

（案）

農薬評価書

ヘプタクロル

2013年5月31日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1	目次	頁
2		
3	<審議の経緯>	4
4	<食品安全委員会委員名簿>	4
5	<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>	4
6	要約	6
7	I. 評価対象農薬の概要	7
8	1. 用途	7
9	2. 有効成分の一般名	7
10	3. 化学名	7
11	4. 分子式	7
12	5. 分子量	7
13	6. 構造式	7
14	7. 開発の経緯	7
15	II. 安全性に係る試験の概要	9
16	1. 動物体内運命試験	9
17	(1) ラット① [1953年]	9
18	(2) ラット② [1978年]	10
19	(3) ラット③ [1984年]	10
20	(4) ウサギ(フォトヘプタクロル) [1979年]	10
21	(5) イヌ [1953年]	11
22	(6) ヒツジ① [1987、1989年]	11
23	(7) ヒツジ② [1988年]	11
24	(8) 肝ミクロソーム(ラット及びヒト: <i>in vitro</i>) [1978年]	12
25	(9) 動物に関するその他の運命試験	12
26	2. 植物体内運命試験	12
27	(1) 植物 [1958年]	12
28	(2) ばれいしょ [1977年]	12
29	3. 土壌中運命試験	13
30	(1) 土壌中運命試験① [1965、1969年]	13
31	(2) 土壌中運命試験② [試験年不明]	13
32	(3) 土壌中運命試験③ [試験年不明]	13
33	(4) 土壌微生物分解 [1975年]	13
34	(5) 土壌中移動性 [試験年不明]	13
35	4. 水中及び光運命試験	14
36	(1) 加水分解試験① [1975年]	14
37	(2) 加水分解試験② [1982年]	14
38	(3) 光分解試験 [1972、1973、1979、1998年]	14

1	(4) 水中光分解試験 [1971 年]	14
2	5. 土壌残留試験	14
3	(1) 圃場消失試験 [1966~1983 年]	14
4	6. 作物等残留試験	15
5	(1) 作物残留試験	15
6	(2) 後作物残留試験	15
7	(3) 畜産物残留試験	15
8	7. 一般薬理試験	17
9	8. 急性毒性試験	17
10	(1) 急性毒性試験（原体）	17
11	(2) 急性毒性試験（代謝物）	18
12	(3) 急性神経毒性試験（ラット） [1995 年]	19
13	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19
14	10. 亜急性毒性試験	19
15	(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット） [1995 年]	19
16	(2) 30 日間亜急性毒性試験（マウス）（ヘプタクロル/代謝物 I） [1971 年]	19
17	(3) 14 日間亜急性神経毒性試験（ラット） [1995 年]	20
18	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
19	(1) 140/260 日間慢性毒性試験（ラット） [1964 年] <参考資料> 三枝専門委員修文	20
20	(2) 200 日間慢性毒性試験（ラット） [1968 年] <参考資料> 三枝専門委員修文	21
21	(3) 8 か月間慢性毒性試験（ラット） [1964 年] <参考資料>	22
22	(4) 24 か月慢性毒性試験（ラット）（ヘプタクロル/代謝物 I） [1966 年] <参考資料	
23	> 三枝専門委員修文	22
24	(5) 60 週間慢性毒性試験（イヌ）（代謝物 I） [1958 年]	23
25	(6) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）（代謝物 I） [1971 年]	24
26	(7) 110 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） [1955 年] 三枝専門委員修文	25
27	(8) 224 日間慢性毒性試験（代謝物 II、ラット） [1965 年] <参考資料> 三枝専門委員	
28	修文	26
29	(9) 80 週間発がん性試験（ラット） [1977 年] 三枝専門委員修文	26
30	(10) 18 か月発がん性試験（マウス）（ヘプタクロル/代謝物 I） [1973、1976、1977	
31	年]	28
32	(11) 80 週間発がん性試験（マウス） [1977 年]	29
33	(12) 24 か月発がん性試験（マウス） [1976 年]	31
34	12. 生殖発生毒性試験	31
35	(1) 3 世代繁殖試験（ラット①） [1967 年]	31
36	(2) 3 世代繁殖試験（ラット②）（ヘプタクロル/代謝物 I） [1967 年]	32
37	(3) 2 世代繁殖試験（イヌ）（代謝物 I） [1971 年] <参考資料>	32
38	(4) 繁殖試験（ニワトリ）（代謝物 I） [1969 年] <参考資料>	33

1	(5) 発生毒性試験(ラット①) [2004年] <参考資料>.....	33
2	(6) 発生毒性試験(ラット②) [1995年] <参考資料>.....	34
3	(7) 発生毒性試験(ラット③) [1995年] <参考資料>.....	34
4	(8) 発生毒性試験(ウサギ)(代謝物I) [1969年].....	35
5	13. 遺伝毒性試験.....	35
6	14. その他の試験.....	38
7	(1) 免疫系への影響(ラット) [2001年].....	38
8	(2) 免疫系への影響(アカゲザル) [1992、1998、1999年].....	38
9	(3) 神経毒性試験(周産期ラット) [2001年].....	39
10	(4) 細胞間伝達阻害試験 [1982、1990、1996年].....	39
11	(5) 発がん機構① [1998、1999年].....	40
12	(6) 発がん機構② [2000年].....	40
13	(7) 発がん機構③ [1997、2003年].....	40
14	(8) 発がん機構④(代謝物I) [2001年].....	40
15	(9) 既知発がん物質との複合影響試験(マウス) [1984年].....	41
16	(10) 繁殖能に及ぼす影響(ラット①) [1995年].....	41
17	(11) 繁殖能に及ぼす影響(ラット②) [1995年].....	42
18	(12) 繁殖能に及ぼす影響(ラット③) [1997年].....	42
19	(13) 繁殖能に及ぼす影響(ラット④) [2001年].....	42
20	(14) ヒト疫学調査(子供への影響)(代謝物I) [1985年].....	42
21	(15) ヒト暴露調査 [1988年].....	43
22	(16) 胎盤透過性 [1977年].....	43
23	(17) シクロジエン系農薬の神経作用 [1987年].....	43
24	Ⅲ. 食品健康影響評価.....	44
25	<参考>.....	45
26	<JMPR、1991年>(参照2、28~29頁).....	45
27	<IPCS、2006年>(参照3、37頁).....	46
28	<EU EFSA、2007年>(参照4、37頁).....	46
29	<米国、1992年>(参照7、10頁).....	46
30	<別紙1: 代謝物/分解物略称>.....	51
31	<別紙3: 作物残留試験成績(海外)>.....	53
32	<参照>.....	56
33		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 5月 11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0511第3号）、関係書類の接受
- 2010年 5月 13日 第331回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 1月 21日 農林水産大臣から飼料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（農林水産省発24消安第4824号）
- 2013年 1月 22日 関係書類の接受（参照8）
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

1

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人(座長)

三枝順三

松本清司

西川秋佳(座長代理)

永田 清

吉田 緑

赤池昭紀

長野嘉介

上路雅子

本間正充

・評価第一部会

上路雅子(座長)

津田修治

山崎浩史

赤池昭紀(座長代理)

福井義浩

義澤克彦

相磯成敏

堀本政夫

若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)

桑形麻樹子

藤本成明

松本清司(座長代理)

腰岡政二

細川正清

泉 啓介

根岸友恵

本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)

小野 敦

永田 清

納屋聖人(座長代理)

佐々木有

八田稔久

浅野 哲

田村廣人

増村健一

・評価第四部会

西川秋佳(座長)

代田眞理子

森田 健

長野嘉介(座長代理)

玉井郁巳

山手丈至

川口博明

根本信雄

與語靖洋

2

3 <第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

4

要 約

有機塩素系殺虫剤である「ヘプタクロル」(CAS No. 76-44-8)について、JMPR、IPCS、EU 及び米国が行った評価を基に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、資料には安全性評価に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、ウサギ等）、植物体内運命（ばれいしょ等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びマウス）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、繁殖（ラット、イヌ等）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ヘプタクロル及び代謝物 I の投与による影響は、主に神経症状（行動変化、過剰興奮、性及び自律神経系への影響作用等）及び肝臓（肝細胞肥大及び結節性過形成等）に認められた。

催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発がん性試験において、甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍の発生頻度増加が、マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞癌と結節性病変の合計発生頻度の増加が、それぞれ認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。事務局修正

ラットを用いた繁殖試験において、同腹児数の減少が認められた。

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、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量 0.025 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠とし、不確実係数 200（種差：10、個体差：10、評価に用いた試験成績が十分でないことによる追加係数：2）で除した 0.00012 mg/kg 体重/日を耐容一日摂取量（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。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ヘプタクロル

7 英名：heptachlor (ISO名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：1,4,5,6,7,8,8-ヘプタクロロ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-4,7-メタノインデン

12 英名：1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindene

13

14 **CAS (76-44-8)**

15 和名：1,4,5,6,7,8,8-ヘプタクロロ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-4,7-メタノ-1*H*-インデ
16 ン

17 英名：1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methano-1*H*indene

18

19 **4. 分子式**

20 $C_{10}H_5Cl_7$

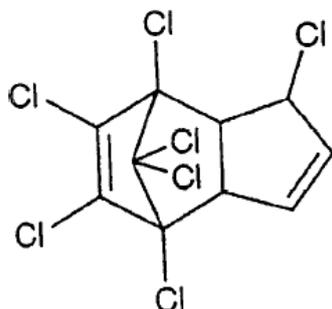
21

22 **5. 分子量**

23 373.3

24

25 **6. 構造式**



26

27

28 **7. 開発の経緯**

29 ヘプタクロルは有機塩素系殺虫剤であり、GABA受容体に作用し、神経の興奮から
30 痙攣を起こすことで殺虫作用を示す。

31 国内での農薬登録は1972年に失効されており、ポジティブリスト制度導入に伴う
32 暫定基準値が設定されている。1986年に化学物質の審査及び製造等の規制に関する法

- 1 律の第一種特定化学物質に指定され、製造、輸入、使用が規制されている。
- 2

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 JMPR、IPCS、EU 及び米国が行った評価及び資料を基に、毒性に関する主な科学的
3 的知見を整理した（参照 2～8）。

4 各種運命試験 [II.1～4] は、¹⁴C で標識した化合物（以下「¹⁴C-ヘプタクロル」と
5 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
6 放射能（質量放射能）からヘプタクロルに換算した値（mg/kg 又は μg/g）を示した。
7 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。

8 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
9 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
10 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、
11 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
12 の試験名の後に＜参考資料＞と記載した。また、各種毒性試験においては統計検定が
13 行われたかどうか不明なものも多いが、本評価書においては参照した評価書に記載の
14 あった所見を毒性所見とした。

【事務局より】

JMPR、IPCS における評価が 2006、1991、1970、1967 年に行われ、IPCS（2006 年）及び
JMPR（1991 年）で新しい成績等が用いられて再評価されたことから、本評価書においては
2006 及び 1991 年の評価及び資料を基本として作成しました。

15

16 1. 動物体内運命試験

【事務局より】

本試験は供試動物の系統、匹数等不明ですが、参照した評価書で詳細な情報の分かるものがな
いため、参照資料ではなく評価資料としました。同様にウサギ、イヌ、ヒツジの試験も評価資
料としましたが、取り扱いについてご検討ください。

【永田専門委員より】

本剤は現在使われていないこと、示されたデータが排泄、残留性が主であることから、評価資
料としての取り扱いで良いと思います。

17

18 (1) ラット① [1953 年]

19 ラット（系統及び匹数不明、雌雄）に 12 週間混餌（原体：30～35 ppm）投与し、
20 その後、対照飼料を 12 週間投与して、動物体内運命試験が実施された。

21 （参照 2、3、4）（JMPR①：1～2 頁、IPCS①：19 頁、EFSA：29～32 頁）

22

23 ①分布

24 代謝物 I は投与後 2～4 週の脂肪で最高であり、肝臓、腎臓及び筋肉では低濃度
25 であった。ヘプタクロル及び代謝物 I は脳には検出されなかった。

26 雄ラットでは、投与後約 2～8 週に脂肪中の代謝物 I の濃度が定常状態に達し、
27 その後、対照飼料による飼育 6 週間には I の濃度は検出限界以下となった。

28 雌ラットでは、脂肪中の代謝物 I の濃度が投与 2 週間後以降雄ラットよりも高濃度

1 であつたが、対照飼料による飼育 8 週後には検出限界以下となつた
2 (参照 2、3、6) (JMPR① : 1~2 頁、IPCS① : 19 頁、IPCS② : 30 頁)

3 4 ②代謝

5 ヘプタクロルの投与により、速やかに主要代謝物である代謝物 I に代謝された。
6 (参照 2、3) (JMPR① : 1~2 頁、IPCS① : 19 頁)

7 8 (2) ラット② [1978 年]

9 ラット (系統不明、一群雄 2 匹) に、¹⁴C-ヘプタクロルを単回強制経口 (約 0.05
10 mg/kg 体重) 投与して、動物体内運命試験が実施された。

11 血清、脂肪及びその他の組織中のヘプタクロル及び関連する代謝物の濃度より、
12 胃腸管からの吸収が示唆された。

13 投与後 10 日間で 60%TAR が糞中に、6%TAR が尿中に排泄された。

14 糞中にはヘプタクロルが 26.2%TRR、代謝物として I が 13.1%TRR、II が
15 19.5%TRR、III が 17.5%TRR、IV が 3.5%TRR が認められた。

16 代謝経路はヘプタクロルから代謝物 I が生成する経路と、II、III を経て IV に至る
17 経路が推定された。

18 (参照 2、3、4) (JMPR① : 1~2 頁、IPCS① : 18~19 頁、EFSA : 29~33 頁)

19 20 (3) ラット③ [1984 年]

21 ラット (系統、性別及び匹数不明) に、¹⁴C-ヘプタクロルを腹腔内 (約 2 mg/kg
22 体重) 投与して、動物体内運命試験が実施された。

23 投与後 10 日で、45~55%TAR が糞中に、8~9%TAR が尿中に排泄された。

24 代謝物 I の生体内変換にグルタチオン抱合が寄与していることが示唆された。

25 (参照 4) (EFSA : 31、33 頁)

26 27 (4) ウサギ (フォトヘプタクロル¹) [1979 年]

28 ウサギ (系統不明、雄 1 匹) に ¹⁴C で標識したフォトヘプタクロルを単回腹腔内
29 (0.8 mg/kg 体重) 投与して、動物体内運命試験が実施された。また、ウサギ (系
30 統不明、雄 2 匹) に 0、2、4、5、9 及び 11 週後に反復腹腔内 (0.8 mg/kg 体重)
31 投与し、最終投与 7 及び 13 週間にと殺、組織中残留量が測定された。

32 (参照 4) (EFSA : 29~33 頁)

