

IPCS  
UNEP//ILO//WHO  
国際化学物質簡潔評価文書  
Concise International Chemical Assessment Document

No.70 Heptachlor(2006)  
ヘプタクロル

世界保健機関 国際化学物質安全性計画



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2008

## 目 次

序 言	
1. 要 約 -----	5
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 -----	9
3. 分析方法 -----	11
4. ヒトおよび環境の暴露源 -----	11
4.1 自然界での発生源	
4.2 人為的発生源と用途	
5. 環境中の移動・分布・変換・蓄積 -----	13
5.1 環境中の移動および分布	
5.2 非生物の変換	
5.3 生物変換と生分解	
5.4 生物蓄積	
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 -----	16
6.1 環境中の濃度	
6.1.1 大気圏	
6.1.2 水 圏	
6.1.2.1 雨 水	
6.1.2.2 飲料水	
6.1.2.3 地表水と河川水	
6.1.2.4 大洋水	
6.1.2.5 下 水	
6.1.3 土壌と底質	
6.1.4 魚類と水生生物	
6.1.5 鳥類とその卵	
6.1.6 両生類と爬虫類	
6.1.7 哺乳類	
6.1.8 食 品	
6.2 ヒトの暴露量	
6.2.1 ヒトの体液・組織中のヘプタクロル・ヘプタクロルエポキシド濃度	
6.2.1.1 職業暴露	
6.2.1.2 一般住民の暴露	
6.2.2 ヒトの推定暴露量	
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 -----	25
8. 実験哺乳類および <i>in vitro</i> 試験系への影響 -----	27

8.1	単回暴露	
8.2	反復暴露	
8.3	長期暴露と発がん性	
8.3.1	腫瘍性影響	
8.3.2	既知発がん物質との処理	
8.3.3	非腫瘍性影響	
8.4	遺伝毒性および関連エンドポイント	
8.5	生殖毒性	
8.5.1	生殖能への影響	
8.5.2	発生毒性	
8.6	神経毒性	
8.7	免疫系への影響	
8.8	毒性発現機序	
9.	ヒトへの影響	40
9.1	職業暴露	
9.1.1	横断研究	
9.1.2	がん死亡率調査	
9.2	一般住民	
9.2.1	乳がん	
9.2.2	生殖毒性	
9.2.3	神経系への影響	
9.2.4	脆弱／高感受性集団	
10.	実験室および自然界の生物への影響	46
10.1	水生環境	
10.2	陸生環境	
11.	影響評価	49
11.1	健康への影響評価	
11.1.1	危険有害性の特定と用量反応の評価	
11.1.2	ヘプタクロル／ヘプタクロルエポキシドの耐容摂取量・濃度の設定基準	
11.1.3	リスクの総合判定例	
11.1.4	健康リスク評価における不確実性	
11.2	環境への影響評価	
11.2.1	水生環境	
11.2.2	陸生環境	
11.2.3	環境影響評価における不確実性	
12.	IOMC 機関によるこれまでの評価	57

参考文献	59
APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS	93
APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENTS	96
APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW	97
APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD	99
APPENDIX 5 — SOME RECENT STUDIES ON ENVIRONMENTAL LEVELS OF HEPTACHLOR AND HEPTACHLOR EPOXIDE	101
APPENDIX 6 — GENETIC AND RELATED EFFECTS OF HEPTACHLOR AND HEPTACHLOR	116
APPENDIX 7 — OUTLINE OF THE SPECIES SENSITIVITY DISTRIBUTION METHOD (DUTCH STATISTICAL EXTRAPOLATION METHOD) USED TO DERIVE GUIDANCE VALUES FOR HEPTACHLOR FOR THE PROTECTION OF AQUATIC SPECIES	118
国際化学物質安全性カード ヘプタクロル(ICSC0743)	126

## 国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

### No.70 Heptachlor

(ヘプタクロル)

#### 序言

<http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html>を参照

#### 1. 要約

ヘプタクロルに関する本CICAD<sup>1</sup>は、ドイツのハノーバーにあるフラウンホーファー毒性・実験医学研究所(Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine)が作成した。これはヘプタクロルに関する環境保健クライテリア文書(IPCS, 1984)の更新版であり、IARC(2001)およびJMPR(1992)報告書からのデータも収載している。これらの報告書作成後に公表された関連文献を確認するため、関連データベースについての網羅的な文献検索が2000年から2004年4月まで行われた。原資料(source document)に関する情報をAppendix 2に記す。本CICADのピアレビューに関する情報をAppendix 3に記す。本CICADは、2004年9月28日～10月1日にベトナムのハノイで開催された最終検討委員会(Final Review Board)で国際評価として検討、承認された。最終検討委員会の会議参加者をAppendix 4に記す。国際化学物質安全性計画が作成したヘプタクロルに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0743) (IPCS, 2003)も本CICADに転載する。

