開裂による VI の生成が考えられた。(参照 8、11)

### (29) 動物体内運命試験(種差:分布①) <参考資料>

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

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

### (30) 動物体内運命試験(種差:分布②) <参考資料>

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

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

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

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

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

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

### (3 1) 動物体内運命試験 (種差 : 分布④) <参考資料>

CFE ラット及び CF1 マウスにおけるディルドリンの排泄が比較検討された。

投与 7~8 日後に排泄された放射エネルギーはラットとマウスで同様であった。糞中には尿中の約 10 倍の放射エネルギーが認められ、50~70%TAR が 1 週間の採取期間に排泄された。VII はラットの尿中に有意な量が認められたが、マウスの尿中では検出されなかった。(参照 8)

### (3 2) 動物体内運命試験 (家畜) <参考資料>

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

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

### (3 3) 動物体内運命試験 (ニワトリ) <参考資料>

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

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

### (3 4) 動物体内運命試験まとめ (アルドリン及びディルドリン)

アルドリンからディルドリンへのエポキシ化が、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ウシ、ヒツジ及び家禽で認められ、アルドリンからディルドリンへはラットの肝ミクロゾームにおいて、NADPH に依存的な熱に不安定な酸化酵素を介して生成される。ウサギを用いた初期の検討において、アルドリンの主要代謝物は 6,7-trans-ジヒドロキシジヒドロアルドリン (代謝物 : IV) と同定され、エポキシドヒドロラーゼにより生成される。

IV はラット、マウス、ウサギ、アカゲザル及びチンパンジーで認められ、さらに

アルドリンジカルボン酸（代謝物 V）に酸化され、又はグルクロン酸と抱合体を生成した。

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

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

フォトディルドリン（代謝物：III）はディルドリンの光分解物であり、雌アカゲザルに <sup>14</sup>C-フォトディルドリンを投与し、フォトディルドリン *trans*-ジオール（代謝物：XI）が同定された。（参照 8、9）

## 2. 植物体内運命試験

キャベツの葉の上部に約 75 mg/kg の <sup>14</sup>C-ディルドリンが散布され、散布 4 週間後に 40%TAR が回収され、34%TAR は少なくとも 2 種類の親水性代謝物であると考えられた。（参照 12）

## 3. 土壌中運命試験

### （1）リーチング試験

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

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

## 4. 作物等残留試験

### （1）作物残留試験

アルドリンの項目 [II-1.6. (1)] を参照

### （2）畜産物残留試験

#### ① 乳汁及び組織への移行

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

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

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

れた。(参照 12)

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

表 10 各投与期間における試料中ディルドリンの乳汁中への移行

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

—：記載なし

表 11 飼料中ディルドリンの乳牛及び肉牛組織への移行 (μg/g)

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

/：該当なし



## ② 乳汁への移行

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

## ③ 家禽及び卵

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

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

表 12 飼料中ディルドリンの家禽試料における残留量

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

## (3) 乳汁及び組織への移行率並びに蓄積率

### ① 乳汁及び卵への移行率

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

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

### ② 組織中への蓄積率

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

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

ディルドリンの泌乳牛、家禽及びブタの蓄積率はそれぞれ 1.3、2.5~70 及び 0.8

～2.7であった。(参照 6)

## 5. 一般薬理試験

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

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

## 6. 急性毒性試験

### (1) ラット等

ディルドリンのラット等を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 8、9、14、17)

表 13 急性毒性試験結果概要 (ディルドリン)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
経皮的胃内	ラット (新生児)	168(A)
経口	ラット (離乳前児)	25(A)
	ラット (成体)	37(A)
	ラット	51～64(A)
		37～87(V)
	マウス	38(C)
		75(O)
	ウサギ	45～50(C)
	モルモット	49(C)
		10～25(O)
	イヌ	56～80(C)
	ハムスター	330(O)
100(C)		
ヒツジ	50～75	
経皮	ラット	60～90 (X)
	マウス	40～80(N)*
	ウサギ	150(D)
	モルモット	120(N)*
腹腔内	ラット	56(G)
静脈内	ラット	8～9(G)

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

\*：動物は試験液に浸漬された。

## (2) 畜産動物

ディルドリンの畜産動物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 6、9)

表 14 急性毒性試験結果概要 (畜産動物)

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

— : データなし。

/ : 該当せず。

## 7. 皮膚に対する刺激性試験

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

## 8. 亜急性毒性試験

### (1) 亜急性毒性試験 (ラット①) <参考資料>

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

125 ppm 投与群で死亡率の増加が認められた。(参照 14)

### (2) 亜急性毒性試験 (ラット②) <参考資料>

ラット (系統不明、一群雌雄各 10 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 2、5、10、50、100 及び 150 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.1、0.25、0.5、2.5、5 及び 7.5 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

### (3) 亜急性毒性試験 (ラット③) <参考資料>

Fischer ラット (雄、一群 5 匹) を用いた、ディルドリンの混餌 (0、0.1、1.0、3.0 及び 10.0 ppm、検体摂取量 : 0、0.005、0.05、0.15 及び 0.5 mg/kg 体重/日)

投与による 7 日又は 14 日間の亜急性毒性試験が実施された。

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

#### （4）亜急性毒性試験（ラット④）＜参考資料＞

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

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

#### （5）亜急性毒性試験（マウス①）＜参考資料＞

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

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

#### （6）亜急性毒性試験（マウス②）＜参考資料＞

B6C3F1 マウス（雄）を用いたディルドリンの混餌（0.1、1.0、3.0 及び 10.0 ppm、検体摂取量：0.015、0.15、0.45 及び 1.5 mg/kg 体重/日）投与による 21、28 又は 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

#### （7）亜急性毒性試験（マウス③）＜参考資料＞

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

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

#### （8）亜急性毒性試験（ウサギ①）＜参考資料＞

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

投与開始7日後及びそれ以降の血液生化学試験で肝逸脱酵素の変化が認められた。検体投与により肝比重量の増加及び体重減少が認められた。検体投与群の酸素消費量は対照群より増加した。（参照6）

#### **（9）亜急性毒性試験（ウサギ②）＜参考資料＞**

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

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

#### **（10）亜急性毒性試験（イヌ①）＜参考資料＞**

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

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

#### **（11）亜急性毒性試験（イヌ②）＜参考資料＞**

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

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

### **9. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

#### **（1）慢性毒性試験（ラット①）**

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

50 ppm以上の投与群では生存率が顕著に減少した。肝比重量は全ての検体投与量で有意に増加し、雌では0.5 ppm以上で、雄では10 ppm以上で増加が認められた。病理組織学的検査においては、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらの変化は0.5 ppm投与群で最も小さかった。雄ラットでは、100及び150 ppm投与群で、腎炎を伴う膀胱の出血及び/又は膨張が認められた。本試験において最小毒性量は0.025 mg/kgであると考えられた。（参照8、14）

