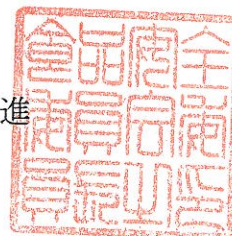




府食第624号
平成25年7月29日

農林水産大臣
林 芳正 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年1月21日付け24消安第4824号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたヘプタクロルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

ヘプタクロルの耐容一日摂取量を0.00012 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ヘプタクロル

2013年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット①	9
(2) ラット②	9
(3) ラット③	10
(4) ウサギ (フォトヘプタクロル)	10
(5) イヌ	11
(6) ヒツジ①	11
(7) ヒツジ②	11
(8) 肝ミクロソーム (ラット及びヒト: <i>in vitro</i>)	11
(9) 動物に関するその他の運命試験	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) 植物	12
(2) ばれいしょ	12
3. 土壌中運命試験	12
(1) 土壌中運命試験①	12
(2) 土壌中運命試験②	12
(3) 土壌中運命試験③	12
(4) 土壌微生物分解	13
(5) 土壌中移動性	13
4. 水中及び光運命試験	13
(1) 加水分解試験①	13

(2) 加水分解試験②	13
(3) 光分解試験	13
(4) 水中光分解試験	13
5. 土壌残留試験	14
(1) 圃場消失試験	14
6. 作物等残留試験	14
(1) 作物残留試験	14
(2) 後作物残留試験	14
(3) 畜産物残留試験	15
7. 一般薬理試験	16
8. 急性毒性試験	16
(1) 急性毒性試験 (原体)	16
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	17
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
10. 亜急性毒性試験	18
(1) 14日間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(2) 30日間亜急性毒性試験 (マウス) (ヘプタクロル/代謝物 I)	19
(3) 14日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	19
(1) 140/260日間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料>	19
(2) 200日間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料>	20
(3) 8か月間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料>	20
(4) 24か月慢性毒性試験 (ラット) (ヘプタクロル/代謝物 I) <参考資料>	20
(5) 60週間慢性毒性試験 (イヌ) (代謝物 I)	21
(6) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) (代謝物 I)	21
(7) 110週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	22
(8) 224日間慢性毒性試験 (代謝物 II、ラット) <参考資料>	22
(9) 80週間発がん性試験 (ラット) <参考資料>	23
(10) 18か月発がん性試験 (マウス) (ヘプタクロル/代謝物 I)	24
(11) 80週間発がん性試験 (マウス)	25
(12) 24か月発がん性試験 (マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 3世代繁殖試験 (ラット①)	26
(2) 3世代繁殖試験 (ラット②) (ヘプタクロル/代謝物 I)	26
(3) 2世代繁殖試験 (イヌ) (代謝物 I) <参考資料>	26
(4) 繁殖試験 (ニワトリ) (代謝物 I) <参考資料>	27
(5) 発生毒性試験 (ラット①) <参考資料>	27

(6) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>	28
(7) 発生毒性試験 (ラット③) <参考資料>	28
(8) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 I) <参考資料>	28
13. 遺伝毒性試験	29
14. その他の試験	31
(1) 免疫系への影響 (ラット)	31
(2) 免疫系への影響 (アカゲザル)	31
(3) 神経毒性試験 (周産期ラット)	31
(4) 細胞間連絡阻害試験	32
(5) 作用機序①	32
(6) 作用機序②	33
(7) 作用機序③	33
(8) 作用機序④ (代謝物 I)	33
(9) 既知発がん物質との複合影響試験 (マウス)	33
(10) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット①)	34
(11) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット②)	34
(12) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット③)	35
(13) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット④)	35
(14) ヒト疫学調査 (子供への影響) (代謝物 I)	35
(15) ヒト暴露調査	35
(16) 胎盤透過性	36
(17) シクロジエン系農薬の神経作用	36
III. 食品健康影響評価	37
・別紙1: 代謝物/分解物略称	41
・別紙2: 検査値等略称	42
・別紙3: 作物残留試験成績 (海外)	43
・参照	46

<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
2013年	6月	17日	第478回食品安全委員会（報告）
2013年	6月	18日	から7月17日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年	7月	25日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年	7月	29日	第483回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