33 34 ①分布

35 単回投与 19 週後の肝臓及び脂肪に僅かな残留量 (0.6 µg/g) が認められたが、そ

1 ¹ ヘプタクロルの光学異性体である el-(1R*,1aS*,2S*,3R*,3aR*,4S*,5aR*,5bR*,6S*)-1,3,4,5,5a,6-Heptachlorooctahydro-1,2,4-metheno-1H-cyclobuta[cd]pentalene を示す。(以下同じ)

1 の他の組織中には残留は認められなかった。

2 反復投与7及び13週後のいずれにおいても、組織中残留濃度は、脂肪組織>肝臓
3 >腎臓>脳の順に高かった。(参照4) (EFSA:30頁)

5 ②代謝

6 尿中にフォトヘプタクロルは検出されず、4種類の代謝物が認められた。代謝物
7 の構造は同定されなかったが、GC-MS分析より、酸化的脱塩素化を受け、遊離体
8 及び抱合体として排泄されたことが示唆された。(参照4) (EFSA:31頁)

10 ③排泄

11 放射能のほとんどは尿中に排泄された。投与後の排泄半減期は約10週であった。
12 (参照4) (EFSA:31、33頁)

14 (5) イヌ [1953年]

15 イヌ(系統及び匹数不明、雄)に、1~3 mg/kg体重で12~18か月投与して、動
16 物体内運命試験が実施された。

17 代謝物Iが脂肪組織中で認められ、脂肪中濃度(mg/g)/飼料中濃度(mg/g)か
18 ら算出された生物濃縮係数の平均値は22であった。

19 (参照2、3、4) (JMPR①:1~2頁、IPCS①:18~19頁、EFSA:30頁)

21 (6) ヒツジ① [1987、1989年]

22 去勢子ヒツジ(系統及び匹数不明)に¹⁴C-ヘプタクロルを単回腹腔内(1.64 mg/kg
23 体重)投与して、動物体内運命試験が実施された。(参照4) (EFSA:29~33頁)

25 ①分布

26 投与後23日後における腎脂肪中の放射能濃度は約1 µg/gであった。

27 腎脂肪中の濃度と比較して、肝臓及び腎臓中の濃度は5倍低く、血漿中では6.3
28 倍低濃度であった。脾臓及び筋肉では、さらに低濃度であった。

29 (参照4) (EFSA:29~30頁)

31 ②排泄

32 投与後21日で34%TARが排泄された。66%TRRが尿中に、33%TRRが糞中に
33 排泄された。(参照4) (EFSA:33頁)

35 (7) ヒツジ② [1988年]

36 泌乳ヒツジ(系統及び匹数不明)に¹⁴C-ヘプタクロルを腹腔内(2 mg/kg体重、
37 投与回数:不明)投与して、動物体内運命試験が実施された。

38 投与21日後における腸間膜脂肪中の残留濃度は9.5 µg/gであり、肝臓及び全血

1 中の残留濃度は 4.3～4.8 倍低濃度、筋肉中では微量（0.1 µg/g 未満）であった。
2 排泄半減期は 11.5 日であった。（参照 4）（EFSA：30、33 頁）

3 4 **（8）肝マイクロソーム（ラット及びヒト：in vitro） [1978 年]**

5 ラット及びヒトの肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験が実施された。

6 ラットでは、2 時間以内にヘプタクロルの 95%TAR 以上が代謝され、代謝物 I が
7 85.8%TAR 認められた。ヒトマイクロソームでは 31%TAR が代謝され、I が 20.4%TAR
8 生成した。

9 その他の代謝物として、ヒト肝マイクロソーム系において III が 5%、II が 4.8% 及び
10 IV が 0.1% 認められた。（参照 3、4）（IPCS①：18～19 頁、EFSA：31 頁）

11 12 **（9）動物に関するその他の運命試験**

13 **①胎盤透過性 [1993 年]**

14 ミンク（系統及び匹数不明）に妊娠前及び妊娠期間中（181 日間）混餌（原体：0、
15 6.25、12.5 及び 25 ppm）投与して、胎盤透過性試験が実施された。

16 母動物の死亡率は、0、6.25、12.5 及び 25 ppm 投与群でそれぞれ 0、8、67 及び
17 100%であった。児動物の生存率には 12.5 及び 25 ppm 投与群で影響が認められた。

18 6.25 及び 12.5 ppm 投与群において、新生児における代謝物 I の濃度はそれぞれ
19 0.9 及び 3.1 µg/g であり、胎盤透過による母動物から児動物への移行が示唆された。

20 （参照 3、4）（IPCS①：25 頁、EFSA：30 頁）

21 22 **②代謝物 I の体内生成 [2001 年]**

23 雌ラットにおいて、乳汁、血液、脂肪及び組織中に認められたヘプタクロル及び
24 代謝物 I の濃度は、ヘプタクロルの投与量に比例していた。

25 ラット児動物の組織中にヘプタクロルは検出されなかったが、代謝物 I が投与量
26 に比例した濃度で脂肪、脳、肝臓、血漿中に検出された。

27 （参照 3）（IPCS①：19 頁）

28 29 **2. 植物体内運命試験**

30 **（1）植物 [1958 年]**

31 ヘプタクロルは植物体中で代謝物 I に代謝され、I の残留がより安定的に持続し
32 た。（参照 5）（JMPR②：1 頁）

33 34 **（2）ばれいしょ [1977 年]**

35 ばれいしょにヘプタクロル粉剤（有効成分含有率：不明）を 1,500 g/ha で処理し
36 て、植物体内運命試験が実施された。

37 処理 151 日後にヘプタクロル及び代謝物 I が認められた。

38 （参照 6）（IPCS②：22 頁）

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

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験① [1965、1969年]

ヘプタクロルは低有機物含量の乾燥土壌において、分解物Ⅱに分解され、分解物Ⅰへの分解は認められなかった。微砂質壤土を用いた野外試験においても分解物Ⅱが検出された。(参照5) (JMPR②:7頁)

湿性土壌中においては、水との反応により分解物Ⅱ及び少量の分解物Ⅰに分解された。(参照3) (IPCS①:13)

(2) 土壤中運命試験② [試験年不明]

ヘプタクロルは環境中の生物学的作用により分解物Ⅰへ分解され、さらに分解物Ⅹ又は分解物Ⅺに分解された。ヘプタクロル及びその分解代謝物^{上路専門委員修文}は環境中において長期残留性、非移動性、土壌への結合性を示すことが示唆された。(参照7) (米国:12頁)

(3) 土壤中運命試験③ [試験年不明]

シルト質壤土の表層0~7.5cmにヘプタクロルを混和(濃度不明)して、土壤中運命試験が実施された。

表層0~23cmにおける半減期は336~551日であり、分解物Ⅰの残留濃度は処理後1年で増加し、処理後2~4.5年では約0.01 mg/kgで恒常的に推移した。

分解物Ⅰを用いた野外試験において、壤土における未変化の分解物Ⅰの半減期は約5~6か月であった。(参照7) (米国:12頁)

(4) 土壤微生物分解 [1975年]

土壤微生物(細菌及び真菌)によりヘプタクロルは分解物Ⅰに分解された。

ヘプタクロルは①加水分解による分解物Ⅱの生成、その後微生物によるエポキシド化で分解物Ⅲが生成する経路、②微生物の脱塩素反応によりヘプタクロルから分解物Ⅴを経て、その後酸化されて分解物Ⅵになる経路により分解されると考えられた。①が主要分解経路であり、土壌中では、Ⅱの生成とⅠの生成が同等に起きると考えられた。(参照6、8) (IPCS②:17~18頁、JMPR③:18~19頁)

(5) 土壤中移動性 [試験年不明]

微砂質埴壤土及び砂壤土を用いた灌漑状態の土壌カラムにおいて、ヘプタクロルは非移動性を示した。ヘプタクロルは非水溶性であり、土壌表層への吸着性が認められることから、下方移行が起きることは考えられなかった。

(参照7) (米国:13頁)

1 **4. 水中及び光運命試験**

2 **(1) 加水分解試験① [1975年]**

3 ヘプタクロルは、水中で直ちに加水分解され、分解物として分解物Ⅱが生成後、
4 微生物により分解物Ⅲが生成した。分解物Ⅱの生成は湿性土壤中の主分解経路の一
5 つと考えられた。また、分解物Ⅰから分解物Ⅱへの分解も認められた。(参照6)
6 (IPCS②:16頁)

7
8 **(2) 加水分解試験② [1982年]**

9 滅菌リン酸緩衝液-エタノール(99:1)中のヘプタクロルの半減期は、0.77週(pH
10 4.5)、0.62週(pH 5)、0.62週(pH 6)、0.64週(pH 7)及び0.43週(pH 8)であった。
11 (参照3) (IPCS①:13頁)

12
13 **(3) 光分解試験 [1972、1973、1979、1998年]**

14 ヘプタクロル及び分解物Ⅰは光分解反応を受けやすく、太陽光で直接光分解する
15 と考えられた。ヘプタクロルの主光分解物は、非常に安定で生物濃縮の可能性があ
16 るフォトヘプタクロルであった。

17 この光分解反応は、植物体葉面上でも起こることが考えられた。(参照3、4) (IPCS
18 ①:13頁、EFSA:14頁)

19
20 **(4) 水中光分解試験 [1971年]**

21 ヘプタクロルに河川表層水を添加し、室温下、太陽光(光照射条件:不明)を照
22 射して水中光分解試験が実施された。

23 ヘプタクロルの半減期は3.5日であり、分解物Ⅰ及びⅡに分解された。照射4週
24 後における分解物は、Ⅱが約60%、Ⅰが約40%であった。

25 河川水(pH7.3~8)及び蒸留水中の分解物Ⅰの半減期は4年以上であった。
26 (参照4) (EFSA:14頁)

27
28 **5. 土壌残留試験**

29 **(1) 圃場消失試験 [1966~1983年]**

30 土壌中のヘプタクロルの半減期は9~10か月であった(参照6、1976年)。ロシ
31 アにおける土壌残留試験では、半減期が2年であり、使用14年後の土壌におい
32 ても検出された(参照6、1980年)。また、熱帯地域におけるヘプタクロルの半減期
33 はより短いことが示唆された(参照6、1972、1983年)。

34 米国において、ヘプタクロルを3,400 g ai/ha及び6,700 g ai/haで処理した土壌
35 中のヘプタクロル及び分解物Ⅰの合計残留量は処理4か月後でそれぞれ0.21~0.40
36 mg/kg及び0.49~3.61 mg/kg、また、1年後では0.18~0.32 mg/kg及び0.63~2.24
37 mg/kgであった(参照8、1966~1968年)。

38 (参照6、8) (IPCS②:16~17頁、JMPR③:15頁)

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

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

穀類、果実、野菜等を用いて、ヘプタクロル及び代謝物 I を分析対象とした作物残留試験が実施された。平均的な処理時期及び処理量は、穀類及び豆類に対する土壌処理では、植付け前又は植付け時に 2,000 g ai/ha、穀類種子に対する種子処理では 30~45g ai/100kg 種子である。結果は別紙 3 に示されている。

ヘプタクロル及び代謝物 I の最大残留値は、パイナップル（かす）の 0.05 及び 0.11 mg/kg、可食部における最大残留値はトマトにおける 0.04 及び 0.02 mg/kg であった。

（参照 5、8）（JMPR②：5~6 頁、JMPR③：9~15 頁）

(2) 後作物残留試験

①にんじん① [1968 年]

壤土にヘプタクロルを年間 5,600 g ai/ha で 5 年間処理した。連続処理開始 5 年後における土壌中のヘプタクロル及び分解物 I の合計残留濃度は 0.78 mg/kg であった。連続処理後に収穫されたにんじん中におけるヘプタクロル及び代謝物 I の合計残留濃度は 0.36 mg/kg であった。（参照 8）（JMPR③：10 頁）

②にんじん② [1970 年]

壤土にヘプタクロルを年間 5,600 g ai/ha で 5 年間処理した。連続処理 5 年後における土壌中のヘプタクロル及び分解物 I の合計残留濃度は 0.70 mg/kg であった。連続処理 5 年後に栽培、収穫したにんじん中のヘプタクロル及び代謝物 I の合計残留濃度は 0.413 mg/kg であった。

また、ヘプタクロルを 28,000 g ai/ha で 1 回処理 10 年後における土壌中のヘプタクロル及び分解物 I の合計平均残留濃度は 0.719 mg/kg であり、収穫したにんじん中のヘプタクロル及び代謝物 I の合計残留濃度は 0.223 mg/kg であった。（参照 8）（JMPR③：10 頁）

③大豆 [1973 年]

砂壤土にヘプタクロル製剤を 0、56、112 及び 224 kg/ha で処理した。処理 15 年後の圃場で生育させた大豆にヘプタクロルは検出されなかったが、代謝物 I が 0.067~0.237 mg/kg 検出された。（参照 6）（IPCS②：17、22 頁）

(3) 畜産物残留試験

①ウシ① [1953 年]

乳牛（系統及び頭数不明）にヘプタクロルを 3 mg/kg 体重で 14 日間経口投与して、乳汁及び乳製品中の残留濃度が測定された。

1 ヘプタクロルは最終投与後 51 日まで乳汁中に残留した。代謝物 I の濃度は最大
2 1.8 µg/g まで上昇し、この濃度はバター脂肪中の濃度 44 µg/g に相当した。

3 (参照 5) (JMPR② : 2 頁)

4 5 **②ウシ② [1977 年]**

6 牛(系統及び頭数不明)にヘプタクロルを 8 週間混餌(原体 : 0.5~2.0 mg/牛/日)
7 投与して、脂肪組織中の代謝物 I の残留濃度が測定された。

8 脂肪組織中の代謝物 I の濃度は 0.1 µg/g 未満であった。(参照 6) (IPCS② : 31
9 頁)

10 11 **③ウシ③ (ヘプタクロル/代謝物 I) [1960 年]**

12 乳牛(系統不明、一群各 2 頭)に 20 日間混餌 [ヘプタクロル/代謝物 I の混合物
13 (混合比不明) : 5 及び 10 ppm] 投与して、乳汁中の残留濃度が測定された。

14 投与 3 日後における乳汁中の代謝物 I の最小濃度は、5 ppm 投与群でそれぞれ
15 0.26 及び 0.34 µg/g、10 ppm 投与群では 0.23 及び 0.65 µg/g であった。投与 15 日
16 後の最大濃度は 5 及び 10 ppm 投与群でそれぞれ 0.63 及び 0.80 µg/g 並びに 1.51
17 及び 1.66 µg/g であった。(参照 5) (JMPR② : 2 頁)