ヘプタクロル(CAS 番号 76-44-8)は塩素化ジシクロペンタジエン(dicyclopentadiene)系殺虫剤であり、環境中での残留性は高く、食物連鎖に蓄積する。1980年代以降多くの国々でその使用が禁止あるいは厳しく制限されてきたが、一部の食品中では汚染物質として依然として検出されている。これは残留性が原因ではあるものの、この農薬が最近まであるいは現在も違法使用されている(あるいは国によっては使用が許可されている)ことを示している。ヘプタクロルは、環境中で残留性の高い数種の有機塩素系農薬の1つである。こうした化合物の体内組織および環境中での合計濃度は、ヘプタクロルやヘプタクロルエポキシド(heptachlor epoxide)(残留性の高いヘプタクロル代謝物)の単独あるいは合計濃度に比べて数倍高い。

---

<sup>1</sup> 本報告書で用いられている略称および略号の一覧表については、Appendix 1 参照のこと。

環境中に放出されたヘプタクロルは、光化学反応生成物のヒドロキシラジカルによる変換など非生物学的プロセスによって変換され、水の存在下(たとえば湿性土壤中)では 1-ヒドロキシクロルデン(1-hydroxychlorde)やヘプタクロルエポキシドといった化合物に変換される。さらに、水系からは蒸発によってある程度除去され、土壌から地下水に溶出する可能性がわずかであるのは土壌吸着係数が高いためである。難分解性であるが、細菌、真菌、植物、動物などによって生物学的に変換され、おもに安定なヘプタクロルエポキシドになる。この脂溶性の塩素化炭化水素の生物濃縮能に関するデータは、ヘプタクロルとその安定なエポキシドが生物蓄積することを示しており、このことは環境試料中に依然として検出されるヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシド量からも明らかである。

ヘプタクロルの主要暴露経路はおそらくは、散布に関係した吸入や皮膚浸透、シロアリ駆除のためヘプタクロル処理した住宅などでのヘプタクロルを含む粉じんへの長期暴露、あるいは農作物や食物連鎖を介した他食品などヘプタクロルで汚染された食品からの間接的な摂取によると考えられる。しかし、ヘプタクロルは工業用クロルダンの 1 成分であるのと同時にクロルダンの代謝物であるため、ヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドを特定することは、一次暴露がヘプタクロル(あるいはヘプタクロルエポキシド)に対するのかを必ずしも明確に表すとは限らない。

最近の調査研究により、ヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドは、環境中の大気、水、土壌、底質といったすべてのコンパートメントに加えて、植物(野菜)、魚類他水生生物、両生類と爬虫類、鳥類とその卵、水生・陸生哺乳類でも見ついている。とくに脂肪組織中に多く見つかり、そこで蓄積する。食物連鎖を上位へ移動する。ヒトの血清中、乳腺組織をはじめとする脂肪組織中、ならびに母乳中に検出される。

ヘプタクロルは、あらゆる暴露経路を介して吸収され、容易に代謝される。主要な糞中代謝物は、ヘプタクロルエポキシド、1-ヒドロキシクロルデン、1-ヒドロキシ-2,3-エポキシクロルデン(1-hydroxy-2,3-epoxychlorde)などである。ヘプタクロルとともにインキュベートした肝マイクロソーム中で、ヘプタクロルエポキシドに代謝されたのは、ラットでは 85.5%であったが、ヒトでは 20.4%に過ぎなかった。ヒト肝マイクロソーム系で確認されたその他の代謝物は、1-ヒドロキシ-2,3-エポキシクロルデン(1-hydroxy-2,3-epoxychlorde)(5%)、1-ヒドロキシクロルデン(4.8%)および 1,2-ジヒドロキシジヒドロクロルデン(1,2-dihydroxydihydrochlorde)(0.1%)であった。ヘプタクロルエポキシドは、ゆっくりと代謝される残留性が非常に高い代謝物である。おもに脂肪組織に蓄えられるが、肝臓、腎臓、筋肉にも蓄えられる。雌は雄に比べて多くのヘプタクロルエポキシドを蓄えるようである。ラットへのヘプタクロル投与中止後、脂肪からの完全な消失には 12 週間