<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

<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
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
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

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩
相磯成敏 堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子
松本清司 (座長代理) 腰岡政二
泉 啓介 根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有
浅野 哲 田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長) 代田眞理子
長野嘉介 (座長代理) 玉井郁巳
川口博明 根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<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

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、主に神経系（行動変化、過剰興奮、自律神経系への影響等）及び肝臓（肝細胞肥大及び結節性病変等）に認められた。

生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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。

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。

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：ヘプタクロル

英名： heptachlor (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (76-44-8)

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*-インデン

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

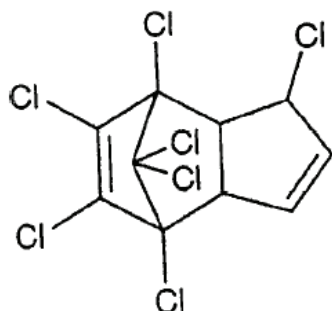
4. 分子式

$C_{10}H_5Cl_7$

5. 分子量

373.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

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、神経の興奮から痙攣を起こすことで殺虫作用を示す。

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暫定基準値が設定されている。今回、飼料中残留基準値設定の要請がなされている。

また、1986年に化学物質の審査及び製造等の規制に関する法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。

II. 安全性に係る試験の概要

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知見を整理した（参照 2～8）。

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）からヘプタクロルに換算した値（mg/kg 又は µg/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、食品安全委員会においては、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。また、各種毒性試験においては統計検定が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あった所見を毒性所見とした。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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、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。（参照 2、3、4）

①分布

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。

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、その後、対照飼料による飼育 6 週間後には I の濃度は検出限界以下となった。

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であったが、対照飼料による飼育 8 週間後には検出限界以下となった。（参照 2、3、6）

②代謝

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。（参照 2、3）

(2) ラット②

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 mg/kg 体重）投与して、動物体内運命試験が実施された。

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、

胃腸管からの吸収が示唆された。

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

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 19.5%TRR、III が 17.5%TRR、IV が 3.5%TRR が認められた。

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 に至る経路が推定された。（参照 2、3、4）

（3）ラット③

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 体重）投与して、動物体内運命試験が実施された。

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。

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。

（参照 4）

（4）ウサギ（フォトヘプタクロル¹）

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（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）投与し、最終投与 7 及び 13 週後にと殺、組織中残留量が測定された。（参照 4）

①分布

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、その他の組織中には残留は認められなかった。

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>腎臓>脳の順に高かった。（参照 4）

②代謝

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、遊離体及び抱合体として排泄されたことが示唆された。（参照 4）

③排泄

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。（参照 4）

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）

(5) イヌ

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、動物体内運命試験が実施された。

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) から算出された生物濃縮係数の平均値は 22 であった。（参照 2、3、4）

(6) ヒツジ①

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 体重) 投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 4）

①分布

投与 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。

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 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。（参照 4）

②排泄

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

(7) ヒツジ②

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、投与回数：不明) 投与して、動物体内運命試験が実施された。

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。

排泄半減期は 11.5 日であった。（参照 4）

(8) 肝ミクロソーム（ラット及びヒト：in vitro）

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

ラットミクロソームでは、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 85.8%TAR 認められた。ヒトミクロソームでは 31%TAR が代謝され、I が 20.4%TAR 生成した。

その他の代謝物として、ヒトミクロソーム系においてⅢが 5%、Ⅱが 4.8%及びⅣが 0.1%認められた。（参照 3、4）

(9) 動物に関するその他の運命試験

①胎盤透過性

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、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。

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 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。

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 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。

(参照 3、4)

②代謝物 I の体内生成

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。

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 が投与量に比例した濃度で脂肪、脳、肝臓、血漿中に検出された。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

(1) 植物

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た。(参照 5)

(2) ばれいしょ

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 で処理して、植物体内運命試験が実施された。

処理 151 日後にヘプタクロル及び代謝物 I が認められた。(参照 6)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験①

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)

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)

(2) 土壌中運命試験②

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物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)

(3) 土壌中運命試験③

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、土壌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）

（4）土壤微生物分解

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、土壤中では、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）

（5）土壤中移動性

微砂質埴壤土及び砂壤土を用いた灌漑状態の土壤カラムにおいて、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、土壤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）