18 19 **④ウシ④ (ヘプタクロル/代謝物 I) [1965 年]**

20 肉牛(系統 : 不明、各 28 頭)に 98 日間混餌 [ヘプタクロル/代謝物 I の混合
21 物(混合比 : 不明) : 0 及び 0.16 ppm] 投与して、脂肪中の残留濃度が測定され
22 た。

23 投与群の脂肪中の代謝物 I の濃度は 0.017~0.020 µg/g であり、対照群の脂肪
24 中にも 0.004~0.007 µg/g が認められた。(参照 8) (JMPR③ : 16 頁)

25 26 **⑤ウシ⑤ (ヘプタクロル/代謝物 I) [1968 年]**

27 肉牛(系統 : 不明、10 頭)に混餌 [ヘプタクロル/代謝物 I の混合物(混合比 :
28 不明) : 0.4 ppm] 投与して、脂肪中の残留濃度が測定された。

29 脂肪中の最大濃度は 1.53 µg/g であった。(参照 8) (JMPR③ : 16 頁)

30 31 **⑥ウシ⑥ (ヘプタクロル/代謝物 I) [1968 年]**

32 乳牛(系統及び頭数 : 不明)に 30 日間混餌 [ヘプタクロル/代謝物 I の混合物
33 (混合比 : 不明) : 0.045、0.086 及び 0.160 ppm] 投与して、乳汁中の残留濃度
34 が測定された。

35 乳汁中の最高濃度が投与後 18~24 日に認められ、平均濃度は 0.045、0.086
36 及び 0.160 ppm 投与群でそれぞれ 0.013、0.026 及び 0.049 µg/g であった。対照
37 飼料に変更後、濃度は急速に減少し、13 週間で残留濃度が徐々に減少した。

38 (参照 8) (JMPR③ : 17 頁)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

⑦ウシ⑦（代謝物 I） [1964 年]

乳牛（系統：不明、10 頭）に代謝物 I を 28 日間混餌（代謝物 I：0.005 及び 0.02 ppm）投与して、乳汁中の残留濃度が測定された。

投与 28 日後の乳汁中の代謝物 I の濃度は、0.005 及び 0.02 ppm 投与群でそれぞれ 0.0027 及び 0.0043 µg/g であった。（参照 8）（JMPR③：17 頁）

⑧ニワトリ [1980 年]

ニワトリ（系統及び羽数：不明）に生後 8 週間混餌（原体：0.01、0.03、0.1 及び 0.3 ppm）投与して、脂肪中の残留濃度が測定された。

脂肪組織中の残留濃度は最初の 2 週間で急速に増加し、その後、飼料中濃度の 5 倍の濃度で定常状態に達した。投与終了後 4 週で残留濃度が約 1/2 に減少した。

（参照 6）（IPCS②：31 頁）

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

（1）急性毒性試験（原体）

ヘプタクロル原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。

表 1 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット（系統不明） （1959 年）	60～142 ¹⁾	
	ラット（系統不明） （1963 年）	100	162
	ラット（系統不明） （1969 年）	80～90 ¹⁾	
	ラット（系統不明） （1978 年）	40	—
	ラット（系統不明） （1979 年）	71	—
	マウス（系統不明） （1976 年）	70 ²⁾	
	マウス（系統不明） （1978 年）	68 ²⁾	
	ハムスター（系統不明） （1976 年）	100 ²⁾	

	モルモット(系統不明) (1978年)	116 ²⁾	
	ウサギ(系統不明) (1969年)	80~90 ²⁾	
	ニワトリ(系統不明) (1961年)	63	—
経皮	ラット(系統不明) (1969年)	195	250
	ラット(系統不明) (1978年)	119 ²⁾	
腹腔内	ラット(系統不明) (1978年)	27 ²⁾	
静脈内	マウス(系統不明) (1953年)	40 ²⁾	

- 1 — : 参照した資料に記載がなかった。
 2 1) 参照した資料に雌雄全体の毒性値で記載されていた。
 3 2) 参照した資料に性別について記載がなかった。

4

5 ヘプタクロルの急性毒性の臨床症状は、活動性の低下、振戦、痙攣、運動失調及
 6 び脳波パターンの変化であった。病理組織学的検査では、重篤な肝障害が認められ
 7 た。(参照 2、5、6) (JMPR① : 3、5 頁、JMPR② : 2 頁、IPCS② : 33~35
 8 頁)

9

10 (2) 急性毒性試験(代謝物)

11 ヘプタクロルの代謝物の急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。
 12 (参照 2、3、4、5、6、8) (JMPR① : 3、5 頁、IPCS① : 20 頁、EFSA : 15
 13 頁、JMPR② : 2 頁、IPCS② : 34 頁、JMPR③ : 6 頁)

14

15

表 2 急性毒性試験結果概要(代謝物)

投与経路	代謝物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	I	ラット(系統不明) (1959年)	34~88 ¹⁾		—
	I	マウス(系統不明) (1959年)	32~48	—	—
	II	ラット(系統不明) (1969年)	>4,600	>4,600	—
	III	ラット(系統不明) (1969年)	—	4,600~ 10,200	—
	V	ラット(系統不明) (1969年)	>4,600	>4,600	—
	VI	ラット(系統不明) (1969年)	>4,600	>4,600	—
	VII	ラット(系統不明) (1969年)	—	>10,200	—

	VIII	ラット(系統不明) (1969年)	>4,600	>4,600	
静脈内	I	マウス(系統不明) (1953年)	10 ²⁾		—
不明	I	ウサギ(系統不明) (1959年)	5~10 ²⁾		神経系障害

- 1 - : 参照した資料に記載がなかった。
 2 1) 参照した資料に雌雄全体の毒性値で記載されていた。
 3 2) 参照した資料に性別について記載がなかった。

4

【事務局より】

代謝物V (Chlordane) 及びVI (Chlordane epoxide) について、参照3(20頁)及び参照4(15頁)では、急性毒性試験に用いた代謝物としてChlordane及びChlordane epoxideと記載されていますが、参照3及び参照4の参照元とされている参照6(IPCS②:34頁)の記載を踏まえた記載(Chlordane)としました。
 (Chlordaneはヘプタクロルの1位塩素が脱離した物質です。)

5

6 **(3) 急性神経毒性試験(ラット) [1995年]**

7 Fischerラット(一群雌8匹)を用いた単回強制経口(原体:7、23、69及び129
 8 mg/kg体重)投与による急性神経毒性試験が実施された。

9 死亡は認められなかった。

10 行動及び興奮性に及ぼす急性毒性症状は投与4時間後に最大となり、興奮性変化
 11 は24時間後にも観察された。(参照3)(1995年、IPCS①:25頁)

12

13 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

14 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については参照した資料に記載がな
 15 かった。

16

17 **10. 亜急性毒性試験**

18 **(1) 14日間亜急性毒性試験(ラット) [1995年]**

19 Fischerラット(一群雌8匹)を用いた強制経口(原体:0、2及び7mg/kg体
 20 重/日)投与による14日間亜急性毒性試験が実施された。

21 2mg/kg体重/日投与群の2匹及び7mg/kg体重/日投与群の全ての生存動物(7
 22 匹)に肝細胞肥大(hepatocytomegaly)が認められた。また、2及び7mg/kg体重
 23 /日投与群で、肝重量の増加及び胸腺重量の減少が認められた。

24 本試験において、2mg/kg体重/日以上投与群で肝細胞肥大及び肝重量増加等が
 25 認められたので、無毒性量は2mg/kg体重/日未満であると考えられた。

26 (参照3)(IPCS①:20頁)

27

28 **(2) 30日間亜急性毒性試験(マウス)(ヘプタクロル/代謝物I) [1971年]**

29 ICRマウス(一群雌雄10匹)を用いた混餌(ヘプタクロル/代謝物Iの混合物

1 (25:75) : 1、5、10、25 及び 50 ppm) 投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施
2 された。

3 25 ppm 投与群の雌 1 匹、50 ppm 投与群の雄 9 匹及び雌 8 匹が死亡した。10 ppm
4 以下投与群では死亡は認められなかった。

5 体重及び摂餌量に投与群と対照群の間で顕著な差は認められなかった。

6 投与終了時の剖検では、10 ppm 以上投与群で、小葉構造明瞭化 (accentuated
7 lobulation) を伴う肝肥大が認められた。50 ppm 投与群雄 1 例 (生存動物) で肝重
8 量の顕著な増加 (対照群平均 : 1.69 g、50 ppm 投与群 : 4.00 g) が、25 ppm 投与
9 群雄では肝重量増加が認められた (対照群 : 1.69 g、25 ppm 投与群 : 4.35 g) 。

10 5 ppm 以上投与群の雄及び 10 ppm 以上投与群の雌の病理組織学的検査において、
11 微細顆粒均質細胞質 (finely granular and homogeneous cytoplasm) を伴う小葉中
12 心性及び中間帯肝細胞肥大が認められた。この病変の強度は用量依存的であったが、
13 病理組織所見の発生頻度は報告されていない。

14 本試験において、5 ppm 以上投与群の雄及び 10 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥
15 大が認められたので、無毒性量は雄で 1 ppm (0.13 mg/kg 体重/日) 及び雌で 5 ppm
16 (0.75 mg/kg 体重/日²) であると考えられた。

17 (参照 2、3) (JMPR ① : 6、26~27 頁、IPCS① : 20、36 頁)

18

【事務局より】

NOAEL の検体摂取量ですが、参照 2 (26 頁「Comment」) では「1 ppm (0.15 mg/kg
体重/日)」と記載されていますが、より新しい評価書の参照 3 (20 頁) では「0.13 mg/kg
体重/日」と記載されています。より新しい評価書で、より小さい値である後者を採用しま
した。

19

20 (3) 14 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1995 年]

21 Fischer ラット (一群雌 8 匹) を用いた強制経口 (原体 : 2、7、23 及び 69 mg/kg
22 体重/日) 投与による 14 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

23 23 及び 69 mg/kg 体重/日投与群の全動物が投与期間中に死亡し、7 mg/kg 体重/
24 日投与群の 1 匹が最終投与直後に死亡した。

25 検体投与により、行動変化、過剰興奮及び自律神経系への影響が認められた。

26 本試験において、7 mg/kg 体重/日投与群で死亡が認められたので、無毒性量は雌
27 で 2 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3) (IPCS① : 25 頁)

28

29 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

30 (1) 140/260 日間慢性毒性試験 (ラット) [1964 年] <参考資料³> 三枝専門委員修

31 文

32 ラット (系統不明、全群計 269 匹) を用いた混餌 (原体 : 40、45 及び 60 ppm、

2 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 9) 。

3 投与検体と毒性所見の関係及び無毒性量が不明なことから参考資料とした。

1 代謝物 I : 35、40 及び 45 ppm、ヘプタクロル/代謝物 I の混合物 (75:25) : 40、
2 45 及び 60 ppm) 投与による 260 日間慢亜急性毒性試験が実施された。一部のラッ
3 トは 140 日間投与後、対照飼料を給餌して最長 120 日間の回復試験が実施された。

4 140 日間投与後、典型的な肝臓病変が認められたが、対照飼料に変更後、肝臓病
5 変は回復し、120 日間回復後と殺群では正常肝臓を有する個体数が有意に増加して
6 いの大多数の肝臓は正常であった。正常に回復した個体数はヘプタクロル投与群が
7 最も多く顕著であり、次いでヘプタクロル/代謝物 I 混合物投与群、代謝物 I 投与群
8 の順であった。

9 260 日間投与群においては、一部のラットでは典型的な病変に加えての肝小葉
10 周辺の肝細胞は細胞質が二次病変(空胞化した細胞質を有する肝細胞肥大)が認
11 められ、細胞核は小さく高密度であり、明瞭な細胞境界(distinct cell boundaries)
12 が明瞭であった認められた。

13 肝臓病変が回復しなかったラットでは、副腎髄質部の機能亢進が明らかで認めら
14 れた。また、カテコールアミン減少、細胞質内顆粒の消失及び細胞質空胞化が認め
15 ら示唆された。

16 (参照 2、5、8) (JMPR ① : 6~7 頁、JMPR② : 3 頁、JMPR③ : 7 頁)

17 【三枝専門委員より】

「大多数」について : A significant number

18 (2) 200 日間慢性毒性試験 (ラット) [1968 年] <参考資料⁴>

19 ラット (系統不明、一群雄 10 匹及び雌 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50
20 及び 100 ppm) 投与による 200 日間亜急性毒性試験が実施された。

21 50 及び 100 ppm 投与群では投与 10 日後までに全動物が死亡した。死亡前に過敏、
22 呼吸亢進の所見が認められ、痙攣後死亡した。

23 5 ppm 投与群では、投与 50 日までに臨床的な異常を雄 2 匹及び雌 1 匹が死亡し
24 た。生存動物においては体重増加に対する影響は認められなかったが、それ。投与
25 50 日後以降に反射亢進、呼吸促進及び持続的痙攣が認められ雄 2 匹及び雌 1 匹が死
26 亡した。三枝専門委員修文また、組織病理組織学検査西川専門委員修文で、肝臓及
27 び脾臓の滑面小胞体の過形成、三枝専門委員修文肝細胞脂肪変性並びに尿細管細胞
28 の中程度の脂肪浸潤が認められた。
29

30 (参照 8) (JMPR③ : 8 頁)

31 【三枝専門委員より】

網掛け「浸潤」について : Fatty infiltration : 蓄積?

32 4 50 及び 100 ppm 投与群で全動物が死亡し、最低用量で毒性所見が認められ、毒性と用量の関係及び無
毒性量が不明なことから参考資料とした。

1 (3) 8 か月間慢性毒性試験（ラット） [1964 年] <参考資料⁵>

2 ラット（系統不明、一群雌各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、5 及び 10 ppm、
3 DDT：10 ppm）投与による 8 か月間亜急性毒性試験が実施された。

4 ヘプタクロル 10 ppm 投与群において、肝細胞の滑面小胞体及びミトコンドリア
5 の増加が認められたが、DDT 投与群に比べ軽微であった。ヘプタクロル 5 ppm 投
6 与群では、10 ppm 投与群の**前初期**西川専門委員修文段階の症状を示し、発癌性ア
7 ミノアゾ化合物により誘発される肝癌細胞とは明らかに異なる所見であった。（参
8 照 2、8）（JMPR ①：6～7 頁、JMPR③：7 頁）
9

網掛け「症状」について：

原文（参照 8：JMPR③、7 頁）

At 5 ppm, heptachlor revealed the earlier stages of the development seen in animals fed 10 ppm.