## **(2) 慢性毒性試験（ラット②）＜参考資料＞**

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

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

## **(3) 慢性毒性試験（ラット③）＜参考資料＞**

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

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

## **(4) 慢性毒性試験（ラット④）＜参考資料＞**

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

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

## **(5) 慢性毒性試験（ラット⑤）＜参考資料＞**

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

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

## **(6) 慢性毒性試験（マウス）＜参考資料＞**

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

20 ppm 投与群において、雄の約 25%及び雌の約 50%近くが最初の 3 か月間に死

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

#### **（7）慢性毒性試験（イヌ①）**

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

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

本試験における無毒性量は 0.005 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 6、8、9、12）

#### **（8）慢性毒性試験（イヌ②）＜参考資料＞**

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

血漿 ALP 活性が 134 週及び 215 週後に顕著に上昇した。全血中ディルドリン濃度は 50 週後に 0.4～0.5 mg/kg 及び 225 週後に 0.065～0.08 mg/kg であった。一般状態、行動、血液学的検査、BSP 保持時間及び尿検査において群間の差は認められなかった。（参照 16）

#### **（9）慢性毒性試験（イヌ③）＜参考資料＞**

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

2、5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄 6 匹全てが投与 2～5 週後に死亡した。これらのイヌは体重が減少し、肝臓の脂肪変性及び軽度の肝細胞萎縮が認められ、腎臓に少量の変則的に分布した脂肪が認められた。骨髄では、成熟した顆粒球及び赤血球の数の減少が認められた。1 mg/kg 体重/日投与群の 2 匹は 12 及び 43 週間生存したが、死後解剖では同様な影響が認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹は食欲不振及び削瘦のために 2 週後に切迫と殺された。脳を含めた詳細な組織学的な検査の結果、明瞭な器官障害は認められなかった。0.5 mg/kg 体重/日投与群の残

りの3匹は終末期痙攣による死亡又は29、43及び81週後に臨床症状の悪化のため切迫と殺された。2匹のイヌに体重減少が認められた。0.2 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。

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

#### (10) 慢性毒性試験 (イヌ④) <参考資料>

イヌ (系統不明、雌雄、3 匹、3 群) を用いたディルドリンの強制経口 (原体 : 0.2 及び 0.6 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

3 匹の雌が出産したが、0.6 mg/kg 体重/日投与群の児動物はいずれも死亡した。おそらく、母乳中のディルドリン量が高かったためと考えられた。親動物の肝臓及び/又は腎臓に組織学的な変化が認められた。(参照 6、14)

#### (11) 慢性毒性試験 (イヌ⑤) <参考資料>

イヌ (系統不明、性別不明、一群 1~4 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 0、1、3、10、25 及び 50 ppm、検体摂取量 : 0、0.025、0.075、0.25、0.625 及び 1.25 mg/kg 体重/日) 投与 (6 日/週) による慢性毒性試験(試験期間不明)が実施された。

25 及び 50 ppm 投与群の動物はそれぞれ 5 及び 33 日後に死亡した。10 ppm 投与群では 9 か月後、1 及び 3 ppm 投与群で 15 か月後に死亡した。1 及び 3 ppm 投与群では、対照群に比較して肝臓が肥大し、組織学的変化が脳、肝臓及び腎臓に認められた。(参照 14)

#### (12) 慢性毒性試験 (イヌ⑥) <参考資料>

イヌ (系統不明、一群雌雄各 2 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 0、1 及び 3 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.025 及び 0.075 mg/kg 体重/日) 投与による 68 週間慢性毒性試験が実施された。

3 ppm 投与群において、肝臓の比重量の増加が認められ、雌の 1 例に腎障害が認められた。1 ppm 投与群で、肝臓の肥大が認められたが組織学的な変化は認められなかった。ディルドリンの脂肪組織中の残留量は 3 ppm 投与群で 45.5 mg/kg、1 ppm 投与群で 3.4 mg/kg であった。その他の臓器では、脳の 0.05 mg/kg から肝臓の 2.9 mg/kg の範囲内であった。(参照 14)

#### (13) 慢性毒性試験 (サル) <参考資料>

アカゲザル (一群雄 5 匹) を用いたディルドリンの混餌 (0、0.01、0.1、0.5、1



及び 5 ppm(0.0002 - 0.07 mg/kg 体重) 投与による約 6 年間慢性毒性試験が実施された<sup>5</sup>。

臨床症状、血液学的試験、肝及び腎の機能試験、尿検査及び病理試験において異常は認められず、肝比重量、DNA 及び RNA については対照群と差は認められなかった。肝細胞に変化は認められなかった。1 ppm 以上投与群において、ミクロゾームのシトクロム P-450 及び肝モノオキシゲナーゼシステムの活性が用量依存的に増加した。肝ミクロゾームのシトクロム P-450 は 0.1 ppm 以上投与群で有意に増加した。0.01 ppm 投与群では変化は認められなかった。

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

#### (14) 慢性毒性試験 (家畜) <参考資料>

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

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

#### (15) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット①)

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

死亡率、体重、摂餌量、血液及び尿に影響は認められなかった。10 ppm 投与群において、投与開始後 8~13 週後に全ての動物が過敏性となり、振戦及び痙攣が発現した。肝絶対及び比重量は 1.0 及び 10 ppm 投与群の雌で有意に増加した。病理学的検査において、10 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 6 例に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

1.0 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたので、本試験における無毒性量は 0.1 ppm (0.005 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、9、12)