4. 水中及び光運命試験

（1）加水分解試験①

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、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）

（2）加水分解試験②

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 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。（参照 3）

（3）光分解試験

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るフォトヘプタクロルであった。

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）

（4）水中光分解試験

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）を照射して水中光分解試験が実施された。

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 週後における分解物は、II が約 60%、I が約 40%であった。

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。(参照 4)

5. 土壌残留試験

(1) 圃場消失試験

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 年後の土壌においても検出された。また、熱帯地域におけるヘプタクロルの半減期はより短いことが示唆された。

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 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 mg/kg であった。(参照 6、8)

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)

(2) 後作物残留試験

①にんじん①

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)

②にんじん②

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、収穫したにんじゅ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）

③大豆

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）

(3) 畜産物残留試験

①ウシ①

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。

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 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。（参照 5）

②ウシ②

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）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。

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）

③ウシ③（ヘプタクロル/代謝物 I）

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（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。

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 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 及び 1.66 µg/g であった。（参照 5）

④ウシ④（ヘプタクロル/代謝物 I）

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た。

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、対照群の脂肪中にも 0.004~0.007 µg/g が認められた。（参照 8）

⑤ウシ⑤（ヘプタクロル/代謝物 I）

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：

不明) : 0.4 ppm] 投与して、脂肪中の残留濃度が測定された。
脂肪中の最大濃度は 1.53 µg/g であった。(参照 8)

⑥ウシ⑥ (ヘプタクロル/代謝物 I)

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 (混合比 : 不明) : 0.045、0.086 及び 0.160 ppm] 投与して、乳汁中の残留濃度が測定された。

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 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。(参照 8)

⑦ウシ⑦ (代謝物 I)

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)

⑧ニワトリ

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)

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)	60~142 ¹⁾	
	ラット (系統不明)	100	162

	ラット (系統不明)	80~90 ¹⁾	
	ラット (系統不明)	40	—
	ラット (系統不明)	71	—
	マウス (系統不明)	70 ²⁾	
	マウス (系統不明)	68 ²⁾	
	ハムスター (系統不明)	100 ²⁾	
	モルモット (系統不明)	116 ²⁾	
	ウサギ (系統不明)	80~90 ²⁾	
	ニワトリ (系統不明)	63	—
経皮	ラット (系統不明)	195	250
	ラット (系統不明)	119 ²⁾	
腹腔内	ラット (系統不明)	27 ²⁾	
静脈内	マウス (系統不明)	40 ²⁾	

— : 参照した資料に記載がなかった。

1) 参照した資料に雌雄全体の毒性値で記載されていた。

2) 参照した資料に性別について記載がなかった。

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た。(参照 2、5、6)

(2) 急性毒性試験 (代謝物)

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。(参照 2、3、4、5、6、8)

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)	34~88 ¹⁾		—
	I	マウス (系統不明)	32~48	—	—

	II	ラット（系統不明）	>4,600	>4,600	—
	III	ラット（系統不明）	—	4,600～ 10,200	—
	V	ラット（系統不明）	>4,600	>4,600	—
	VI	ラット（系統不明）	>4,600	>4,600	—
	VII	ラット（系統不明）	—	>10,200	—
	VIII	ラット（系統不明）	>4,600	>4,600	
静脈内	I	マウス（系統不明）	10 ²⁾		—
不明	I	ウサギ（系統不明）	5～10 ²⁾		神経系障害

—：参照した資料に記載がなかった。

1) 参照した資料に雌雄全体の毒性値で記載されていた。

2) 参照した資料に性別について記載がなかった。

(3) 急性神経毒性試験（ラット）

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 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡は認められなかった。

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、興奮性変化は 24 時間後にも観察された。（参照 3）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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かった。

10. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

2 mg/kg 体重/日投与群の 2 匹及び 7 mg/kg 体重/日投与群の全ての生存動物（7 匹）に肝細胞肥大が認められた。また、2 及び 7 mg/kg 体重/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。

本試験において、2 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞肥大及び肝重量増加等が認められたので、無毒性量は 2 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 3）

(2) 30日間亜急性毒性試験(マウス)(ヘプタクロル/代謝物I)