【三枝専門委員より】
病像？

【西川専門委員より】
「症状」を「変化」に修文

10
11 (4) 24 か月慢性毒性試験（ラット）（ヘプタクロル/代謝物 I） [1966 年] <参考資
12 料⁶> 三枝専門委員修文

13 SD ラット（一群雌 25 匹、対照群雌 54 匹）を用いた混餌（ヘプタクロル/代謝物
14 I の混合物（3:1）：5、7.5、10 及び 12.5 ppm、平均検体摂取量は表 3 参照）投与
15 による 24 か月慢性毒性試験が実施された。肝臓の組織検査が 5 及び 19 か月に実施
16 された。

17
18 表 3 24 か月慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5	7.5	10	12.5
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	0.25	0.375	0.5	0.625

19
20 12.5ppm 投与群で、死亡率の増加が認められた（対照群：21%、12.5ppm 投与群：
21 50%）。

22 体重増加への影響は認められなかった。

23 肝臓に悪性腫瘍は認められなかったが、小葉中心帯肝細胞肥大が 7.5 ppm 以上投
24 与群で認められた（参照 7）。

25 脂肪肝及び小葉中心帯肝細胞肥大が認められた（参照 2）。

26 （参照 2、7）（JMPR①：~~98~~ 頁、米国：8 頁）

5 詳細及び無毒性量が不明なため参考資料とした。

6 詳細及び無毒性量が不明のため参考資料とした。

1
2 (5) 60 週間慢性毒性試験 (イヌ) (代謝物 I) [1958 年]

3 ビーグル犬 (一群雄 2 匹、雌 3 匹) を用いた混餌 (代謝物 I : 0、0.5、2.5、5.0
4 及び 7.5 ppm) 投与による 60 週間慢性毒性試験が実施された。

5 死亡は認められなかった。

6 5.0 ppm 以上投与群で肝重量の増加が認められ、7.5 ppm 投与群雄の肝重量は対
7 照群の約 2 倍であった。

8 肝臓の退行性変性が 7.5 ppm 投与群の 1 匹で認められた。西川専門委員修文

9 本試験において、5.0 ppm 以上の投与群で肝重量の増加が認められたので、無毒
10 性量は、2.5 ppm (0.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた (参照 4 : EFSA、28
11 頁)。

12 (参照 2、4、5、7) (JMPR① : 12 頁、EFSA : 28 頁、JMPR② : 3 頁、米国 :
13 7、10 頁)

14
15 【三枝専門委員より】

上記の網掛け部分について : Velsicol, 1959。

【事務局より】

上記の網掛け部分は参照 5 (JMPR②、3 頁) に記載されておりますが、参照 5 の引用元
は「Velsicol Corporation (1959) Unpublished report」となっています。

そのほかの記載は主に参照 2 及び 4 に基づいており、いずれも引用元は「Witherup, S.,
Cleveland, F.P., & Stemmer, K. (1959) The physiological effects of the introduction of
hepatochlor epoxide in varying levels of concentration into the diet of CFN rats.
Unpublished report from the Kettering Laboratory, College of Medicine, University of
Cincinnati, Ohio. Submitted to WHO by Velsicol Chemical Corp., Rosemont, Illinois,
USA.」となっております。その記載から、これらは同一の試験に関する記載と考えられま
す。

15
16 【事務局より】

本試験結果についての記載が各評価書で以下のように異なります。

EPA では、本試験結果に基づき代謝物 I の ADI (RfD) を設定していますが、肝比重量の
変化であるとの記載がされているため、肝重量に対する判断は JMPR① 及び EFSA に基づ
き記載しました。

JMPR① (参照 2、12 頁、第 2 パラグラフ) : 無毒性量の記載なし。雌雄とも全ての投与
群で肝重量の増加 7.5 ppm で肝重量の増加。長野専門委員コメントにより事務局修文

EFSA2007 年 (参照 4、28 頁、第 4 パラグラフ) : 無毒性量 : 2.5 ppm (0.06 mg/kg 体重
/日) 。5 ppm 以上で肝重量の増加。

原文 : The liver weight was increased at 5 mg/kg diet and above. Degenerative liver
changes were seen in one dog at the highest dosage level. The NOAEL was 2.5
mg/kg diet (corresponding to approximately 0.06 mg/kg b.w. per day) was
identified.

JMPR② (参照 5、3 頁、第 6 パラグラフ) : 無毒性量の記載なし。5 ppm 以上で肝重
量の増加。

米国 1992 年（参照 7、10 頁、第 2 パラグラフ）：最小毒性量：0.5 ppm（0.0125 mg/kg 体重/日）、肝比重量増加。長野専門委員修正
 原文：The RfD for heptachlor epoxide was determined to be 0.00013 mg/kg/day based on the results of a 60-week feeding study with beagle dogs. The NOEL could not be established because there were treatment -related increases in the liver-to-body weight ratios at all dosage levels. The LEL was 0.5 ppm (0.0125 mg/kg/day).

【長野専門委員より】

上記の網掛け「7.5 ppm で肝重量の増加。」に関して：「雌雄とも全ての投与群で肝重量の増加」と記載されています。

(6) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）（代謝物 I） [1971 年]

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（代謝物 I：0、1、3、5、7 及び 10 ppm）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。投与 2 年後に各群 2 匹をと殺し、残り 2 匹は対照飼料の給餌による 6 か月間回復試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

死亡は認められなかった。

体重及び摂餌量に影響は認められなかった。

血液学的検査及び尿検査において、影響は認められなかった。

本試験において、3 ppm 以上の投与群雌雄で、肝細胞腫肥大西川専門委員修文及び ALP 活性増加等が認められたので、無毒性量は 1 ppm（0.025 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 2、3、4）（JMPR①：10～12 頁、IPCS①：22～23、36 頁：EFSA：28～29 頁）

表 4 2 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 血清 Alb 及び TP の僅かな減少 <u>松本専門委員修正</u> 肝重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 血清 Alb 及び TP の僅かな減少 <u>松本専門委員修正</u> 肝重量増加
7 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> SGPTALT 増加 <u>西川専門委員、松本専門委員修正</u> 	<ul style="list-style-type: none"> SGPTALT 増加 <u>西川専門委員、松本専門委員修正</u>
5 ppm		
3 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝小葉中心性/散在性の肝細胞肥大及び空胞化 肝細胞細胞質の微細顆粒状化、くもりガラス様変性 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝小葉中心性/散在性の肝細胞肥大及び空胞化 肝細胞細胞質の微細顆粒状化、くもりガラス様変性
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 (7) 110 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） [1955 年] **三枝専門委員修文**

2 Carworth Farms ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1.5、3.0、
3 5.0、7.0 及び 10 ppm、平均検体摂取量は表 5 参照）投与による 110 週間慢性毒性/
4 発がん性併合試験が実施された。病理組織学的検査は、心臓、肝臓、肺、脳、脾臓、
5 腎臓、甲状腺及び副腎を対象に実施された。

7 表 5 110 週間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1.5	3.0	5.0	7.0	10
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	0.074	0.15	0.25	0.35	0.5

8
9 死亡率、体重及び摂餌量への影響、臓器重量の変化並びに血液学的検査（RBC、
10 Hb、WBC、白血球百分率）に影響は認められなかった。

11 検体投与により、発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

12 病理組織学的検査において、7.0 ppm 投与群の雄 6/16 例及び雌 3/18 例、また、
13 10 ppm 投与群の雄 2/12 例及び雌 9/16 例で、小葉中心帯の肝細胞腫大 (swelling)、
14 細胞質の均質化、細胞質顆粒の周辺 **偏在性化** (peripheral arrangement of the
15 cytoplasmic granules) 等の軽度な肝細胞病変が認められた。 **三枝専門委員修文**

16 本試験において、5.0 ppm 投与群で **塩素化炭化水素による小葉中心性の肝細胞肥**
17 **腫大**及び細胞質顆粒の周辺 **偏在性化** **三枝専門委員修文**等の肝臓病変、**肝比重量増加**
18 **等** **長野専門委員修文**が認められたので、無作用量は 3.0 ppm (0.15 mg/kg 体重/日)
19 であると考えられた。発がん性は認められなかった。

20 (参照 2、7) (1955 年、JMPR①：7～8 頁、米国：8、10 頁)

21 上記網掛け「肝細胞腫大 (swelling)」について

【三枝専門委員、西川専門委員より】
「腫大」を「肥大」に修文。

【長野専門委員】
本来は「肥大」と推察されますが、原文に従って「腫脹」としたほうがよいと思います

22 【事務局より】

1. 投与 7 週及び 22 週に各投与群の雌雄各 5 匹を交配させて繁殖能、児動物の生存及び生育に及ぼす影響が検討されていますが、原文では、「限定的な測定パラメータ」であるとの記載があり、測定項目についての具体的記載もありませんでしたので、当該内容については記載せず、慢性毒性試験としました。

原文：

The limited reproductive parameters measured did not indicate any effect on the body weights at birth or at weaning.

2. 1967 年の JMPR 評価書（参照 5、4 頁）では、甲状腺の腫瘍が 7.0 及び 10 ppm 投与群で認められたとの記載がありますが、1991 年の JMPR 評価書（参照 2、8 頁）では腫瘍の増加が認められなかったとされているため「発がん性は認められなかった。」としました。

1
2 **(8) 224 日間慢性毒性試験（代謝物Ⅱ、ラット） [1965 年] <参考資料/>**

3 ラット（系統不明、一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（代謝物Ⅱ：0、100、250、
4 500、1,000 及び 2,000 ppm）投与による 224 日間**慢性急性毒性試験****三枝専門委員**
5 **修文**が実施された。また、投与 110 日後に各投与群から雌 3 匹を選び、同投与量群
6 の雄と交配させ、繁殖能への影響が検討された。

7 成長、摂餌量及び死亡率はいずれの投与群においても影響が認められなかった。
8 2,000 ppm 投与群において、**腸管への刺激性の誘発**が認められ、検体投与の影響
9 が考えられた。

10 肉眼病理検査で、2,000 ppm 投与群の雌 1 匹及び 500 ppm 投与群の雄 1 匹で肝
11 細胞腫、また、100 ppm 投与群の雌 1 匹で耳下腺腫瘍が認められた。~~対照群で乳房~~
12 ~~腫瘍が認められた。~~**西川専門委員修文**

13 組織病理学検査では、1,000 及び 2,000 ppm 投与群の肝臓に軽度から中程度の細
14 胞質辺縁**付着**(cytoplasmic margination)が認められ、同所見は 500 ppm 以下の投
15 与群と対照群の一部の動物でも認められた。肝細胞肥大が認められたが、検体投与
16 との関連は明確でなかった。

17 また、いずれの投与量でも繁殖、同腹児数及び体重、若齢時の生存率及び発育に
18 影響は認められなかった。（参照 8）（JMPR③：6 頁）
19

【三枝専門委員より】

- 1) 網掛け「**腸管への刺激性の誘発**」：？
- 2) 網掛け「**付着**(cytoplasmic margination)」：趨向？移行？

【事務局より】

- 1) 網掛け部分の原文: At 2000 ppm, the compound may have produced intestinal irritation.

20
21 **(9) 80 週間発がん性試験（ラット） [1977 年] **三枝専門委員修文****

22 Osborne-Mendel ラット（一群雌雄各 50 匹、対照群雌雄各 10 匹、プール対照群
23 雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体⁸：雄；38.9 及び 77.9 ppm、雌；25.7 及び 51.3
24 ppm）⁹投与による 80 週間発がん性試験が実施された。投与終了後 30 週の観察期
25 間を設定された。

7 代謝物Ⅱによる慢性及び繁殖能の影響を検討しており、用量相関性が明瞭でなく、無毒性量も不明であることことから参考資料とした。

8 ヘプタクロル：73%、trans-chlordane：18%、cis-chlordane：2%（参照 2）。

9 毒性影響が観察されたため混餌濃度を体重変化に合わせて 3 回変更し、時間荷重平均投与量が算出された。

1 高用量投与群雌雄で、死亡率に僅かな増加が認められた。
 2 高用量投与群雄で平均体重の減少が認められたが、投与終了後には対照群との差
 3 は認められなかった。

4 病理組織学的検査において、多くの炎症性、及び退行性変性性、並びに増殖性の
 5 病変が認められたが、発生頻度は対照群と同程度であった。

6 甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍及びC細胞腫瘍の発生頻度は表6に示されている。

7 腺腫及び癌を含む甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍が有意に増加し、甲状腺C細胞腫瘍が
 8 有意に減少したが、JMPR及びIPCSでは本試験には不備があり発がん性は適切に
 9 評価できなかつたとしており、食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持し
 10 た。肝腫瘍は認められなかった。

11 本試験において、77.9 ppm 投与群雄で死亡率増加及び体重減少が、また、51.3
 12 ppm 投与群雌で死亡率増加が認められたので、無毒性量は雄で38.9 ppm (2 mg/kg
 13 体重/日)、雌で25.7 ppm (1.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

14 (参照2、3、4、7) (JMPR①:9~10、27頁、IPCS①:20~21、37頁、EFSA:
 15 16頁、米国:8頁)

17 表6 甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍及びC細胞腫瘍の発生頻度（腺腫及び癌を含む）

性別	雄			雌		
	0	38.9	77.9	0	25.7	51.3
投与量 ¹⁾ (ppm)	0	38.9	77.9	0	25.7	51.3
甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍	1/8	9/38	3/38	1/9	3/43	14/38 (p<0.001)
甲状腺C細胞腫瘍	—	—	—	3/9	7/43	3/38 (p<0.05)

18 1) 時間荷重平均投与量

19 — : 参照した資料に記載がなかった

20 【事務局より】

- ・甲状腺に関する記載について、参照2 (JMPR1991年) の内容に従い、甲状腺ろ胞上皮C細胞腫瘍の発生頻度が減少していることを含めて記載しました。長野専門委員修正
- ・参照2 (JMPR①1991年、27頁) 及び参照3 (IPCS①2006年、37頁) において、「本試験には不備があり、ラットにおけるヘプタクロルの発がん性は正確に評価できなかった」(原文下記) と記載されていることから、その旨を記載しました。ご検討ください。

参照2原文(27頁) 及び参照3原文(37頁) :

Deficiencies in this study precluded proper evaluation of the carcinogenic potential of heptachlor in rats.