---

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

### (16) 慢性毒性/発がん性併合試験試験（ラット②）＜参考資料＞

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

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

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

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

### (17) 慢性毒性/発がん性併合試験（ラット③）＜参考資料＞

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

全ての動物は投与 104～105 週後にと殺された。

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

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

本試験において、ディルドリンには Fischer ラットに対して発がん性は示さないと考えられた。（参照 8、9、11）

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

系統	投与群	投与量	雄	雌
Osborne-Mendel ラット	対照群	0	1/10(10%) <sup>a)</sup>	0/9(0%) <sup>a)</sup>
	プール対照群	0	—	5/59(8.5%)
	ディルドリン	(20~40 ppm) <sup>b)</sup>	0/44(0%)	1/47(2%)
		(40~80 ppm) <sup>c)</sup>	1/47(2%)	1/44(2.3%)
Fischer ラット	対照群	0	2/24(8.3%)	0/24(0%)
	プール対照群	0	—	—
	ディルドリン	2 ppm	0/23(0%)	0/24(0%)
		10 ppm	0/23(0%)	0/24(0%)
50 ppm		4/23(17%) <sup>d)</sup>	0/23(0%)	

a) : ディルドリン投与群の並行対照群

b) : 時間加重平均用量 : 29 ppm

c) : 時間加重平均用量 : 65 ppm

d) : 結節性過形成

— : 記載なし

#### (18) 慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) <参考資料>

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

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

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

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

#### (19) 発がん性試験 (マウス①) <参考資料>

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

施された。

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

## (20) 発がん性試験(マウス②) <参考資料>

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

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

肝腫瘍の初期診断は試験開始16週以降全動物を対象に触診で行われ、(腫瘍発生が確認されても直ちに検査するのではなく)、腫瘍が動物の健康を害するほど大きくなった時点で当該動物をと殺した。

各投与群における肝腫瘍の発現頻度は表16に示されている。

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

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

腫瘍形成が可逆的かどうかを確認するため、ディルドリンの10 ppm投与群のマウス数例に0、2、4、8、16、32及び64週後からディルドリン無添加の飼料を与え、104週後にと殺された。ディルドリン投与を中止しても腫瘍の回復又は消失はなかった。ディルドリン投与により生じた肝肥大及び細胞質内変化は可逆的であった。(参照:9、11)

表16 肝腫瘍の発生頻度(%)

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

### (2 1) 発がん性試験 (マウス③) <参考資料>

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

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

### (2 2) 発がん性試験 (マウス④) <参考資料>

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

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

### (2 3) 発がん性試験 (マウス⑤) <参考資料>

離乳期の C3H/HE マウス (雄 23 匹、対照群 : 21 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 0、10 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.5 mg/kg 体重/日) 投与による 67 週間発がん性試験が実施された。

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

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

### (2 4) 発がん性試験 (マウス⑥) <参考資料>

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

生存率が低く、多くの動物の損失及び性別のデータの処理の欠如がみられるが、検体投与群 (36/148 又は 24%) において対照群 (9/134 又は 7%) と比較して肝腫

瘍の有意な増加が認められた。(参照 8)

#### **(25) 発がん性試験 (マウス⑦) <参考資料>**

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

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

#### **(26) 発がん性試験 (マウス⑧) <参考資料>**

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

著者によりディルドリンに発がん性はないと結論付けられたが、肝臓に用量依存的な結節の増加 (0、3 及び 10 ppm 投与群で、それぞれ 0、2.5 及び 48%) を含む様々な非腫瘍性病変が認められた。しかし、病理組織データの再評価により、高用量投与群の肝臓の半分に肝細胞癌が認められ、ディルドリンの発がん性が確認された。(参照 8)

#### **(27) 発がん性試験 (マウス⑨) <参考資料>**

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

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

#### **(28) 発がん性試験 (マウス⑩) <参考資料>**

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

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

### (29) 発がん性試験 (マウス⑪) <参考資料>

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

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

### (30) 発がん性試験 (マウス⑫) <参考資料>

C57BL/6J、C3H/He 及び B6C3F1 (雄、50~71 匹/系統、対照群 : 50~76 匹/系統) を用いたディルドリンの混餌 (10 ppm、検体摂取量 (計算値) : 1.5 mg/kg 体重/日) 投与による 85 週間発がん性試験が実施された。

投与開始 4 か月後、少数の動物の肝臓の小葉中心域に異型性の核をもつ肝細胞の肥大、好塩基性及び好酸性巣をもつ結節並びに多様な腫瘍が認められた。C57BL/6J、C3H/He 及び B6C3F1 の各系統において、良性腫瘍の発生頻度はそれぞれ 28、20 及び 29% であり、対照群ではそれぞれ 19、18 及び 4% であった。肝細胞癌の頻度は 30、38 及び 42%、対照群では 0、12 及び 4% であった。ディルドリンを投与した良性又は悪性のどちらかの腫瘍をもつマウス全てにマロリー小体が認められたが、腫瘍を持たないマウスでは非常に稀であった。(参照 8、9)

### (31) 発がん性試験 (マウス⑬) <参考資料>

CF1、LACG 及び CF1LACGF1 (雌雄各 30 匹) を用いたディルドリンの混餌 (10 ppm、検体摂取量 (計算値) : 1.5 mg/kg 体重/日、対照群 : 雌雄各 45 匹) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

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

### (32) 発がん性試験 (ハムスター①) <参考資料>

Syrian ハムスター (一群雄 147 匹、雌 145 匹) を用いたディルドリンの混餌(0、

20、60、180 ppm)投与による生涯にわたる発がん性試験が実施された。

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

### (33) 発がん性試験 (ハムスター②) <参考資料>

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

検体投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかった。(参照 9)

## 10. 神経毒性

### (1) 神経毒性 (ラット)

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

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

## 11. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット①)

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

次世代の動物は第 2 産児から得られた。各世代の親動物は肉眼的試験が実施され、21 日齢の選択された F<sub>3b</sub> 動物で病理組織学的試験が実施された。2 ppm 投与群の F<sub>1b</sub> 児動物で死亡率の増加が認められたが、いずれの投与群においても、一般症状、行動、妊娠腹数、腹当りの平均児動物数、親動物及び児動物の体重、臓器重量比及び病理学的変化は認められなかった。(参照 9、16)

### (2) 3 世代繁殖試験 (ラット②)

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

2.5 及び 12.5 ppm 投与群においては、初期に妊娠動物数の減少が認められたが、継続投与によりこの影響は消失する傾向を示した。全ての投与群において授乳期の児動物の死亡率が増加した。12.5 及び 25 ppm 投与群において、授乳期の生存に対する著しい影響が認められた。(参照 16)



### (3) 繁殖試験 (ラット③)

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

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

### (4) 繁殖試験 (ラット④) <参考資料>

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

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

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

繁殖能に対する無毒性量は 0.24 ppm (0.012 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 12)