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(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された。

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 以下投与群では死亡は認められなかった。

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。

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 投与群雄では肝重量増加(対照群:1.69 g、25 ppm 投与群:4.35 g)が認められた。

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、微細顆粒均質細胞質を伴う小葉中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、病理組織所見の発生頻度は報告されていない。

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 (0.75 mg/kg 体重/日²)であると考えられた。(参照2、3)

(3) 14日間亜急性神経毒性試験(ラット)

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 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/日投与群の1匹が最終投与直後に死亡した。

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。

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、無毒性量は雌で2 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照3)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 140/260日間慢性毒性試験(ラット)〈参考資料³〉

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、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、45及び60 ppm)投与による260日間慢性毒性試験が実施された。一部のラットは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。

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、肝臓病変は回復し、120日間回復後と殺群では肝臓に病変が認められない個体数が有意に

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等詳細が不明なことから参考資料とした。

増加していた。回復した個体数はヘプタクロル投与群が最も多く、次いでヘプタクロル/代謝物 I 混合物投与群、代謝物 I 投与群の順であった。

260 日間投与群の一部のラットでは典型的な病変に加えて小葉周辺の肝細胞は細胞質が空胞化し、細胞核は小さく高密度であり、細胞境界が明瞭であった。

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、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られた。(参照 2、5、8)

(2) 200 日間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

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 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。

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、呼吸亢進の所見が認められ、痙攣後死亡した。

5 ppm 投与群では、投与 50 日までに臨床的な異常は認められなかったが、それ以降に反射亢進、呼吸促進及び持続的痙攣が認められ雄 2 匹及び雌 1 匹が死亡した。また、病理組織学検査で、肝細胞脂肪変性並びに腎臓間質細胞への脂肪化が認められた。(参照 8)

(3) 8 か月間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料⁵>

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、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。

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 投与群では、10 ppm 投与群の初期段階の変化を示し、発癌性ア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。(参照 2、8)

(4) 24 か月慢性毒性試験 (ラット) (ヘプタクロル/代謝物 I) <参考資料⁶>

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 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 か月に実施された。

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、毒性と用量の関係等詳細が不明なことから参考資料とした。

5 詳細不明のため参考資料とした。

6 詳細不明のため参考資料とした。

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

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：50%）。

体重増加への影響は認められなかった。

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 以上投与群で認められた。（参照 2、7）

（5）60 週間慢性毒性試験（イヌ）（代謝物 I）

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 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。

死亡は認められなかった。

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照群の約 2 倍であった。

肝臓の変性が 7.5 ppm 投与群の 1 匹で認められた。

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、無毒性量は、2.5 ppm (0.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、4、5、7）

（6）2 年間慢性毒性試験（イヌ）（代謝物 I）

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、肝細胞肥大及び 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）

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"> Alb 及び TP の僅かな減少 肝重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> Alb 及び TP の僅かな減少 肝重量増加
7 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ALT 増加
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

(7) 110 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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、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/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、腎臓、甲状腺及び副腎を対象に実施された。

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

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、Hb、WBC、白血球百分率）に影響は認められなかった。

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。

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、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肥大、細胞質の均質化、細胞質顆粒の周辺偏在等の軽度な肝細胞病変が認められた。

本試験において、5.0 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大及び細胞質顆粒の周辺偏在等の肝臓病変、肝比重量増加が認められたので、無作用量は 3.0 ppm (0.15 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 2、7）

(8) 224 日間慢性毒性試験（代謝物 II、ラット）＜参考資料⁷⁾＞

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、500、1,000 及び 2,000 ppm）投与による 224 日間慢性毒性試験が実施された。また、投与 110 日後に各投与群から雌 3 匹を選び、同投与量群の雄と交配させ、繁殖

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い等詳細が不明のため参考資料とした。

能への影響が検討された。

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。

2,000 ppm 投与群において、腸管への刺激性の誘発（produced intestinal irritation）が認められ、検体投与の影響が考えられた。

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。

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胞質顆粒の周辺偏在が認められ、同所見は 500 ppm 以下の投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、検体投与との関連は明確でなかった。