・上記網掛けの一部「JMPR及びIPCSでは本試験には不備があり発がん性は適切に評価できなかつたとしており、食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持した。」について

【西川専門委員より】

参考資料としない理由は？

上記網掛け「腺腫及び癌を含む甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍が有意に増加し、甲状腺 C 細胞腫瘍が有意に減少したが、JMPR 及び IPCS では本試験には不備があり発がん性は適切に評価できなかったとしており、食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持した。」について

【長野専門委員より】

投与期間が 80 週間ですが、Ⅲ. 食品健康影響評価では「ラットを用いた発がん性試験において甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた」としています。従って、網掛けの文章は下記の文章の方が良いと思います。

「腺腫及び癌を含む甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍が有意に増加し、甲状腺 C 細胞腫瘍が有意に減少した。JMPR 及び IPCS では本試験には不備があり発がん性は適切に評価できなかったとしているが、食品安全委員会農薬専門調査会が甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍の発生頻度増加を投与による影響であると判断した。」

1
2 (10) 18 か月発がん性試験（マウス）（ヘプタクロル/代謝物 I）[1973、1976、1977
3 年]

4 ICR マウス（一群雌雄各 100 匹、中間と殺群 10 匹）を用いた混餌（ヘプタクロル/代謝物 I の混合物(25:75) : 0、1.0、5.0 及び 10.0 ppm）投与による 18 か月発がん性試験が実施された。陽性対照群（一群雌雄各 100 匹）として、2-アセトアミノフルオレンが混餌（250 ppm）投与された。

8 肝細胞癌及び結節性病変の発生頻度は表 7 に示されている。

9 5.0 ppm 以上投与群雌、10.0 ppm 投与群雄及び陽性対照群雄で生存動物数の減少が認められた。体重及び摂餌量への影響は認められなかった。

11 5.0 ppm 以上投与群雌雄で肝重量の増加が認められ、いずれの投与群においても、肝細胞肥大の発生頻度の増加が認められた。

13 米国国立科学アカデミーの評価委員会による肝臓の病理組織学的検査の再評価が実施され、その結果、肝細胞癌の発生頻度には統計学的に有意な増加は認められなかったが、10 ppm 投与群雌雄で、肝細胞癌と結節性病変合計の発生頻度に統計学的に有意な増加が認められた。

17 本試験において、1.0 ppm 以上投与群で肝細胞肥大の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は 1ppm (0.15 mg/kg 体重/日¹⁰) 未満であると考えられた。

19 (参照 2、3、4) (JMPR① : 12~14 頁、IPCS① : 21~22 頁、EFSA : 16 頁)

20
【事務局より】

・発がん性について：

1973 年の試験について、1977 年に米国の National Academy of Science (NAS) による組織標本の再検査が実施されています。

10 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 9）。

参照 2 では 1973 年の試験報告である「5 及び 10ppm 投与群雌雄で、肝の結節性過形成 (nodular hyperplasia) の発生頻度が顕著に増加し、肝癌は、1 ppm 投与群の雄 1 例で認められただけであった。」(原文下記①) の記載もされていますが、本評価書では 1977 年の再検査の結果に基づき記載しました。

①1973 年の試験報告 (参照 2、13 頁、第 2 パラグラフ)

The incidence of hepatic nodular hyperplasia was markedly increased in 5 and 10 ppm males and females relative to that of the controls. For heptachlor-treated animals, hepatoma was observed in only one male mouse at 1 ppm.

②NAS1977 年 (参照 2、13 頁、第 4 パラグラフ)

Levels of 1, 5, and 10 ppm of heptachlor-heptachlor epoxide did not produce a statistically significant increase in the incidence of hepatocellular carcinoma.

However, at 10 ppm there was a statistically significant increase in the incidence of combined hepatocellular carcinomas and nodular changes.

1
2

表 7 肝細胞癌及び結節性病変の発生頻度¹¹

性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	1	5	10	陽性 対照群	0	1	5	10	陽性 対照群
肝細胞癌	1/59	2/66	2/66	1/73	5/58	1/74	1/65	1/65	4/52	5/75
肝細胞癌 及び結節 性病変	2/59	4/66	4/66	27/73*	9/58	1/74	3/65	3/65	16/52*	13/75

3 * p<0.001

4

5 (1 1) 80 週間発がん性試験 (マウス) [1977 年]

6 B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体¹²: 雄 ; 6 及び 14 ppm、
7 雌 : 9 及び 18 ppm、平均検体摂取量 : 雄 ; 約 0.9 及び 2.1 mg/kg 体重/日、雌 ; 約
8 1.4 及び 2.7 mg/kg 体重/日) ¹³投与による 80 週間発がん性試験が実施された。投与
9 期間後には、対照飼料の給餌による 10 週間回復期間が実施された。

10 投与後 90 週における生存率は、投与群及び対照群ともに、雄で 70%、雌で 60%
11 であった。投与群雌の生存率は対照群と比較して、有意に低下する傾向が認められ
12 た。

13 体重への影響は認められなかった。

14 肝細胞癌及び結節性病変の発生頻度は表 8 に示されている。

15 米国国立科学アカデミーの評価委員会による肝臓の病理組織学的検査の再評価
16 が実施され、その結果、肝細胞癌の発生頻度は低く、肝細胞癌及び結節性病変の合

11 米国国立科学アカデミーが組織標本を検査して得られた結果である。(参照 2 及び 3)

12 ヘプタクロル : 72%、trans-chlordane : 18%、cis-chlordane : 2% (参照 2)。

13 毒性影響が観察されたため、混餌濃度を減少させ、時間加重平均投与量が算出された。

- 1 計発生頻度は、高投与量群雌雄のみで統計学的に有意に増加した。
 2 (参照 2、3、4、7) (JMPR①：14～16 頁、IPCS①：20～21 頁、EFSA：16
 3 頁、米国：7 頁)
 4

【事務局より】

- ・発がん性について：

1977 年の試験について、同年に米国の National Academy of Science (NAS) による組織標本の再検査が実施されています。

1977 年の試験報告には、「肝細胞癌の発生率は、雌雄とも高投与量群で有意に上昇した」(原文下記①) の記載もされていますが、本評価書では 1977 年の再検査の結果に基づき記載しました。

①NCI1977 年の報告 (参照 2、15 頁、第 1 パラグラフ)
 The incidence of hepatocellular carcinomas was significantly increased in the high-dose males and females as shown.

②NAS1977 年の報告 (参照 2、15 頁、第 2,3 パラグラフ)
 A review of liver histopathology from this study by a panel of pathologists convened by the Pesticide Information Review and Evaluation Committee of the US National Academy of Sciences concluded that there was a low incidence of induced hepatocellular carcinomas. According to this review, the incidence of hepatocellular carcinomas was statistically increased ($p < 0.001$) in groups of males and females receiving heptachlor at the high dose only when combined with the diagnosis of nodular changes.

5
6 表 8 肝細胞癌及び結節性病変の発生頻度

性別	雄			雌		
	0	6	14	0	9	18
投与量 (ppm)						
肝細胞癌	2/19	3/45	2/45	0/10	0/44	2/42
肝細胞癌及び結節性病変	5/19	14/45	24/45 ($p=0.042$) ¹⁾	1/10	3/44	21/42 ($p=0.022$) ¹⁾

7 1) 傾向検定の Armitage テストによる確率値
 8

- 【三枝専門委員より】
- 1) 網掛け部分「投与群雌の生存率は対照群と比較して、有意に低下する傾向が認められた。」について：テキストに記載されている通りですが、1 行の記述と矛盾していませんか？
 - 2) 表 8 に関連して：JMPR①15～16 ページの table3 は NAS のレビュー前の成績ですか？

【事務局より】

- 1) 原文は以下の通りとなっております、詳細な情報は得られませんでした。
 原文：参照 2 (JMPR①、15 頁)
 Survival at 90 weeks was high: 70% of treated and control males and 60% of treated and control females. Survival of female mice showed a significant trend towards lower survival in treated groups compared to that in the control group.

2) 参照2 (JMPR①、15～16頁) に記載のTable 3は以下の記載及び試験設計を反映している表中データ (対照群の種類) より、National Cancer Instituteがまとめたもので、NASによるレビューの前の成績と考えられます。
 一方、評価書案の表8は参照3 (IPCS①、21頁) に記載されているTable 2を転載したもので参照3の記載からNASによる評価と考えられます。

参照2 (JMPR①、15～16頁)

The incidence of hepatocellular carcinomas was significantly increased in the high-dose males and females as shown in Table 3 (NCI,1977).

参照3 (IPCS①、21頁)

A review of the liver samples from this study by the panel of the United States National Academy of Sciences (NAS, 1977) indicated a significant increase in the combined incidence of hepatocellular carcinoma and "nodular changes" in males and females receiving the higher concentration (see Table 2).

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

(1 2) 24 か月発がん性試験 (マウス) [1976 年]

C3H マウス (一群雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体 : 0 及び 10 ppm、代謝物 I : 10 ppm、検体摂取量 : 0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、代謝物 I : 1.5 mg/kg 体重/日) 投与による 24 か月発がん性試験が実施された。

生存率は対照群で 50%、ヘプタクロル投与群で 30%及び代謝物 I 投与群で 9.5%であった。

肝細胞癌及び結節性病変の発生頻度は表 9 に示されている。

米国国立科学アカデミーの評価委員会によって肝の病理組織学的検査の再評価が実施され、その結果、ヘプタクロル投与群の雌及び代謝物 I 投与群の雌雄で肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が認められた。また、肝細胞癌及び結節性病変の合計発生頻度も有意に増加した。(参照 2、3、4、7) (1976 年、JMPR① : 13～14 頁、IPCS① : 21 頁、EFSA : 16 頁、米国 : 7、8 頁)

表 9 肝細胞癌及び結節性病変の発生頻度

性別	雄			雌		
	0	ヘプタクロル 10	代謝物 I 10	0	ヘプタクロル 10	代謝物 I 10
肝細胞癌	29/77	35/85	42/78 (p=0.031)	5/53	18/80 (p=0.04)	34/83 (p<0.001)
肝細胞癌及び 結節性病変	48/77	72/85 (p=0.001)	71/78 (p<0.001)	11/53	61/80 (p<0.001)	75/83 (p<0.001)

(注) 統計手法に関する情報については海外評価書に記載がなかった。

16
17
18
19
20
21

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット①) [1967 年]

ラット (系統及び匹数不明、雌雄) を用いた混餌 (原体 : 0、0.3、3、6 及び 10 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

1 10 ppm 投与群の F₁ 世代で、生後 2 及び 3 週の子動物の死亡率が僅かに増加した
 2 が、6 ppm 投与群以下では影響は認められなかった。繁殖能に対する影響は認めら
 3 れなかった。

4 （参照 2、3、8）（JMPR①：18 頁、IPCS①：24 頁、JMPR③：5～6 頁）

5
 6 **（2）3 世代繁殖試験（ラット②）（ヘプタクロル/代謝物 I） [1967 年]**

7 ラット（系統及び匹数不明、合計 80 匹）を用いた混餌 [ヘプタクロル/代謝物 I
 8 の混合物（3:1）：0、0.3、3 及び 7 ppm] 投与による 3 世代繁殖試験が実施され
 9 た。

10 P 及び F₂ 世代の妊娠数は 0.3 ppm 投与群で僅かに減少したが、3 ppm 以上の投
 11 与群では検体投与による影響は認められなかった。

12 3 ppm 投与群において、生後第 2 及び第 3 週の子動物の死亡数が僅かに増加した。
 13 繁殖能に対する影響として、同腹児数の減少が認められた。

14 （参照 2、3、8）（JMPR①：18 頁、IPCS①：24 頁、JMPR③：5 頁）

15
 16 **（3）2 世代繁殖試験（イヌ）（代謝物 I） [1971 年] <参考資料¹⁴>**

17 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）に混餌（代謝物 I：0、1、3、5、7 及び 10 ppm、平
 18 均検体摂取量は表 10 参照）投与して実施された 2 年間慢性毒性試験 [11. (6)] に
 19 おいて、14 か月齢に達した雌を同一投与量群の雄と 2 回交配させ、F₁ を出産させ
 20 授乳させた。F₂ 世代は、約 14 か月齢の F₁ 世代の雌 4 匹及び雄 2 匹をそれぞれ同一
 21 投与量群から選抜し、F₂ 世代の親動物として交配させ、F₂ を出産させ 6 週齢まで
 22 授乳させた。

23
 24 **表 10 2 世代繁殖試験（イヌ）の平均検体摂取量**

投与群 (ppm)		1	3	5	7	10
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	0.025	0.075	0.125	0.175	0.25

25
 26 親動物及び子動物において、臨床症状、行動変化、体重及び摂餌量に影響は認め
 27 られなかった。

28 10 ppm 投与群において、F₁ 子動物の死亡率に有意な増加が認められた（対照群：
 29 9/20 例；10 ppm 投与群：17/18 例）。また、F₁ の生存児は雄 1 匹のみであり、F₂
 30 世代親動物とする雌は得られなかった。

31 3 及び 7 ppm 投与群では、F₂ 子動物に僅かな死亡率の増加が認められた（対照群：
 32 0/4 例、3 ppm 投与群：3/8 例、7 ppm 投与群：3/8 例）。

33 5ppm 投与群では子動物は得られなかった。

34 血液学的及び尿検査において、検体投与による影響は認められなかった。

14 動物数が少数であり、データも限定的であることから参考資料とした。

1 血液生化学的検査で、ALP 及び又は **ALTSGPT** 活性の増加が認められたが、剖
2 検データが示されていないため病理学的検査の所見との関連は不明である。**松本専**

3 **門委員修文**

4 F₁ 児動物に肝の蒼白化又は脂肪肝 (pale or greasy liver) が認められ、発生頻度
5 は 7 ppm 投与群雌で 1/4 例、10 ppm 投与群雄で 3/10 例、雌で 3/7 例であった。ま
6 た、3 ppm 投与群の児動物で肝臓への影響が認められた (参照 7 : EPA、9 頁)。

7 JMPR は少数の動物数及び限定的なデータのため、代謝物 I の繁殖能に対する影
8 響については確定されなかったとしており、食品安全委員会農薬専門調査会は本試
9 験を参考資料とすることが妥当と判断した。

10 (参照 2、3、4、7) (JMPR① : 16~17 頁、IPCS① : 24 頁、EFSA : 29 頁、
11 米国 : 9 頁)

13 **(4) 繁殖試験 (ニワトリ) (代謝物 I) [1969 年] <参考資料¹⁵>**

14 ニワトリ (系統不明、一群雄 4 羽及び雌 20 羽) に 25 週間混餌 (代謝物 I : 0、
15 0.02、0.1、0.2 ppm) 投与して、繁殖試験が実施された。

16 死亡率、体重増加、行動、総産卵数/週及び平均卵重量/週に影響は認められな
17 かった。

18 0.1 及び 0.2 ppm 投与群の卵の孵化率は僅かに減少したが、孵化した雛の生存率
19 に影響は認められなかった。

20 (参照 4、8) (EFSA : 26 頁、JMPR③ : 4 頁)

21 **【納屋専門委員より】**

哺乳動物の試験でなく、ヒトの生殖影響の外挿としては参考資料のほうがよい。

23 **(5) 発生毒性試験 (ラット①) [2004 年] <参考資料¹⁶>**

24 SD ラット (一群雌各 7~8 匹) に妊娠 8 日から出産後 21 日まで強制経口 (原体 :
25 0、0.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。分娩日に同
26 腹児数を各群雌雄 4 匹に調整した。