### (5) 繁殖試験 (マウス①)

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

20 及び 25 ppm 投与群で分娩前の死亡率が有意に増加した (89 及び 56%)。10 及び 15 ppm 投与群の受胎率は減少したが、より高用量の生存動物は繁殖力を示した。性周期及び妊娠期間に影響は認められなかったが、25 ppm 投与群の同腹児数の減少が認められた。主な影響は離乳前の児動物の死亡であり、対照群では 31% に対して、2.5 ppm で 47%、5 ppm で 80%、10 ppm 以上で 100% であった。10 ppm

以上投与群の母動物は過活動性を示し、これが高い児動物の死亡の原因と考えられた。肉眼検査において児動物に異常は認められず、振戦及び痙攣を示さなかった。2.5 及び 5 ppm 投与群においては、児動物の生存率に対照群と差はなかった。2.5 ppm 投与群の雌でみられた繁殖能又は児動物の生存への唯一の影響は、離乳前児動物の死亡率の増加であった。（参照 8、9）

#### **(6) 繁殖試験 (マウス②)**

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

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

#### **(7) 繁殖試験 (マウス③)**

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

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

#### **(8) 繁殖試験 (マウス④) <参考資料>**

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

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

#### **(9) 繁殖試験 (イヌ)**

イヌ（系統不明、一群雌雄合計 3 匹（少なくとも雌雄各 1 匹を含む））を用いたディルドリンを混餌（0、8、24 及び 80 ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.2、0.6

及び 2 mg/kg 体重/日、1 年間) 投与による繁殖試験が実施された。

11 匹の雌のうち 9 匹が妊娠した。全ての妊娠イヌで、腹当り少なくとも 4 匹の児動物を出産したが、0.6 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群の児動物は出産後 3 日以内に死亡した。死亡児動物の病理組織学的検査において、肝臓及び軽度の腎尿細管の変性変化が認められた。肝臓の変化は検体投与群の母動物にも認められた。0.2 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。EFSA では、児動物の生存に関する用量依存性を推論するには限界があるが、0.2 mg/kg 体重/日投与群において検体投与による影響は認められなかったとされている。(参照 6、8、9)

#### (10) 繁殖試験 (ヒツジ) <参考資料>

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

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

#### (11) 発生毒性試験 (ラット①)

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

6 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に死亡率の増加と体重増加抑制がみられたが、肝比重量の増加は認められなかった。3 mg/kg 体重/日投与群において母動物の体重増加抑制がみられた。胎児では、いずれの投与群においても死亡率、体重及び奇形の発現に対照群と差がなかった。発生毒性試験 (マウス②) [II-2.11. (15)] でみられたような平均の胸骨数及び及び尾部骨化中心の数に変化はなかった。(参照 9)

#### (12) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>

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

妊娠の維持、死産児の数、周産期の死亡数及び総胎児重量に対照群との差はなかった。催奇形性は認められなかった。(参照 8、9)

#### (13) 発生毒性試験 (ラット③) <参考資料>

ラット (系統不明、雌) の E12~E16 (胎齢 12-16 日) にディルドリンを腹腔内 (0、5 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

出生時体重、性比、開眼日及び体重増加量について対照群と差がなかった。(参照 8)

#### (14) 発生毒性試験 (マウス①)

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

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

#### (15) 発生毒性試験 (マウス②)

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

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

別の試験では、6 mg/kg 体重/日投与群の過剰肋骨の増加は有意ではなかった。過剰肋骨の増加が認められたことから、発生毒性の可能性が示唆された。(参照 8、9、11)

#### (16) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料>

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

催奇形性は認められなかった。(参照 6、9)

### 12. 遺伝毒性試験

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

結果は表 17 に示されている。

*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 株) を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下で陽性であり、ヒト線維芽細胞 (VA-4 株) 又はラット胸腺細胞及びヒトリンパ球細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79 細胞株) を用いた遺伝子突然変異試験で陽性であり、マウスを

用いた染色体異常試験において軽度陽性であったが、*in vivo*におけるほかの染色体異常試験、相互転座試験及び小核試験において陰性であり、ディルドリンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 8、9、11、15）

表 17 遺伝毒性概要（原体）

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Aspergillus nidulans</i> diploid P1、haploid strain 35 株	4.9 又は 9.91 mg(-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>Tr</i> <sup>-</sup> 株	1,000 µg/プレート(-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i> 株	~5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>E. coli Gal R</i> <sup>+</sup> 株 <i>Serratia marcescens</i> <i>alpha 21,742</i> 株 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	処理濃度不明(-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	364 及び 380 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1536、TA1537、TA1538、G46 株)	10、50、100、500 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	処理濃度不明(+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1536、TA1537、TA1538 株)	1,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10、30、100、300、1,000、3,000 µg/プレート(-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	~5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA1950、TA1978 株)	1,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (使用株不明)	処理濃度不明(+S9)	弱陽性

		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 株)	1、25、50 µg/mL(+S9)	陽性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1538 株)	~2,500 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	50 又は 1,000 µg/プレー ト(+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	2.6x10 <sup>4</sup> nmols/プレー ト(+S9)	陰性
UDS 試 験		ラット (初代培養肝細胞)	190 mg/mL	陰性
		ヒト線維芽細胞 (VA-4 株)	0.365~365 µg/mL(+/-S9)	陽性
		ラット胸腺細胞、ヒトリンパ球 細胞	100 µg/mL	陽性
		ラット初代培養肝細胞	191 mg/L	陰性
DNA 修 復試験		<i>Bacillus subtilis</i> <i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> WP2 <i>hcr+</i> , <i>hcr-</i> 株	処理濃度不明 (-S9)	陰性
遺伝子突 然変異試 験 ( <i>Hprt</i> )		チャイニーズハムスター肺由来 細胞 (V79 細胞株)	2.5~5 µg/mL	陽性
DNA 鎖 切断試験		チャイニーズハムスター由来細 胞株 (V79) (アルカリ溶出法)	38.1~381 mg/L (+S9)	陰性
細胞形質 変換試験		シリアンハムスター腎臓由来細 胞株 (BHK-21 C13)、ヒト肺 由来細胞株 (WI-38)	0.08~250 mg/L	陰性
宿主 経路 試験	復帰突然 変異試験	B6D2F1/J マウス (性別及び匹 数不明)、 <i>Salmonella</i> テスター 株	20 mg/kg 体重/日 (5 日 間反復投与)	陰性
宿主 経路 試験	復帰突然 変異試験	マウス (系統、性別及び匹数不 明)	20 mg/kg 体重、単回投 与	陰性