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影響は認められなかった。（参照 8）

（9）80 週間発がん性試験（ラット）＜参考資料⁸＞

Osborne-Mendel ラット（一群雌雄各 50 匹、対照群雌雄各 10 匹、プール対照群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体⁹：雄；38.9 及び 77.9 ppm、雌；25.7 及び 51.3 ppm）¹⁰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 週の観察期間が設定された。

高用量投与群雌雄で、死亡率に僅かな増加が認められた。

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は認められなかった。

病理組織学的検査において、多くの炎症性、変性性及び増殖性の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。

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。

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、食品安全委員会はこの判断を支持した。肝腫瘍は認められなかった。（参照 2、3、4、7）

8 詳細不明のため参考資料とした。

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

10 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。

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)

1) 時間荷重平均投与量

—：参照した資料に記載がなかった

(10) 18か月発がん性試験（マウス）（ヘプタクロル/代謝物I）

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。

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。

5.0 ppm 以上投与群雌、10.0 ppm 投与群雄及び陽性対照群雌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。

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。

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。

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¹¹) 未満であると考えられた。（参照 2、3、4）

表 7 肝細胞癌及び結節性病変の発生頻度¹²

性別	雄					雌				
	0	1	5	10	陽性対照群	0	1	5	10	陽性対照群
投与量 (ppm)	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

* p<0.001

11 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 9）。

12 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）

(1 1) 80 週間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体¹³: 雄; 6 及び 14 ppm、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 1.4 及び 2.7 mg/kg 体重/日)¹⁴ 投与による 80 週間発がん性試験が実施された。投与期間後には、対照飼料の給餌による 10 週間の回復期間が実施された。

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%であった。

体重への影響は認められなかった。

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。

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は低く、肝細胞癌及び結節性病変の合計発生頻度は、高投与量群雌雄のみで統計学的に有意に増加した。(参照 2、3、4、7)

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⁾

1) 傾向検定の Armitage テストによる確率値

(1 2) 24 か月発がん性試験 (マウス)

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)

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

14 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。

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。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット①)

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。

10 ppm 投与群の F₁ 世代で、生後 2 及び 3 週の児動物の死亡率が僅かに増加したが、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れなかった。(参照 2、3、8)

(2) 3 世代繁殖試験 (ラット②) (ヘプタクロル/代謝物 I)

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 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た。

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 以上の投与群では検体投与による影響は認められなかった。

3 ppm 投与群において、生後第 2 及び第 3 週の児動物の死亡数が僅かに増加した。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。(参照 2、3、8)

(3) 2 世代繁殖試験 (イヌ) (代謝物 I) <参考資料¹⁵>

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 週齢まで授乳させた。

15 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。

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

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

10 ppm 投与群において、F₁ 児動物の死亡率に有意な増加が認められた（対照群：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 世代親動物とする雌は得られなかった。

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

5ppm 投与群では児動物は得られなかった。

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。

血液生化学的検査で、ALP 及び/又は ALT 活性の増加が認められたが、剖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った。

F₁ 児動物に肝の蒼白化又は脂肪肝が認められ、発生頻度は 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）

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、食品安全委員会は本試験を参考資料とすることが妥当と判断した。（参照 2、3、4、7）

（4）繁殖試験（ニワトリ）（代謝物 I）＜参考資料¹⁶＞

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、0.02、0.1、0.2 ppm）投与して、繁殖試験が実施された。

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かった。

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に影響は認められなかった。（参照 4、8）

（5）発生毒性試験（ラット①）＜参考資料¹⁷＞

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：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。分娩日に同腹児数を各群雌雄 4 匹に調整した。

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

16 哺乳動物を用いた試験ではないため参考資料とした。

17 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。

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、1 腹を除いた児動物は生後 4 日以内に全て死亡した。

開眼日齢は検体投与量の増加に伴って遅延した。

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。

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された。（参照 3）

（6）発生毒性試験（ラット②）＜参考資料¹⁸＞

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 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 日に検査して、発達に対する影響が検討された。

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。

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。

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 日には影響は認められなかった。（参照 3）

（7）発生毒性試験（ラット③）＜参考資料¹⁹＞

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、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。

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 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れなかった。

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 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。（参照 3）