27 5.0 mg/kg 体重/日投与群において、母動物 2 匹が死亡した。また、同群における
28 分娩日児動物の体重は 0.5 mg/kg 体重/日投与群及び対照群と比較して有意に低く、
29 1 腹を除いた児動物は生後 4 日以内に全て死亡した。

30 開眼日齢は検体投与量の増加に伴って遅延した。

31 生存同腹児の体重増加に検体投与の影響は認められなかった。

32 肛門生殖突起間距離、性成熟日齢、雄の新生児期後の乳頭遺残、性周期、血清性
33 ステロイド濃度、生殖器重量、精巣・卵巣組織所見に影響が認められなかったこと

¹⁵ 哺乳動物を用いた試験ではないため参考資料とした。**納屋専門委員コメントを踏まえ事務局追記**

¹⁶ 一群の動物数が少なく 2 用量の試験であるため参考資料とした。**納屋専門委員コメントを踏まえ事務局追記**

1 から、妊娠期及び授乳期における検体投与が生殖系の発達を阻害しないことが示唆
2 された。

3 (参照 3) (IPCS① : 25 頁)

4 **【納屋専門委員より】**

例数が少ないことと 2 用量のため参考資料。

5
6 **(6) 発生毒性試験（ラット②） [1995 年] <参考資料¹⁷>**

7 Fischer ラット（匹数不明、雌）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体 : 0、4.5 及び
8 6 mg/kg 体重/日）投与して、自然分娩させた児動物を生後 1、3、6 及び 21 日に検
9 査して、発達に~~に~~対する影響が検討された。**納屋専門委員修文**

10 投与群で、子宮を除いた母動物の体重増加抑制が認められた。

11 出生前及び出生後の児動物の生存率に影響は認められなかった。

12 児動物の体重は投与群で生後 6 日に有意に減少したが、生後 21 日には影響は認
13 められなかった。（参照 3）（IPCS① : 24～25、36 頁）

14 **【事務局より】**

本試験では、器官形成期の妊娠動物に投与を行っておりますが、自然分娩した児動物を対象
として生後の発育等が観察された試験であり、一般的なプロトコールと異なるため、参考資
料としました。

なお、IPCS①では無毒性量として下記のように記載されております。

Maternal LOAEL for weight gain = 4.5 mg/kg body weight per day; NOAEL for pre- or
postnatal survival of pups = 6 mg/kg body weight per day

【納屋専門委員より】

2 用量の試験であり、用量反応性を確認することが困難であることも参考資料の理由となり
ます。

15
16 **(7) 発生毒性試験（ラット③） [1995 年] <参考資料¹⁸>**

17 Fischer ラット（匹数不明、雌）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体 : 0、5.1、6.8、
18 9.0 及び 12.0 mg/kg 体重/日）投与して、生後の発達に対する影響が検討された。

19 母動物において、12.0 mg/kg 体重/日投与群で 5/13 例が死亡したが、9.0 mg/kg
20 体重/日以下の投与群では体重増加及び臨床症状に用量相関性のある影響は認めら
21 れなかった。

22 児動物において、6.8 mg/kg 体重/日以上投与群で軽度の発育遅滞、9.0 及び 12.0
23 mg/kg 体重/日投与群で出生後死亡率の顕著な増加が認められた。

24 (参照 3) (IPCS① : 25 頁)

17 2 用量の試験であり、また発生毒性試験として観察項目が不十分のため参考資料とした。 **納屋専門委
員コメントを踏まえ事務局追記**

18 発生毒性試験として観察項目が不十分のため参考資料とした。

1

【事務局より】

本試験についても、器官形成期に妊娠動物に投与を行っており、児動物の生後の発育等が観察された試験のため、参考資料としました。

なお、IPCS では無毒性量として下記のように記載されております。

Maternal NOAEL for weight gain = 6.8 mg/kg body weight per day for 9 days; NOAEL for postnatal growth = 5.1 mg/kg body weight per day (note postnatal mortality at 9.0 and 12.0 mg/kg body weight per day)

【納屋専門委員より】

事務局の判断に同意します。

2

3 (8) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 I) [1969 年]

4 Dutch ウサギ (投与群一群雌各 20 匹、対照群一群雌 22 匹) の妊娠 6~11 日に
5 強制経口 (代謝物 I : 0 及び 5 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施され
6 た。

7 死亡並びに~~一~~体重及び行動への影響は認められなかった。事務局修正

8 胚吸収、着床痕、黄体、妊娠率及び生存産児数に検体の影響は認められなかった。

9 胎児に顕著な体重増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。

10 生存期間に影響は認められないと考えられた。~~催奇形性は認められなかった。~~納

11 屋専門委員修文 (参照 2、4、8) (JMPR① : 18 頁、EFSA:27 頁、JMPR③ : 5
12 頁)

【納屋専門委員より】

「催奇形性は認められなかった」の削除について、投与量が 1 用量のみであること、投与期間が器官形成期を十分に含んでいないことから、催奇形の評価としては不十分です。

13

【事務局より】

1) 試験動物種は本文に記載されていませんが、参照 8 (29 頁) の Reference の試験題目 (Teratology study in the Dutch rabbit) より「Dutch」と記載しました。

14

15 13. 遺伝毒性試験

16 ヘプタクロル (原体) の *in vitro* における細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA 鎖
17 切断試験、DNA 修復試験、遺伝子変換試験、UDS 試験及び遺伝子突然変異試験、並
18 びに *in vivo* における伴性劣性致死突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び優性致死
19 突然変異試験が実施された。

20 結果は表 11 に示されている。

21 ヘプタクロルに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。

22 (参照 2、3、4) (JMPR① : 18~23 頁、IPCS① : 9、23、75~76 頁、EFSA :
23 16 頁)

24

【事務局より】

- 1) 参照2(19頁)において、「姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験はともにラットS9-mixの存在下で陽性であった。S9非存在下の染色体異常試験では陰性であった。陽性を確認するための追試は実施されていない。」と記載され、当該データは表中に記載されていません。試験条件の詳細(濃度等)が不明ですので、その旨を記載して表中に記載しました。
- 2) 参照2では、植物抽出物存在下における突然変異及び染色体異常試験で陽性でしたが、この結果に関する評価が記載されていないこと、及び参照3において採用されていないことから、本たたき台において記載していません。

1
2

表11 遺伝毒性試験結果概要(原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA修復試験 [1989年] Differential toxicity	<i>Bacillus subtilis rec</i> strains	356 µg/mL(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1976年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535, TA1536, TA1537, TA1538株)	1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1977年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538株)	5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1981年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, G46, C3076, D3052株) <i>Escherichia coli</i> (WP2, WP2uvrA ⁻ 株)	濃度記載なし (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1982年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535株)	10 µg/プレート (+/-S9)	陽性 (+S9)
	復帰突然変異試験 [1983年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538株) <i>E. coli</i> (WP2, <i>hcr</i> 株)	5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	突然変異試験 [1986年] Differential toxicity	<i>S. typhimurium</i> (TA1538, TA1978株) <i>E. coli</i> (WP2, K12株)	2,000 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1987年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株)	333 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1988年]	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA 102株)	1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA鎖切断試験 [1978年]	ColE1 plasmid DNA (<i>E. coli</i> K12 ColE1)	100 µg/mL(-S9)	陰性

	遺伝子変換試験 [1982年]	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	濃度記載なし (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 [試験年不明]	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	詳細不明(+/-S9)	陽性 (+S9)
	SCE試験 [試験年不明]	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	詳細不明(+S9)	弱陽性
	UDS試験 [1981年]	ラット、マウス、シリリアン ハムスター 初代培養肝細胞	3.7 µg/mL(-S9)	陰性
	UDS試験 [1981年]	Fischer 344 ラット 初代培養肝細胞	3.7 µg/mL(-S9)	陰性
	UDS試験 [1989年]	ラット 初代培養肝細胞	3.7 µg/mL(-S9)	陰性
	UDS試験 [1977年]	ヒト VA-4 線維芽細胞	37 µg/mL(+/-S9)	陽性 (+S9)
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子座) [1982年]	ラット肝上皮 ARL 細胞	37 µg/mL(-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (TK 遺伝子座) [1988年]	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	25 µg/mL(-S9)	陽性
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死 突然変異試験 [1969年]	<i>Drosophila melanogaster</i>	1 ng 注入	陰性
	遺伝子突然変異試験 [1993年]	トランスジェニックマウス <i>lacI</i> 遺伝子座	混餌 20 ppm、120 日間	陰性
	優性致死試験 [1972年]	ICR/Ha Swiss 雄マウス	腹腔内 24 mg/kg 体 重 x1 回投与、経口 10 mg/kg 体重 x5 回投与	陰性
	優性致死試験 [1977年]	ICR マウス	7.5 及び 15 mg/kg 体重	陰性

+/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 I の細菌を用いた突然変異試験及び UDS
試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。

(参照 2、3、4) (JMPR① : 18~19、23 頁、IPCS① : 23、76 頁、EFSA : 16
頁)

表 12 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 I)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
----	----	----------	----

in vitro	前進突然変異試験 [1986 年]	<i>Aspergillus nidulans</i>	10,450 µg/mL(-S9)	陰性
	有糸分裂交差試験 [1986 年]	<i>A. nidulans</i>	10,000 µg/mL(-S9)	陰性
	異数性試験 [2001 年]	<i>A. nidulans</i>	10,000 µg/mL(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1976 年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、 TA1538 株)	1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験 [1977 年]	ヒト VA-4 線維芽細胞	3.9 µg/mL(+/-S9)	陽性 (+S9)

1 +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

3 1 4. その他の試験

4 (1) 免疫系への影響 (ラット) [2001 年]

5 SD ラット (匹数不明、雌) に妊娠 12 日から出産後 7 日まで強制経口 (原体 : 0、
6 0.03、0.3 及び 3 mg/kg 体重/日) 投与し、当該母動物から生まれた児動物に生後 42
7 日まで同量を強制経口投与して、免疫系への影響が検討された。投与された児動物
8 の先天的及び特異的免疫機能に係る検査が 8 週齢 (投与中止後 2 週) 以降に実施さ
9 れ、周産期及び幼若期における検体投与の児動物への影響が評価された。

10 ラットへの周産期及び幼若期における投与は、脾臓の重量及び細胞数**数充実性**
11 ~~-(cellularity)~~並びに胸腺重量に影響を与えなかった。8 週齢時のリンパ球混合反
12 応試験における *ex vivo* 免疫機能検査 (脾臓の同種細胞マイトジェンに対するリン
13 パ球増殖反応及びナチュラルキラー細胞活性) にも影響を与えなかった。*in vivo* で
14 の遅延型過敏反応及び接触過敏反応に対しても 10 週齢及び 17 週齢時で検体投与の
15 影響は認められなかった。 松本専門委員修文

16 抗ヒツジ赤血球細胞に対する IgM の一次反応は、8 週齢時点の雄において用量に
17 依存して抑制されたが、雌では抑制されなかった。3 mg/kg 体重/日投与量群雄では、
18 脾臓中の B リンパ球 (OX12+OX19-) の割合が低下し、この抗体反応抑制は、ラッ
19 ト当たりの総ヘプタクロル暴露量が約 1.5 mg/kg 体重となった最終投与後 20 週ま
20 で持続した。26 週齢時において、ヒツジ赤血球細胞に対する IgG の第二次抗体反
21 応は全ての雄で抑制されたが、雌では抑制されなかった。(参照 3、4) (IPCS① :
22 26~27 頁、EFSA : 18 頁)

24 (2) 免疫系への影響 (アカゲザル) [1992、1998、1999 年]

25 雄アカゲザルの血液より得られた末梢血単核細胞を用いて、ヘプタクロルの免疫
26 調節作用が試験された。

27 ヘプタクロル 80 µmol/L で、サルリンパ球の増殖及び IL-2 分泌が完全に抑制さ
28 れた。また、 10^{-14} ~ 10^{-5} mol/L で、サルの好中球及び単球のケモカイン誘導の走化

性が阻害された。（参照 3、4）（IPCS①：27 頁、EFSA：18 頁）

(3) 神経毒性試験（周産期ラット） [2001 年]

SD ラットの母動物に妊娠 12 日から出産後 7 日まで強制経口（原体：0、0.03、0.3 及び 3 mg/kg 体重/日）投与し、当該母動物から生まれた児動物に生後 21 日又は 42 日まで同量を強制経口投与して、児動物の神経毒性試験が実施された。児動物は、10 腹の同腹児から雌雄各 1 匹が各投与群に用いられ、FOB、自発運動量、正向反射の発達、認知機能検査（連合・非連合学習、空間学習・記憶、作業記憶）、GABA_A 受容体機能・発現の測定が実施された。

投与群において、発育遅延、GABA 作動性神経伝達の変化及び認知機能障害を含む神経行動変化が認められた。生後 42 日まで検体投与された雌ラットで顕著な影響が認められ、0.03 mg/kg 体重/日以上投与群で、プローブ試験における空間課題の習得遅延及び記憶再生の障害が認められた。（参照 3、4）（IPCS①：26、36 頁、EFSA：17～18 頁）

(4) 細胞間伝達連絡阻害試験 [1982、1990、1996 年] 西川専門委員修正

ヘプタクロル及び代謝物 I を用いた細胞間伝達阻害試験が実施された。結果は表 13 に示されている。

ヘプタクロル又は代謝物 I の代謝活性化系非存在下、*in vitro* でギャップ結合細胞間伝達が阻害された。（参照 3）（IPCS①：23、75～76 頁）

表 13 細胞間伝達連絡阻害試験結果概要 西川専門委員修正

	対象	対象	処理濃度・投与量	結果
ヘプタクロル	[1982 年]	ラット肝上皮 ARL 細胞	0.37 µg/mL(-S9)	陽性
	[1982 年]	チャイニーズハムスター V79 細胞	10 µg/mL(-S9)	陽性
	[1990 年]	Fischer344 雄ラット 初代培養肝細胞	18.7 µg/mL(-S9)	陽性
	[1990 年]	B6C3F1 雄マウス 初代培養肝細胞	10 µg/mL(-S9)	陽性
	[1996 年]	ヒト乳房上皮細胞	10 µg/mL(-S9)	陽性
代謝物 I	[1994 年]	ラット肝 WBF344 細胞	10 µg/mL(-S9)	陽性 ¹⁾
	[1990 年]	ヒト乳房上皮細胞	1 µg/mL(-S9)	陽性 ¹⁾

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 細胞間伝達の消失は、投与後 15～60 分に認められた顕著かつ持続的な Connexin 43 の免疫染色の消失により判定した。ヒト細胞においては、Connexin 43 の mRNA の減少は認められなかった。