宿主 経路 試験	復帰突然 変異試験	CF1 マウス (性別及び匹数不明、 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ade-2 及び trp-5 異質対立遺伝 子を持つ))	単回：25 又は 50 mg/kg 体重 反復：5 又は 10 mg/kg 体重/日、5 日後に <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 投与	陰性
in vivo	優性致死 試験	CF1 マウス (雄、匹数不明)	単回：12.5、25、50 mg/kg 体重 反復：0.08、0.8、8 mg/kg 体重/日、5 日間投与	陰性
	優性致死 試験	マウス (雄、系統及び匹数不明)	～26 mg/kg 体重	陰性
	染色体異 常試験	チャイニーズハムスター (一群雌雄各 4 匹) (骨髄細胞)	30、60 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	染色体異 常試験	STS マウス (性別、匹数不明) (骨髄細胞)	1、30、50 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	軽度陽性
	相互転座 試験	マウス (雄、系統及び匹数不明) (体細胞 (小核) 及び精子)	0.008、0.08、0.2 mg/kg 体重/日、6 週間以上投与	陰性
	小核試験	マウス (系統、性別及び匹数不 明)	0.8、8 mg/kg 体重/日、5 日間投与	陰性

### 13. その他の試験

#### (1) デイルドリンの胎盤透過性 (ラット) <参考資料>

SD ラット (匹数不明) を用いて、妊娠 13、16 及び 21 日目に <sup>14</sup>C-デイルドリンの静脈内投与による胎盤透過性が検討された。

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

#### (2) デイルドリンの胎盤透過性 (マウス) <参考資料>

妊娠マウス (系統、匹数不明) に 0.4 mg の <sup>14</sup>C-デイルドリンを筋肉内投与し、その分布が全身オートラジオグラフィーで検討された。

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

#### (3) デイルドリンの胎盤透過性 (ウサギ) <参考資料>

NZW ウサギに 0.14 mg/kg 体重の <sup>14</sup>C-デイルドリンが耳静脈内投与され、放射能

の母動物から胚盤胞へ、また母動物から胎児への透過性が検討された。

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

#### (4) 肝臓限局性病変の選択的な促進 (ラット及びマウス) <参考資料>

7 日間のディルドリンの混餌投与において、B6C3F1 雄マウスの肝限局性病変の促進が認められたが、Fisher ラットには認められなかったため、Fischer ラット (一群雄 5 匹)、B6C3F1 (一群雄 5 匹) に肝臓に対する障害性を増強するため、ディルドリン投与の前に肝発癌物質であるジエチルニトロソアミンを腹腔内に 150mg/kg 体重/週を 2 回 (ラット)、25mg/kg 体重/週を 8 回 (マウス) 投与し、ディルドリンを混餌 (0、0.1、1.0 及び 10.0 ppm、検体摂取量 : 0.005、0.05 及び 0.5 mg/kg 体重/日 (ラット)、0.015、0.15 及び 1.5 mg/kg 体重/日 (マウス)) 投与にして 7 日間の肝障害試験が実施された。

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

#### (5) 肝腫瘍誘発試験 (ラット) <参考資料>

短期試験系による過形成性 (腫瘍性) 肝結節の誘導性についてディルドリンの肝腫瘍誘発試験が実施された。

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

この試験系において、ディルドリンに弱いプロモーション作用が認められた。(参照 9)

#### (6) 肝腫瘍誘発試験 (ラット) <参考資料>

Fischer ラット (雄、一群 5 匹) を用いたディルドリンの混餌 (0.1、1.0 及び 10 ppm、検体摂取量 : 0.005、0.05 及び 0.5 mg/kg 体重/日) 投与による 30 日又は 60



日間の肝腫瘍誘発試験が実施された。

対照群を含めた全ての動物に肝腫瘍性病変を促進するため、ディルドリン投与前にジエチルニトロソアミンが 150 mg/kg 体重の用量で 2 回腹腔内投与された。

ディルドリン投与 30 又は 60 日後に、いずれの投与群においても肝臓の限局性病変の数及びその体積に有意な影響は認められなかった。また、用量に依存しない肝比重量の増加が認められた。体重又は肝限局性病変のアポトーシス・インデックスの変化はいずれの用量又は期間においても認められなかった。（参照 8）

#### **（7）肝腫瘍誘発試験（マウス）＜参考資料＞**

B6C3F1 マウス（雄、一群 5 匹）を用いたディルドリンの混餌（0.1、1.0 及び 10 ppm、検体摂取量：0.015、0.15 及び 1.5 mg/kg 体重/日）投与による 30 日又は 60 日間の肝腫瘍誘発試験が実施された。

対照群を含めた全ての動物に肝腫瘍性病変を促進するため、ディルドリン投与前にジエチルニトロソアミンが 25 mg/kg 体重の用量で 8 回腹腔内投与された。

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

#### **（8）酵素誘導試験（ラット①）＜参考資料＞**

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

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

#### **（9）酵素誘導試験（家畜①）＜参考資料＞**

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

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

### (10) 酵素誘導試験 (家畜②) <参考資料>

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

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

### (11) 免疫抑制作用 (マウス①) <参考資料>

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

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

### (12) 免疫抑制作用 (マウス②) <参考資料>

BALB/c マウス (一群雄 12 匹) にディルドリンを 10 週間混餌 (0、1 及び 5 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.05 及び 0.25 mg/kg 体重/日) 投与し、*Leishmania tropica* を皮内接種して、免疫抑制作用が検討された。

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

## II-3. ヒトへの影響

### 1. 吸収、分布、代謝及び排泄

#### (1) 吸収①<参考資料>

アルドリンを摂取した成人男性の摂取 18 時間後（最後の痙攣から 10 時間後）の血漿中にアルドリンが 0.036  $\mu\text{g/g}$ 、ディルドリンが 0.279  $\mu\text{g/g}$  認められ、20 日後にはそれぞれ 0.0018  $\mu\text{g/g}$ 、0.090  $\mu\text{g/g}$  であった。（参照 7）

#### (2) 吸収②<参考資料>

10 人の男性ボランティアの試験において、アルドリンを 1.31  $\mu\text{g/m}^3$  及び数週間後に 15.5  $\mu\text{g/m}^3$  の 60 分間暴露による吸収率は 20%程度であると考えられた。（参照 8、9）

#### (3) 吸収③<参考資料>

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

#### (4) 吸収④<参考資料>

児童の 1 名の急性中毒 3 日後のディルドリンの血液中濃度は 0.27  $\text{mg/L}$  であり、2 週間以内に 0.11  $\text{mg/L}$  に減少した。（参照 8）