（8）発生毒性試験（ウサギ）（代謝物 I）＜参考資料²⁰＞

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た。

死亡並びに体重及び行動への影響は認められなかった。

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。

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。

生存期間に影響は認められないと考えられた。（参照 2、4、8）

18 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なため参考資料とした。

19 発生毒性試験として観察項目が不十分なため参考資料とした。

20 投与量が 1 用量のみであり、投与期間が器官形成期を十分に含んでいないことから参考資料とした。

1 3. 遺伝毒性試験

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突然変異試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。

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。（参照 2、3、4）

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 Differential toxicity	<i>Bacillus subtilis rec</i> strains	356 µg/mL(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<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	<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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、G46、C3076、 D3052株) <i>Escherichia coli</i> (WP2、WP2 $uvrA^-$ 株)	濃度記載なし (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<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	<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 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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA 100、TA 1535、 TA 1537 株)	333 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA 98、TA 100、TA 102 株)	1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 鎖切断試験	ColE1 plasmid DNA (<i>E. coli</i> K12 ColE1)	100 µg/mL(-S9)	陰性

	遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	濃度記載なし (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	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	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	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	Fischer 344 ラット 初代培養肝細胞	3.7 µg/mL(-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット 初代培養肝細胞	3.7 µg/mL(-S9)	陰性
	UDS 試験	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)	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)	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	<i>Drosophila melanogaster</i>	1 ng 注入	陰性
	遺伝子突然変異試験	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	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	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)

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
<i>in vitro</i>	前進突然変異試験	<i>Aspergillus nidulans</i>	10,450 µg/mL(-S9)	陰性
	有糸分裂交差試験	<i>A. nidulans</i>	10,000 µg/mL(-S9)	陰性

	異数性試験	<i>A. nidulans</i>	10,000 µg/mL(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、 TA1538 株)	1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト VA-4 線維芽細胞	3.9 µg/mL(+/-S9)	陽性 (+S9)

+/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 免疫系への影響 (ラット)

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、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 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。

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影響は認められなかった。

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、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、ラット当たりの総へ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)

(2) 免疫系への影響 (アカゲザル)

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、へプタクロルの免疫調節作用が試験された。

へプタクロル 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)

(3) 神経毒性試験 (周産期ラット)

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）

（４）細胞間連絡阻害試験

ヘプタクロル及び代謝物 I を用いた細胞間連絡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連絡が阻害された。（参照 3）

表 13 細胞間連絡阻害試験結果概要

対象	対象	処理濃度・投与量	結果
ヘプタクロル	ラット肝上皮 ARL 細胞	0.37 µg/mL(-S9)	陽性
	チャイニーズハムスター V79 細胞	10 µg/mL(-S9)	陽性
	Fischer344 雄ラット 初代培養肝細胞	18.7 µg/mL(-S9)	陽性
	B6C3F1 雄マウス 初代培養肝細胞	10 µg/mL(-S9)	陽性
	ヒト乳房上皮細胞	10 µg/mL(-S9)	陽性
代謝物 I	ラット肝 WBF344 細胞	10 µg/mL(-S9)	陽性 ¹⁾
	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) 細胞間連絡の消失は、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。

（５）作用機序①

ヘプタクロル (80 µmol/L) は、ヒト骨髓芽球性白血病 (ML-1) 細胞において *ras* 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。

MAPK の活性化は、ヘプタクロルが分裂促進作用を有し、最終的に発がんプロモー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)

(6) 作用機序②

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 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 $\mu\text{mol/L}$) で抑制し、高濃度 (80~120 $\mu\text{mol/L}$) で増加させた。

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)

(7) 作用機序③

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 が活性化された。

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下で Bcl-2 濃度が増加した。(参照 3)

(8) 作用機序④ (代謝物 I)

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 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、発がん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。

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体系はヘプタクロルが誘発する発がんプロモーションの重要な経路と考えられ、PLC γ 1 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)

(9) 既知発がん物質との複合影響試験 (マウス)

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 : 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 25 週間混餌投与し、検体投与 8、16 及び最終 43 週間後にと殺して発がんプロモーター活性が検討された。

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表 14 に示されている。

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

ル併用投与で有意に増加しており、ヘプタクロルは発がんプロモーター活性を有することが示された。(参照 3、4)