1 | **(5) 発がん機構① [1998、1999 年]**

2 ヘプタクロル (80 $\mu\text{mol/L}$) は、ヒト骨髄芽球性白血病 (ML-1) 細胞において *ras*
 3 遺伝子の発現を低下させることが示された。培養ヒトリンパ球を用いたシグナル伝
 4 達系に関する試験において、ヘプタクロルは腫瘍抑制因子の網膜芽細胞腫 (Bb) タ
 5 ンパク質及び *p53* 遺伝子発現をダウンレギュレーションすることが示された。ヘプ
 6 タクロルの暴露により、MAPK カスケードタンパク質の細胞内濃度が低下した。
 7 MAPK の活性化は、ヘプタクロルが分裂促進作用を有し、最終的に発癌プロモー
 8 ションを誘発する経路の 1 つであると考えられた。(参照 3、4) (IPCS① : 27 頁、
 9 EFSA : 17 頁)

10 | **【三枝専門委員より】**

10 | 網掛け部分「発がん機構」について : Mode of action : 作用機序

11 | **(6) 発がん機構② [2000 年]**

12 高濃度のヘプタクロルはアポトーシスプロテアーゼ CPP32 を刺激した。CPP32
 13 活性化物質の化学療法薬ドキソルビシンとの混用で 2 種類の作用が認められた。ヘ
 14 プタクロルはドキソルビシン誘発の CPP32 活性を低濃度 (5~10 $\mu\text{mol/L}$) で抑制
 15 し、高濃度 (80~120 $\mu\text{mol/L}$) で増加させた。

16 ヘプタクロルは低濃度で発がんプロモーション作用を有し、高濃度では毒性発現
 17 機序としてアポトーシスを誘発することが示された。(参照 3) (IPCS① : 27 頁)

18 | **(7) 発がん機構③ [1997、2003 年]**

19 ヘプタクロルは、ラットの静止期肝細胞の顕著な増殖を誘発させた。ヘプタクロ
 20 ルの暴露により、細胞増殖に関わるシグナル伝達系の一部である MAPK が活性化
 21 された。

22 また、ヘプタクロルはラットの静止期肝細胞内で、TGF- β 誘発性のアポトーシス
 23 及びシトクロム c の細胞質への放出を強力に阻害した。また、ヘプタクロルの存在
 24 下で Bcl-2 濃度が増加した。(参照 3) (IPCS① : 27 頁)

25 | **(8) 発がん機構④ (代謝物 I) [2001 年]**

26 B6C3F1 雄マウスに混餌 (代謝物 I : 1、10 及び 20 ppm) 投与された肝組織中
 27 において、粒子状プロテインキナーゼ C ϵ は選択的にダウンレギュレーションされ
 28 たが、AP-1 は持続的にアップレギュレーションされた。代謝物 I の腹腔内 (3.7
 29 mg/kg) 投与 3 及び 6 時間後並びに混餌 (20 ppm) 投与 3 及び 10 日後において、
 30 発癌プロモーションの重要指標である DNA 結合活性が顕著に増加した。

31 マウス 1c1c7 肝癌細胞において、代謝物 I は肝細胞に多くの影響及び変化を誘発
 32 し、細胞プログラムが転換することが示唆された。チロシンキナーゼ成長因子受容
 33 体系はヘプタクロルが誘発する発癌プロモーションの重要な経路と考えられ、
 34
 35
 36

1 PLC_γ1 及び AP-1 の上流が最も重要な標的と考えられた。（参照 3、4）（IPCS①：
2 27 頁、EFSA：17 頁）

4 (9) 既知発がん物質との複合影響試験（マウス） [1984 年]

5 B6C3F1 マウス（匹数不明、雄）にイニシエーター [N-ニトロソジエチルアミン：
6 0 及び 20 ppm] を 14 週間飲水投与、休薬 4 週後に原体（0、5 及び 10 ppm）を
7 25 週間混餌投与し、検体投与 8、16 及び最終 43 週後にと殺して発がんプロモータ
8 ー活性が検討された。

9 N-ニトロソジエチルアミン及びヘプタクロル投与による肝細胞腫瘍発生頻度は
10 表 14 に示されている。

11 肝細胞腺腫・癌の発生頻度は、N-ニトロソジエチルアミン単独よりもヘプタクロ
12 ル併用投与で有意に増加しており、ヘプタクロルは発癌プロモーター活性を有する
13 ことが示された。（参照 3、4）（IPCS①：22 頁、EFSA：16 頁）

14
15 表 14 N-ニトロソジエチルアミン及びヘプタクロル投与による肝細胞腫瘍発生頻度

投与群	G6P 欠損による病巣		肝細胞腫瘍		
	数/cm ²	面積 (mm ² /cm ²)	発生頻度	腫瘍数	癌数
対照群	0.04±0.11	21±0	3/28	2	1
NDEA	1.27±1.07	10.2±12.5	8/20	11	2
NDEA+ヘプタクロル 5 ppm	1.81±1.14	27.3±40.7	16/21 ¹⁾	24	9
NDEA+ヘプタクロル 10 ppm	2.29±1.70	31.0±38.7	20/26 ¹⁾	34	9

16 NDEA：N-ニトロソジエチルアミン

17 1) NDEA 単独投与群に対する統計学的有意差 (p<0.05)

18 19 (10) 繁殖能に及ぼす影響（ラット①） [1995 年]

20 SD ラット（投与群一群雌各 10 匹、対照群一群雌 20 匹）に、1 日おきに最長
21 18 日間皮下（原体：5 及び 20 mg/kg 体重）投与して、繁殖能に及ぼす影響が検討
22 された。

23 5 及び 20 mg/kg 体重で、性周期に僅かな変調が生じ、投与量及び投与期間に関
24 連して影響が顕著となり、体重増加に用量依存的な影響が認められた。

25 また、SD ラット（一群各 10 匹、雌）の交配前に同量を 1 日おきに皮下投与して
26 検討が行われた。

27 その結果、用量に依存した交尾行動の遅延が認められた。20 mg/kg 体重投与群に
28 おける平均妊娠期間は 25±2.9 日間であり、対照群の 22.7±0.5 日間より有意に長
29 かった (p<0.05)。新生児は出産時に全例生存していたが、20 mg/kg 体重投与群
30 においては離乳時まで生存した児動物数の比率は他の群と比較して低かった。（参
31 照 3）（IPCS①：23、25 頁）

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

(1 1) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット②) [1995 年]

SD ラット (一群雌各 10 匹) に、1 日おきに最長 18 日間皮下 (原体 : 5、20、25 及び 30 mg/kg 体重) 投与し、最終投与 1 日後に陰スメアにより性周期のステージを測定した後、心穿刺により血液試料を採取してプロゲステロン及びエストロゲンが測定された。

投与量及び性周期の段階に応じたプロゲステロン及びエストラジオール濃度の低下が認められた。

5 mg/kg 体重投与群において、卵巣細胞のプロゲステロン産生増加が認められたが、20 mg/kg 体重以上の投与群では産生が低下した。(参照 3) (IPCS① : 23 頁)

(1 2) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット③) [1997 年]

SD ラット (一群雄各 5 匹) に 1 日おきに 2 週間皮下 (原体 : 5、10、15、20 及び 25 mg/kg 体重) 投与して、血漿中の性ホルモンの測定及び繁殖能に関する検査が実施された。

全投与群において、血漿テストステロン濃度が低下し ($p < 0.05$)、血漿黄体形成ホルモン濃度が上昇した ($p < 0.01$) が、用量依存性は認められなかった。また、コルチゾール濃度は有意に上昇した ($p < 0.02$)。

25 mg/kg 体重投与群で、精巣に病理学的変化が認められた。

(参照 3) (IPCS① : 23 頁)

(1 3) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット④) [2001 年]

SD ラット (匹数不明、雌) の妊娠 12 日から出産後 7 日まで強制経口 (原体 : 0、0.03、0.3 及び 3 mg/kg 体重/日) 投与し、その後児動物に生後 42 日まで投与して、繁殖能に及ぼす影響が検討された。

新生児数及び新生児生存率から、母動物及び新生児に対する影響は認められなかった。

出産した母動物数及び同腹児数、P 及び F₁ ラットを対象とした生殖能に関する検査項目のいずれにも影響は認められなかった。

病理組織検査では、いずれの組織にも所見は認められなかった。

対照群動物と交配させた雌雄の生殖能に影響は認められなかった。投与群雌雄の体重、生殖組織及び他の臓器の重量に検体投与の影響は認められなかった。

(参照 3) (IPCS① : 24 頁)

(1 4) ヒト疫学調査 (子供への影響) (代謝物 I) [1985 年]

オアフ島で、母体内及び母乳経路により代謝物 I に暴露した可能性のある新生児 120 人 (1982 年誕生) の経時的調査が実施された。

母親 69 人の母乳中の代謝物 I の平均濃度は 123 ng/g 乳脂肪であった。母乳中の

代謝物 I の濃度と新生児の低体重、妊娠期間及び黄疸の間に有意な因果関係が認められた。身体発育及び暴露による指標には相関が認められなかった。

行動様式の獲得遅延が 4 及び 8 か月で認められたが、18 及び 36 か月では認められなかった。（参照 3）（IPCS①：30 頁）

（15）ヒト暴露調査 [1988 年]

アメリカ中西部において、ヘプタクロル（脂肪分中濃度：89.2 ppm）を含有した生乳製品を摂取している 45 酪農従事家族（以下「暴露群」という。）を対象に、血清中のヘプタクロル及び代謝物の濃度の測定が実施された。測定結果は、同様な地理的地域の非暴露住人 94 人（以下「非暴露群」という。）の結果と比較された。

暴露群及び非暴露群におけるヘプタクロル及び代謝物（I 及び IX）の血清中平均濃度は、代謝物 I が 0.84 ± 1.0 ppb 及び 0.50 ± 0.9 ppb、代謝物 IX が 0.71 ± 0.8 ppb 及び 0.49 ± 1.1 ppb であった。

血清中濃度が上昇した暴露群被験者の割合（代謝物 I：21.2% 及び IX：21.2%）は、非暴露群（代謝物 I：3.8% 及び IX：6.3%）、及び第 2 回国民健康栄養調査研究結果（代謝物 I：2.5% 及び IX：2.5%）に比べ高かった。

（参照 2）（JMPR①：23、24 頁）

（16）胎盤透過性 [1977 年]

母体及び胎児組織中の代謝物 I の濃度は表 15 に示されている。

（参照 2）（JMPR①：24 頁）

表 15 母体及び胎児組織中の代謝物 I の濃度 ($\mu\text{g/g}$)

組織	代謝物 I 濃度
母体脂肪組織	0.286 ± 0.395
母体血 (maternal blood)	0.280 ± 0.463
子宮筋 (uterine muscle)	0.490 ± 0.509
胎児血液 (fetal blood)	0.996 ± 0.946
胎盤 (placenta)	0.500 ± 0.395
羊水 (amniotic fluid)	0.673 ± 1.16

（17）シクロジエン系農薬の神経作用 [1987 年]

シクロジエン系農薬によって神経系の発達が阻害されるとの知見が得られている。シクロジエン系農薬は GABA_A 受容体のクロライド・チャンネル部分に結合して伝達物質 GABA の抑制作用を阻害することが示されている。代謝物 I はラット脳内で GABA 誘発性 $^{36}\text{Cl}^-$ の流入をヘプタクロルより強く抑制する。

（参照 3）（1987 年、IPCS①：25 頁）

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「ヘプタクロル」の食品健康影響評価を実施した。

3 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
4 が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

5 ¹⁴C で標識されたヘプタクロルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投
6 与後、放射能は胃腸管から吸収され、投与後 10 日間で 60%TAR が糞中に、6%TAR
7 が尿中に排泄された。臓器・組織中では、脂肪中に高濃度検出され、そのほか、肝臓、
8 腎臓及び筋肉中で低濃度検出された。主要代謝物として糞中に代謝物 I、II、III及び
9 IVが認められた。

10 畜産物を用いた動物体内運命試験の結果、放射能濃度は腎脂肪中で高かった（1
11 µg/g）。

12 植物体内運命試験の結果、植物体中の主成分としてヘプタクロル及び代謝物 I が認
13 められた。

14 作物残留試験の結果、ヘプタクロル及び代謝物 I の最大残留値は、パイナップル（か
15 す）の 0.05 及び 0.11 mg/kg、可食部における最大残留値はトマトにおける 0.04 及び
16 0.02 mg/kg であった。

17 ウシを用いた畜産物残留試験の結果、乳汁中のヘプタクロル及び又は代謝物 I は
18 0.0027～1.66 µg/g、脂肪中では 0.017～1.53 µg/g であった。

19 各種毒性試験結果から、ヘプタクロル及び代謝物 I の投与による影響は、主に神経
20 症状（行動変化、過剰興奮、性及び自律神経系への影響作用等）及び肝臓（肝細胞肥
21 大及び結節性過形成等）に認められた。事務局修正

22 催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。納屋専門委員

23 修文

【納屋専門委員コメント】

催奇形性の評価は充分ではありません。

24 ラットを用いた発がん性試験において甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍の発生頻度増加が、
25 マウスを用いた発がん性試験において、~~肝細胞癌と結節性病変の合計発生頻度の増加~~
26 が、それぞれ認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評
27 価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。事務局修正

28 ラットを用いた繁殖試験において、同腹児数の減少が認められた。

29 各種試験結果より、ヘプタクロルは動物、植物及び土壌中で代謝物 I に代謝され、
30 毒性の程度もヘプタクロルと同等様であることから、農産物及び畜産物中の暴露評価
31 対象物質をヘプタクロル及び代謝物 I とした。上路専門委員修文

32 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 16 に示されている。

33 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
34 ち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量 0.025 mg/kg 体重/日であっ
35 たことから、これを根拠とし、不確実係数 200（種差：10、個体差：10、評価に用い
36 た試験成績が十分でないことによる追加係数：2）で除した 0.00012 mg/kg 体重/日を

1 | 耐容一日摂取量（TDI）と設定した。

2 | **【納屋専門委員コメント】**
追加係数 2 の妥当性について当日議論が必要。

3 | 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
4 | 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
5 | る。

6

TDI	0.00012 mg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	200

7 | **【事務局より】**
TDI 設定根拠のイヌ慢性毒性試験は代謝物 I を用いて実施されていますが、JMPR 等海外でも
設定根拠とされていること、ヘプタクロルを用いた試験における最小の NOAEL は 0.15 mg/kg
体重/日（ラット、110 週間慢性毒性試験）とより大きな値となることから、本試験を根拠とし
ました。

8 |
9 | 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
10 | こととする。

11 |
12 | <参考>

13 | <JMPR、1991 年>（参照 2、28～29 頁）

14 | イヌの 2 年間慢性毒性試験（1971 年）及び 2 世代繁殖試験（1971 年）における無
15 | 毒性量 0.025 mg/kg 体重/日に基づき、安全係数 200（種差 10、個体差 10、データベ
16 | ースの不備による追加係数 2）で除した 0.0001 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