#### (5) 半減期<参考資料>

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

3 名のボランティアの血液中のディルドリン濃度は変化しなかった。残りの 9 名について、血液中のディルドリンの平均半減期は 369 日（範囲：141～592 日）であった。（参照 8、9）

#### (6) 分布①<参考資料>

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

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

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

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

#### (7) 分布②<参考資料>

ヒト(男性、一群 3 名、対照群: 4 名)を対象としたディルドリンの経口(0、10、50 及び 211 µg/日<sup>6</sup>: 約 0.0001、0.0007 及び 0.003 mg/kg 体重/日に相当)投与による体内分布試験が実施された。

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

#### (8) 分布③<参考資料>

ヒト(性別不明、6 名)にアルドリンを 5 週間吸入又は経皮暴露して血液中の赤血球、血漿、α及びβ-リポタンパク質画分におけるアルドリン及びディルドリンの分布が検討された。

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

#### (9) 分布④<参考資料>

分娩時の母親及び出生児についてディルドリン分析が実施された。

ディルドリンは母親の血液中に 0.53 mg/kg、胎児の血液中に 1.22 mg/kg、胎盤に 0.8 mg/kg 及び子宮に 0.54 mg/kg であり、ディルドリンの胎盤透過性が示唆さ

<sup>6</sup> 対照群: 18 か月以降 3 名は 211 µg/日で 6 か月間投与、10 µg/日投与群: 18 か月以降 211 µg/日 6 か月投与、50 及び 211mg/日投与群: 24 か月間投与

れた。(参照 8)

#### (10) 代謝①<参考資料>

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

#### (11) 代謝②<参考資料>

ヒト糞中のディルドリンの代謝物はVIであった。(参照 9)

#### (12) 排泄<参考資料>

ボランティアの腕に 4 µg/cm<sup>2</sup> の用量で塗布された <sup>14</sup>C-ディルドリンは、5 日間で尿中に 7.7% TAR 排泄された。

同様に、単回静脈内投与(投与量詳細不明)の 3.3% TAR が 5 日間の尿中に排泄された。(参照 8)

## 2. 毒性

#### (1) 急性毒性①<参考資料>

アルドリンを 25.6 mg/kg の用量で摂取した 23 歳の男性が、20 分後に痙攣を引き起こした。ペントバルビタールで治療後痙攣は治療されたが、不穏状態、低体温症、頻脈及び高血圧が 5 日間継続し、EEG の異常が 6 か月間継続した。(参照 7、8)

#### (2) 急性毒性②<参考資料>

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

#### (3) 急性毒性③<参考資料>

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

#### (4) 長期毒性①<参考資料>

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

#### (5) 長期毒性②<参考資料>

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

#### (6) 長期毒性③<参考資料>

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

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

### 3. 酵素誘導

#### (1) 酵素誘導<参考資料>

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

### 4. 疫学的調査

#### (1) 疫学的調査①<参考資料>

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

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

観察対象とされた労働者は 14,740 人年であった。暴露の推定は 343 名の労働者から集められた血液中ディルドリンに基づいてなされた。労働者は毎日の平均アルドリノ/ディルドリン摂取量を 90、419 及び 1,019 µg (平均生涯摂取量は 88、419 及び 1,704 mg に相当する) として、それぞれ低、中及び高用量暴露群に分けられた。アルドリノ/ディルドリンに暴露された労働者に対して全ての死因について標準

化死亡比（SMR）はオランダの国民死亡率に対して、低、中及び高用量暴露群で 80.6、86.8 及び 68.9 であった。（参照 8）

## （2）疫学的調査②<参考資料>

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

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

## （3）疫学的調査③<参考資料>

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

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

## （4）疫学的調査④<参考資料>

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

1,158 名のうち、803 名(70%)は生存、337 名(29%)は死亡、13 名(10%)は不明であった。観察対象とされた労働者数は 34,479 人年であった。全ての死因（悪性、循環器系、非悪性呼吸器、脳血管疾患の組み合わせ）による死亡率は対照群より暴露コホートで低値であった。国民、州及び郡による統計的なコホートの死亡率の比較において、全ての死因に対する SMR に影響はなかった。しかし、肝/胆管癌の SMR では期待値より高値を示し、国、州、郡で、それぞれ 393、510 及び 486 であった。肝臓及

び胆管癌の5例のうち2例にはジブロモクロプロパンの記録もあった。(参照8)

#### (5) 疫学的調査⑤<参考資料>

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

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

#### (6) 疫学的調査⑥<参考資料>

1989~1990年にデリーに居住する18~24歳の女性12名の脂肪組織、乳汁及び血清中のアルドリン及びディルドリンについて調査された。

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

### II-4. フォトディルドリン(代謝物III)

#### 1. 動物体内運命試験

##### (1) 吸収(ラット①)<参考資料>

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

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

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

##### (2) 分布(ラット②)<参考資料>

若齢ラットに5 µg/ラットの<sup>14</sup>C-フォトディルドリンを12週間経口又は腹腔内投与して、分布試験が実施された。



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

### （3）分布（ラット③）＜参考資料＞

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

10 ppm までの投与群における雌ラットの組織中のフォトディルドリン濃度は同群の雄の2～15倍であった。30 ppm 投与群の雄の腎臓のフォトディルドリンが29 µg/g であるのに対し、VIIが276 µg/g であった。同投与群の雌では、VIIが13.6 µg/g、フォトディルドリンが1.85 µg/g であった。（参照9）

### （4）分布（ラット④）＜参考資料＞

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

雌ラットにおける脂肪組織中のフォトディルドリン及びディルドリンの濃度は雄より高値を示した。（参照9）

### （5）分布（ラット⑤）＜参考資料＞

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

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

### （6）分布（イヌ①）＜参考資料＞

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

雌の組織中のフォトディルドリン濃度は肝臓を除いて、雄より高値を示した。（参照9）

### （7）分布（イヌ②）＜参考資料＞

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

肝臓におけるフォトディルドリン濃度は雌雄で同様であり、用量に関連した。腎臓においては、フォトディルドリン及びVIIの濃度は雌雄で同様（0.1～0.2 µg/g）でラットより低値を示した。（参照9）

#### (8) 代謝 (ラット) <参考資料>

Osborne-Mendel ラットに  $^{14}\text{C}$ -フォトディルドリンを 12 週間の経口又は腹腔内投与 (5 日/週) して、代謝試験が実施された。