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

NDEA : N-ニトロソジエチルアミン

1) NDEA 単独投与群に対する統計学的有意差 (p<0.05)

(10) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット①)

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 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された。

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。

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検討が行われた。

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。(参照 3)

(11) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット②)

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 日後に膣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)

(12) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット③)

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)

(13) 繁殖能に及ぼす影響 (ラット④)

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)

(14) ヒト疫学調査 (子供への影響) (代謝物 I)

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)

(15) ヒト暴露調査

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（NHANES²¹）結果（代謝物 I：2.5%及びIX：2.5%）に比べ高かった。（参照 2）

（16）胎盤透過性

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）

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	0.280 ± 0.463
子宮筋	0.490 ± 0.509
胎児血液	0.996 ± 0.946
胎盤	0.500 ± 0.395
羊水	0.673 ± 1.16

（17）シクロジエン系農薬の神経作用

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 ³⁶Cl⁻ の流入をヘプタクロルより強く抑制する。（参照 3）

21 National Health and Nutrition Examination Survey

III. 食品健康影響評価

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。

食品安全委員会では、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。

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 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、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 IV が認められた。

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 µg/g)。

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 が認められた。

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。

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 0.0027~1.8 µg/g、脂肪中では 0.017~1.53 µg/g であった。

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、主に神経系 (行動変化、過剰興奮、自律神経系への影響等) 及び肝臓 (肝細胞肥大及び結節性病変等) に認められた。

生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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。

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、毒性の程度もヘプタクロルと同等であることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をヘプタクロル及び代謝物 I とした。

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。

食品安全委員会は、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、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。

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

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 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

動物種	試験	投与量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			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
	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：2 死亡
	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肥大、細胞質顆粒の周辺性化、肝比重量増加	0.15 小葉中心性の肝細胞の肥大、細胞質顆粒の周辺性化、肝比重量増加
マウス	30日間急性毒性試験	(β ² タクロム代謝物 I) 投与 1、5、10、25、50 ppm	0.15 (1 ppm) 小葉中心・中間部位の肝細胞肥大	/	/	雄：0.13 (1 ppm) 雌：0.75 ³⁾ (5 ppm) 肝細胞肥大
	18か月発がん性試験	(β ² タクロム代謝物 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:0.15 ³⁾ (1 ppm) 一般毒性：肝細胞肥大
イヌ	60週間慢性毒性試験	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

動物種	試験	投与量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	無毒用量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	IPCS	EU	EPA
	2年間慢性毒性試験	代謝物 I 投与 0、1、3、5、7、10 ppm	雌雄：0.025 (1 ppm) 肝細胞肥大、ALP 活性 増加	雌雄：0.025 (1 ppm) 肝細胞肥大、ALP 活性 増加	雌雄：0.025 (1 ppm) 肝細胞肥大、ALP 活性 増加等	食品安全委員会
	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	NOAEL：0.025 UF：200 TDI：0.00012	
	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	イヌ 2年間慢性毒性試験 ラット 110週間慢性毒性試験 代謝物 I： 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：無毒用量 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

2)：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。

3)：検体がヘプタクロロール以外の場合に、検体名を記載した。

3)：文献に基づき平均値から求めた検体摂取量 (参照 9)。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
I	2,3-Epoxy-1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindene
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	(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。

<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
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)]
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)
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)			へプタクロル	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 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					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）

ヘプタクロルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成25年6月18日～平成25年7月17日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>良く整理され資料に基づき以下の意見を述べさせていただきます。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TDI 値は妥当な値です。 2. 当該農薬は極めて毒性が強く、神経系への影響が、すなわち神経系コリンエステラーゼ阻害を顕著に示す危険な物質です。 3. 製造・使用禁止措置は妥当です。生物化学兵器にでも使用することになったら大変なことです。当該農薬の管理を徹底すべきです。 	<p>【回答1】</p> <p>1. ～3. について 御意見ありがとうございます。 いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。 なお、本剤は国内での農薬登録は既に失効しており、国内で農薬として使用することはできません。また、国際的にも、「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」において POPs 物質に指定されており、我が国でも「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」において第一種特定化学物質に指定されていることから、製造、輸入、使用等が規制されています。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。