17

ADI	0.0001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験（1971 年）/繁殖試 験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間/2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

1
2
3
4
5
6

<IPCS、2006 年> (参照 3、37 頁)

イヌの 2 年間慢性毒性試験 (1971 年) 及び 2 世代繁殖試験 (1971 年) における無毒性量 0.025 mg/kg 体重/日に基づき、安全係数 200 (種差 10、個体差 10、データベースの不備による追加係数 2) で除した 0.0001 mg/kg 体重/日を TDI と設定した。

TDI	0.0001 mg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠資料)	慢性毒性試験 (1971 年) /繁殖試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間/2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

7
8
9
10

<EU EFSA、2007 年> (参照 4、37 頁)

IPCS (WHO) と同じ値を TDI としている。

TDI	0.0001 mg/kg 体重/日
-----	-------------------

11
12
13
14
15
16
17

<米国、1992 年> (参照 7、10 頁)

○ヘプタクロル

ラットの 110 週間慢性毒性試験 (1955 年) における無作用量 0.15 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数 300 (詳細不明) で除した 0.0005 mg/kg 体重/日を RfD と設定した。

RfD	0.0005 mg/kg 体重/日
(RfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験 (1955 年)
(動物種)	ラット
(期間)	110 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.15 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300

18
19
20
21
22

○代謝物 I

イヌの 60 週間慢性毒性試験 (1958 年) における最小毒性量 0.5 ppm (0.0125 mg/kg 体重/日) に基づき、不確実係数 1,000 (詳細不明) で除した 0.000013 mg/kg 体重/日を RfD と設定した。

1

RfD	0.000013 mg/kg 体重/日
(RfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験 (1958 年)
(動物種)	イヌ
(期間)	60 週間
(投与方法)	混餌
(無最小毒性量)	0.0125 mg/kg 体重/日
<u>長野専門委員修文</u>	
(不確実係数)	1,000

2

表 16 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量の比較 長野専門委員修正

動物種	試験	投与量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	IPCS	EU	EPA	
ラット	14 日間亜急性毒性試験	雌：0、2、7	/	雌 LOAEL：2 肝細胞肥大、肝重量増加、胸腺重量減少	/	/	雌 LOAEL：2 肝細胞肥大、肝重量増加、胸腺重量減少
	14 日間亜急性神経毒性試験	雌：2、7、23、69	/	雌 LOAEL；2 死亡、行動変化、過剰興奮、自律神経系症状	/	/	雌 LOAEL：2 死亡、行動変化、過剰興奮、自律神経系症状
	110 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (1955 年)	0、0.074、0.15、0.25、0.35、0.5	記載なし	/	/	NOEL：0.15 小葉中心性の肝細胞の腫脹大、肝小葉中心部細胞の細胞質顆粒の周辺性顆粒化、肝比重量増加	0.15 小葉中心性の肝細胞の腫脹大、肝小葉中心部細胞の細胞質顆粒の周辺性顆粒化、肝比重量増加
	80 週間発がん性試験 (1977 年)	雄；38.9 及び 77.9 ppm 雌；25.7 及び 51.3 ppm	1.3 (26 ppm) 死亡率増加	雄：2 (38.9 ppm) 雌：1.3 (25.7 ppm) 体重減少、死亡率増加	記載なし	記載なし	雄：2 (38.9 ppm) 雌：1.3 (25.7 ppm) 体重減少、死亡率増加
マウス	30 日間亜急性毒性試験	(ヘプタクロル代謝物 I) 投与 1、5、10、25、50 ppm	0.15 (1 ppm) 小葉中心・中間部位の肝細胞腫肥大	0.13 (1 ppm) 小葉中心・中間部位の肝細胞腫肥大	/	/	雄：0.13 (1 ppm) 雌：0.75 ³⁾ (5 ppm) 小葉中心・中間部位の肝細胞腫肥大

動物種	試験	投与量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	IPCS	EU	EPA	
	18 か月発がん性試験	(ヘプタクロル代謝物 I) 投与 0、1.0、5.0、10.0 ppm	NOAEL 設定されず	記載なし	記載なし		一般毒性： LOAEL:0.15³⁾ (1 ppm) 一般毒性： 肝細胞肥大 巨大肝細胞 長野専門委員のコメントにより事務局修正
イヌ	60 週間慢性毒性試験 (1958 年)	代謝物 I 投与 0、0.5、2.5、5.0 及び 7.5 ppm	記載なし		0.06 (2.5 ppm) 肝重量増加	LEL:0.0125 (0.5 ppm) 肝重量増加	0.06 (2.5 ppm) 肝重量増加
	2 年間慢性毒性試験 (1971 年)	代謝物 I 投与 0、1、3、5、7、10 ppm	雌雄：0.025 (1 ppm) 肝細胞腫肥大、ALP 活性増加	雌雄：0.025 (1 ppm) 肝細胞腫肥大、ALP 活性増加	雌雄：0.025 (1 ppm) 肝細胞腫肥大、ALP 活性増加		雌雄：0.025 (1 ppm) 肝細胞腫肥大、ALP 活性増加
ADI/RfD/TDI			NOAEL : 0.025 SF : 200 ADI : 0.0001	NOAEL : 0.025 SF : 200 TDI : 0.0001	NOAEL : 0.025 SF : 200 TDI : 0.0001	ヘプタクロル： NOEL : 0.15 UF : 300 RfD : 0.0005 代謝物 I： LEL : 0.0125 UF : 1,000 RfD : 0.00001	NOAEL : 0.025 UF : 200 TDI : 0.0001
ADI/RfD/TDI 設定根拠資料			イヌ 2 年間慢性毒性試験 イヌ 2 世代繁殖試験	同左	同左	ヘプタクロル： ラット 110 週間慢性毒性試験 代謝物 I：	イヌ 2 年間慢性毒性試験

動物種	試験	投与量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	IPCS	EU	EPA	
						イヌ 60 週間慢性毒性試験	

1: 試験記載なし LOAEL: 最小毒性量 LEL: 最小作用量 NOAEL: 無毒性量 NOEL: 最大無作用量 ADI: 一日摂取許容量 TDI: 耐容一日摂取量 SF: 安全係数 UF: 不確実係数

1): 備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

2): 検体がヘプタクロル以外の場合に、検体名を記載した。

3): 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 9)。

表中網掛け「巨大肝細胞」について

【長野専門委員より】

(本文では「肝細胞肥大」と記載しています)

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

記号	化学名
I	<u>2,3-Epoxy-1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindane</u> 上路専門委員修正 5,6-Dimethyl-2-(methylamino) pyrimidin-4-ol
II	1-Hydroxychlordene ¹⁾
III	1-Hydroxy-2,3-epoxychlordene
IV	1,2-Dihydroxydihydrochlordene
V	Chlordene
VI	Chlordene epoxide
VII	2-Chlorochlordene
VIII	3-Chlorochlordene
IX	Oxychlordane（原体混在物）
X	ジヒドロクロルデン 2 水酸化体
XI	ジヒドロクロルデン 3 水酸化体

1) Chlordene はヘプタクロルの 1 位塩素が脱離した物質 (4,5,6,7,8-Hexachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindene) の呼称。

【上路専門委員より】

上記代謝物 I の化学名について：

「2,3-Epoxy-1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindane」

【事務局より】

上記の化学名、特に「2,3,3a,4,7,7a-hexahydro」の部分ですが、参照 3 (IPCS①、10 頁、2. の第 3 パラグラフ) にその記載が見られますが、参照 4 (EFSA、12 頁、表中) ほかでは「3a,4,7,7a-hexahydro」と記載されています。

IUPAC では、ヘプタクロルの基本骨格が「3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindane」とされて命名されており（「hexahydro」の「hydro」は水素を意味しているのではなく、結合の手の位置を示しています。すなわち、4 本の手が 3a,7a と 4,7 で架橋されています。）、「2,3,3a,4,7,7a-hexahydro」とすべきか、「3a,4,7,7a-hexahydro」とした方がよいかご確認ください。

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ活性
<u>ALT</u>	<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ</u> <u>[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]</u>
AP-1	アクチベータータンパク質 (Activator protein-1)
Bcl-2	B 細胞性リンパ腫-2 (B-cell lymphoma-2)
FOB	機能観察総合検査
G6P	グルコース-6-リン酸ホスファターゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT))
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
IL-2	インターロイキン-2
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MAPK	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (Mitogen-activated Protein Kinase)
NHANES	国民健康栄養調査研究 (National Health and Nutrition Examination Survey)
PLC	フォスホリパーゼ C (Phospholipase C)
RBC	赤血球数
SAP (ALP)	アルカリホスファターゼ活性
SGPT	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
TAR	総投与 (処理) 放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3: 作物残留試験成績(海外)>

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(g ai/ha)			ヘプタクロル	代謝物 I	合計
小麦 露地 種子 1966~1968	—	~3,360 移植前土壌処理	—	—	不検出	不検出	不検出
小麦 露地 種子 1966~1968	—	— 種子処理	—	—	不検出	不検出	不検出
大麦 露地 種子 1966~1968	—	~3,360 移植前土壌処理	—	—	不検出	不検出	不検出
ライ麦 露地 種子 1966~1968	—	~3,360 移植前土壌処理	—	—	不検出	不検出	不検出
ライ麦 露地 種子 1966~1968	—	— 種子処理	—	—	不検出	不検出	不検出
オートムギ 露地 種子 1966~1968 ¹⁾	—	~3,360 移植前土壌処理	—	—	不検出	不検出	不検出
オートムギ 露地 種子 1966~1968	—	— 種子処理	—	—	不検出	不検出	不検出
とうもろこし 露地 子実 1966~1968	—	840~4,480 畝又は全面土壌混和	—	—	不検出	不検出	不検出
とうもろこし 露地 茎葉 1966~1968	—	840~4,480 畝又は全面土壌混和	—	—	<0.02	<0.06	—
とうもろこし 露地 サイレージ 1966~1968	—	840~4,480 畝又は全面土壌混和	—	—	不検出	不検出	不検出
とうもろこし 露地 サイレージ 1966	—	2,240~22,400 土壌処理	—	—	—	—	<0.01
大豆 露地 子実 1966	—	2,240 土壌処理	—	—	不検出	0.02~0.03	—
大豆 露地 茎葉部	—	3,360、6,720 土壌処理	—	—	不検出	不検出	不検出

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(g ai/ha)			ヘプタクロル	代謝物 I	合計
1966							
てんさい 露地 全植物 1966~1968	—	3,360 植付け前全面土壌処理	—	—	—	—	0.04
	—	6,720 植付け前全面土壌処理	—	—	—	—	0.19
てんさい 露地 乾燥パルプ 1966~1968	—	3,360 植付け前全面土壌処理	—	—	—	—	0.18
	—	6,720 植付け前全面土壌処理	—	—	—	—	0.31
てんさい 露地 全植物 1966~1968	—	895~1,120 畝又は種子処理	—	—	—	—	不検出
てんさい 露地 乾燥パルプ 1966~1968	—	895~1,120 畝又は種子処理	—	—	—	—	不検出
にんじん 露地 根部 米国 OH 1966~1968	—	6,720 土壌処理	—	4.5年	—	—	0.07
	—	224,000 土壌処理	—	4.5年	—	—	0.5
トマト 露地 果実 1966~1968	—	1,120~3,360 ^{GR} 植付け前土壌処理	—	—	0.01~0.02	不検出	—
トマト 露地 果実 1966~1968	—	2,240~3,360 ^{EC} 植付け前土壌処理	—	—	<0.01~0.01	<0.01	—
トマト 露地 果実 1966~1968	—	6720 ^{EC} 植付け前土壌処理	—	—	<0.01~0.04	<0.01~0.02	—
トマト 露地 果実 1966~1968	—	2,240、3,360、6720 土壌処理	—	—	不検出	不検出	不検出
ピーマン 露地 果実 1966~1968	—	1,120~6,720 土壌処理	—	—	不検出	不検出 0.07 (3,360 g ai/ha 処理時 のみ)	—
レモン 露地 果実 米国 CA 1966~1968	—	3,360~6,720 土壌処理	—	—	Negligible ²⁾	Negligible	Negligible
オレンジ 露地 果実 米国 CA 1966~1968	—	3,360~6,720 土壌処理	—	—	Negligible ²⁾	Negligible	Negligible

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(g ai/ha)			ヘプタクロル	代謝物 I	合計
グレープフルーツ 露地 果実 米国 CA 1966～1968	—	6,720 土壌処理	—	—	0.01～0.02	不検出	—
もも 露地 果実 1966～1968	—	1,680、3,360 落花期前土壌処理	—	—	不検出	不検出	不検出
ラズベリー 露地 果実 1966～1968	—	4,480～8,960 土壌処理	—	—	<0.01	<0.01	<0.01
ブラックベリー 露地 果実 1966～1968	—	4,480～8,960 土壌処理	—	—	<0.01	<0.01	<0.01
Boysenberry 露地 果実 1966～1968	—	4,480～8,960 土壌処理	—	—	<0.01	<0.01	<0.01
パイナップル 露地 果実 ハワイ 1966～1968	—	1,120、2,240、4,480 茎葉処理	—	2 か月	negative	negative	negative
パイナップル かす (bran) ハワイ 1966～1968	—	4,480 茎葉処理	—	2 か月	0.05	0.11	—

GR：粒剤、EC：乳剤

—：参照資料に記載がなかった。

- 1) 引用報告書に記載されている試験年度。
- 2) 参照資料に「Negligible residues」とのみ記載されている。

<参照>

- 1 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）
- 2 JMPR①: “Heptachlor” , Pesticide residues in food-1991 evaluations Part II Toxicology on Inchem (1991)
- 3 IPCS①: “Heptachlor” , Concise International Chemical Assessment Document 70, 2006 on INCHEM (2006)
- 4 EFSA: “Heptachlor” , Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a Request from the European Commission as an Undesirable Substance in Animal Feed, EFSA Journal 478, 1-48 (2007)
- 5 JMPR②: “Heptachlor” , Pesticide residues in food-1967 evaluations on Inchem (1967)
- 6 IPCS②: “Heptachlor” , Environment Health Criteria 38 (EHC 38) , 1984 on INCHEM
- 7 米国: “Heptachlor” , Reregistration Eligibility Document (RED)、List A, Case 0175 (1992)
- 8 JMPR③: “Heptachlor” , Pesticide residues in food-1970 Evaluations on Inchem (1970)
- 9 IPCS : Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, Annex 2, DOSE CONVERSION TABLE
- 10 食品健康影響評価について（平成22年5月11日付け厚生労働省発食安0511第3号）
- 11 食品健康影響評価について（平成25年1月21日付け農林水産省発24消安第4824号）