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

#### (9) 代謝 (サル) <参考資料>

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

尿中に XI 及びそのグルクロン酸抱合体が認められた。糞中の代謝物は XI と推定された。ほかに、尿及び糞中の代謝物として、フォトディルドリンのモノヒドロキシ誘導体の存在が示唆された。(参照 9)

#### (10) 排泄 (ラット①) <参考資料>

幼若ラットに 5  $\mu\text{g}$ /ラット/日の  $^{14}\text{C}$ -フォトディルドリンを経口又は腹腔内 (投与して 12 週間の排泄試験が実施された。

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

#### (11) 排泄 (ラット②) <参考資料>

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

$^{14}\text{C}$ -フォトディルドリンは尿及び糞中合わせて、雌雄それぞれ 47%TAR 及び 60%TAR 排泄され、 $^{14}\text{C}$ -ディルドリンでは、雄で 60%TAR、雌で 37%TAR であった。

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

#### (12) 排泄 (サル①) <参考資料>

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

放射能の排泄量は摂取量に比例した。投与終了時にフォトディルドリンの総投与量の約 50%が体内に残留した。排泄物の採取はさらに 100 日間継続され、100 日後までに 30.1%TAR が排泄された。投与期間においては、糞中の主要な成分は消化管からの完全に吸収されなかったフォトディルドリンであり、尿中には 20~50%TAR が排泄された。投与終了後 60%TAR は尿中に排泄された。(参照 9)

### (13) 排泄(サル②) <参考資料>

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

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

## 2. 植物体内運命試験<参考資料>

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

## 3. 作物等残留試験

### (1) 後作物残留試験<参考資料>

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

## 4. 急性毒性試験<参考資料>

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

表 18 急性毒性試験結果概要（フォトディルドリン）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> ( mg/kg 体重)
		フォトディルドリン
経口	ラット(D)	9.6
	マウス(D)	6.8
	モルモット(D)	2.3~3.9
	イヌ (雄) (G)	120~160
	イヌ (雌) (G)	80~120
	ニワトリ	80
	ハト	75~100
	キジ	90

(D) : DMSO、(G) : ゼラチンカプセル

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 亜急性毒性試験<参考資料>

ラット（系統不明、一群雌雄各 28 匹）を用いたフォトディルドリン又はディルドリンの混餌（原体：0、1、5 及び 25/12.5<sup>7</sup> ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.05、0.25 及び 1.25/0.625 mg/kg 体重/日）投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

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

### (2) 亜急性毒性試験（ラット②）<参考資料>

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

30 ppm 投与群の雌 6 匹及び 10 ppm 投与群の雌 2 匹が死亡した。これらの群の生存動物は過興奮で取扱い時に振戦を示した。30 ppm 投与群の雌では成長の抑制、BUN 及び ALT の増加並びに肝比重量の増加が認められた。10 ppm 以上投与群の雄において腎比重量の増加がみられた。肉眼的検査では影響は認められなかった。10 及び 30 ppm 投与群の数匹に小葉中心性肝細胞肥大及び肝の小葉中心性脂肪変性が認められた。10 及び 30 ppm 投与群の雄において、好酸性小滴が近位尿細管曲部

<sup>7</sup> 第 1 週における死亡率が高いため、25 ppm 投与群は 12.5 ppm に減量された。

細胞の細胞質及び影響を受けた腎臓尿細管腔にみられた。ネフロンへの影響は認められなかった。1 ppm 投与群では影響は認められなかった。（参照 9、12）

### （3）亜急性毒性試験（ラット③）＜参考資料＞

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

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

### （4）亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞

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

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

### （5）亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞

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

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

## 6. 慢性毒性試験

### （1）慢性毒性試験（ラット）＜参考資料＞

Osborne-Mendel ラット（一群雌雄各 50 匹、対照群：一群雌雄各 10 匹）を用いたフォトディルドリンの混餌（0、5 及び 10 ppm<sup>8</sup>、検体摂取量（計算値）：0、0.25

<sup>8</sup> 神経毒性のため雌の投与量が 30 週目に減量され、雌の時間加重平均用量は 3.4 及び 7.5 ppm（検体摂取量（計算値）：0.17 及び 0.38 mg/kg 体重/日）であった。

及び0.5 mg/kg 体重/日) 投与による80週間の慢性毒性試験が実施された。80週以降、111～112週までフォトディルドリン無添加の飼料が給餌された。

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

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

## (2) 慢性毒性試験 (マウス) <参考資料>

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

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

## 7. 発生毒性試験

### (1) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料>

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

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

### (2) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料>

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

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

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「アルドリン及びディルドリン」について JMPR、EU 及び米国が行った評価結果を検討したところ、詳細が不明なものも多かったが、米国（EPA）の資料から慢性毒性に関するエンドポイントを把握することが可能であったことに加え、JMPR 及び EU の資料も用いることにより本剤のプロファイルを把握することが可能であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会は、本剤の評価は可能であると判断した。

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

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

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

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

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

各種毒性試験結果から、アルドリン投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（遠位尿細管空胞化等：イヌ）、神経（振戦、痙攣、運動失調等）に認められ、ディルドリン投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、神経（振戦、痙攣等）に認められた。

アルドリン及びディルドリン投与による繁殖能に対する影響は認められなかった。

ラット及びハムスターを用いた発生毒性試験において、アルドリン投与による切歯の萌出時間の短縮及び精巣降下時間の延長、マウスでは母動物に毒性が認められる用

量において、水かき足、口蓋裂及び眼瞼開存が認められた。ディルドリン投与による催奇形性は認められなかった。

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

マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞癌の有意な増加が認められた。

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

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

植物における主要成分が明確でないため農産物における暴露評価対象物質の設定は困難であるが、植物体内運命試験及び作物残留試験においてアルドリン及びディルドリンが認められ、また、動物体内運命試験で認められた代謝物 IV、V 及び VI の急性毒性はアルドリン及びディルドリンより低かったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアルドリン及びディルドリンとすることが妥当と考えられた。

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

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、アルドリンについては、ラットを用いた慢性毒性試験の最小毒性量 0.025 mg/kg 体重/日であり、ディルドリンについては、イヌを用いた慢性毒性試験及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.005 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし、安全係数をアルドリンについては 1,000、ディルドリンについては 100 とし、アルドリンについては 0.000025 mg/kg 体重/日、ディルドリンについては、0.00005 mg/kg 体重/日をそれぞれ耐容一日摂取量 (TDI) と設定した。

なお、本剤は現在製造・使用等が禁止されており、得られているデータが限られていることから、リスク管理機関において引き続き関連情報の収集に努めるべきと考える。



<アルドリン>

TDI	0.000025 mg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000

<ディルドリン>

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

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

表 19 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量（アルドリン）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	慢性毒性試験 ①	0、0.5、2、 10、50、100、 150 ppm			LOAEL : 0.025	LOAEL:0.025
		0.025、0.1、 0.5、2.5、5.0、 7.5			雌雄：肝の病理 変化	雌雄：肝の病理 変化
ラット	慢性毒性試験 ②	0、20、30、 50 ppm			LOAEL : 1	LOAEL : 1
		0、1、1.5、 2.5			雌雄：肝小葉中 心性混濁腫脹等	雌雄：肝小葉中 心性混濁腫脹 等
イヌ	慢性毒性試験 ①	0.2、0.6、2			0.6	0.6
	慢性毒性試験 ②	1、3 ppm			0.043~0.091	体重減少
		1 ppm : 0.043 ~0.091 3 ppm : 0.12 ~0.25		肝比重量増加	LOAEL : 0.043 ~0.091	0.043~0.091
				腎遠位尿管空 胞化	腎臓の遠位尿 細管の空胞化	
TDI (RfD)			NOAEL : 0.025 SF : 詳細不明 PTDI : 0.0001	NOAEL : 0.025 SF : 詳細不明 PTDI : 0.0001	LOAEL : 0.025 UF : 1,000 RfD : 0.000025	LOAEL:0.025 SF : 1,000 TDI:0.000025
TDI (RfD) 設定根拠資料			詳細不明	詳細不明	ラット慢性毒性 試験	ラット慢性毒 性試験

/: 試験記載なし NOAEL:無毒性量 LOAEL:最小毒性量 TDI:耐容一日摂取量 SF:安全係数 UF:  
不確実係数 RfD: 参照用量 PTDI: Provisional tolerable daily intake

表 20 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量（ディルドリン）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	2 年間慢性毒性試験①	0、0.5、2、 10、50、100、 150 ppm	/	/	LOAEL : 0.025	LOAEL : 0.025 肝比重量増加、 肝の病理変化
		0、0.025、0.1、 0.5、2.5、5.0、 7.5			肝比重量増加、 肝の病理変化	
	慢性毒性/発がん性併合試験①	0、0.1、1.0、 10 ppm	/	/	0.005	0.005
		0、0.005、 0.05、0.5			肝重量増加 発がん性は認められない	肝重量増加 発がん性は認められない
イヌ	2 年間慢性毒性試験①	0、0.005、0.05	/	0.005 ALP 上昇、TP 減少	/	0.005 ALP 上昇、TP 減少
TDI (RfD)			NOAEL : 0.025 SF : 詳細不明 PTDI : 0.0001	NOAEL : 0.025 SF : 詳細不明 PTDI : 0.0001	NOAEL : 0.005 UF : 100 RfD : 0.00005	NOAEL : 0.005 SF : 100 TDI : 0.00005
TDI (RfD) 設定根拠資料			詳細不明	詳細不明	ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験

/ : 試験記載なし NOAEL : 無毒性量 LOAEL : 最小毒性量 TDI : 耐容一日摂取量 SF : 安全係数  
UF : 不確実係数 RfD : 参照用量 PTDI : Provisional tolerable daily intake

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
III	photodieldrin	1,1,2,3,3a,7a-hexachloro-6,7-epoxy-2,4,7-metaheno-decahydro-3H-cyclopenta[a]-pentalene
IV	aldrin trans-diol	trans-6,7-dihydroxy-1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,6,7,5,8,8a-hexa-hydro-1,4-endo-5,8-exo-dimethanonaphthalene
V	aldrin dicarboxylic acid	4,5,6,7,8,8-hexachloro-4,7-methano-3a,4,7,7a-tetrahydro-indane-1,3-dicarboxylic acid
VI	9-hydroxy dieldrin	9-hydroxy-1,2,3,4,10,10-hexachloro-6,7-epoxy-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-1,4-endo-5,8-exo-dimethanonaphthalene
VII	pentachloroketone (PCK)	3,5,6,6,7-pentachloro-11,12-exoketone epoxy-pentacyclo[6.4.0.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,7</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]dodecan-4-one
VIII	Dechloro-aldrin dicarboxylic acid	4,5,6,7,8-pentachloro-4,7-methanodicarboxylic3a,4,7,7a-tetrahydro-indane-1,3-acid
IX	Dieldrin ketone	1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,5,1,8,9,10,11,11-hexachloro-2,3-7,6-endo-6,7,8,8a-octahydro-6-keto-endo-2,1-7,8-exo-tetracyclo[6.2.1.1.3,6.0 <sup>2,7</sup> ]-1,4-exo-5,8-dimethanonaphthalene
X	Photodieldrin ketone	3-exo-4,5,6,6,7-hexachloro-pentacyclo[6.4.0.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,7</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]dodecan-11-one
XI	Photodieldrin trans-diol (caged aldrin trans-diol)	3,exo-4,5,6,6,7-hexachloro-11,12dihydroxy-pentacyclo[6.4.0.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,7</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]dodecane
XII	Photoaldrin dicarboxylic acid (caged aldrin acid)	1,7,8,exo-9,10,10-hexachlorotetra-cyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> .0 <sup>4,8</sup> ]decane-3,5-exo,exo-dicarboxylic acid
XIII	Photoaldrin	3,exo-4,5,6,6,7-hexachloropentacyclo[6.4.0.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,7</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]dodec-11-ene

<別紙 2 : 検査値等略称>

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

<別紙 3：作物残留試験>

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

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

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

1) : 大根、かぶ、ルタバガ、スウェーデンかぶを含む。

2) : キャベツ、ブロッコリー、芽キャベツ及びカリフラワーを含む。

3) : きゅうり、かぼちゃ及びメロンを含む。

— : 該当せず、ND : 検出されず、/ : 該当なし

(Res①pim186(13/33 参照 12) (④pim076(2/7)1967 参照 13) (③pim076(2/7)1965、1967 参照 13)

(Res②pim186(13~14/33) 参照 12) (①pim076(2/7)1965、1967 参照 13) (Res④pim186(17/33) 参照 12) (⑥pim076(2/7)1967 参照 13) (Res⑤pim186(17~18/33) 参照 12) (②pim076(2/7)1967 参照 13) (pim186Res⑥(18~19/33) 参照 12) (Res⑦pim186(19/33) 参照 12) (Res⑦pim186(19/33) 参照 12) (⑤pim076(2/7)1967 参照 13)



## <参照>

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