を要した。

ヒトと実験動物で、ヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドが胎盤を通過することがわかった。

ヘプタクロルに対するラットおよびマウスの急性経口 LD<sub>50</sub>は、それぞれ 40~162 mg/kg と 68~90 mg/kg 体重である。動物におけるヘプタクロルの急性毒性では、過剰興奮、振戦、痙攣、麻痺など中枢神経系障害がみられる。急性毒性は、ヘプタクロルよりヘプタクロルエポキシドのほうが強く、他の代謝物でははるかに弱い。

混餌、強制経口、皮下注射によってヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシドを与えた動物で、死亡率のシャープな用量反応曲線がみられる。体重と摂餌量に関して、投与動物と対照動物の間にいちじるしい相違がみられないことが多かった。しかし、顕著な分葉化を伴う肝臓腫大が報告されており、病理組織学的所見は小葉中心性および中間帯肝細胞腫大を明らかにした。

ヘプタクロルを皮下注射したラットの受精試験で、生殖ホルモンレベルの抑制、雌の性周期の乱れ、および交尾行動の遅延を指標とした LOAEL は 5 mg/kg であった。

発生毒性試験では、死亡するまで母体毒性の臨床症状(体重増加量の用量依存性変化)は通常認められなかった[母体毒性の NOAEL = 3 mg/kg 体重/日]。1 件の試験で同腹仔数の減少が認められたが、仔の出生後死亡がもっとも明らかな所見であった[仔の出生前・後生存率に対する NOAEL = 6 mg/kg 体重/日]。催奇形性は観察されなかった。

神経系統とその発達が、シクロジエン系農薬によって影響を受けることを示す証拠が増えている。ヘプタクロルの反復投与が雌ラットに及ぼす影響は、行動変化、過剰興奮、自律神経系作用などである[NOAEL = 2 mg/kg 体重/日]。ラットをヘプタクロル(0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日)に出生前暴露した神経毒性試験では、発育遅滞、GABA 作動性神経伝達の変化、ならびに認知機能をはじめとする神経行動変化が、全投与量で示唆された。

ラットを用いる免疫学的検査によれば、ヘプタクロルへの出生前暴露後に、ヒツジ赤血球への一次応答における IgM および二次応答における IgG が、全投与量(0、0.03、3 mg/kg 体重/日)で抑制されることが指摘された。

数種のマウスとラットに、ヘプタクロル、工業用ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシド、ならびにヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドの混合物を経口投与し、発がん性試

験が行われた。ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシド、工業用ヘプタクロルは、発がん性を雌雄マウスで示したが、ラットでは示さなかった。イニシエーション・プロモーション試験では、*N*-ニトロソジエチルアミンによるイニシエーション後、ヘプタクロルはプロモーター活性を示した。

ヘプタクロルは、*in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験で大部分は陰性反応を示す。ヘプタクロルが *in vitro* でギャップ・ジャンクション細胞間連絡を阻害したことから、非遺伝毒性発がんメカニズムも示唆される。

入手可能な疫学データは、健康への有害影響とヘプタクロル暴露の明らかな関連性を示していない。そのため、耐容摂取量は実験データを基に設定された。ヘプタクロルによるマウスの肝腫瘍は非遺伝毒性メカニズムによって誘発された可能性が高く、非腫瘍性影響が腫瘍誘発用量の 1/20 で観察されたため、非腫瘍性影響(肝臓の組織病理学的影響、神経毒性学的影響、免疫学的影響)が耐容摂取量の算定に用いられた。イヌで観察された肝臓への影響に対する NOAEL は 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、ラットで観察された神経毒性および免疫毒性に対する NOAEL は 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった。イヌの NOAEL に不確実係数 10(種間および種内差に対してそれぞれ)および 2(データベースの不備に対して)を用いると、非腫瘍性影響に対する耐容摂取量 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日が算定される。

食事を介したヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの 1 日摂取量は、ポーランドでは 1 人当たり 0.51~0.58  $\mu\text{g}$ (平均体重を 64 kg と想定すると、おおよそ 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)と推定される。この数値は、耐容摂取量 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の 10 分の 1 である。しかし、汚染河川から獲れる魚類(一部の地域で最近報告された魚体内濃度は 0.1~1  $\text{mg}/\text{kg}$ )、汚染畑から収穫される野菜類(最高 16  $\text{mg}/\text{kg}$ )、あるいは汚染牛乳(一部の地域では  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ $\text{mg}/\text{kg}$  の範囲)など食品がヘプタクロルで汚染されている場合、ヘプタクロルの 1 日摂取量ははるかに高くなり、汚染食物の長期間摂取が健康上のリスクを起す可能性がある。母乳哺育児では、ヒト母乳中で報告されたヘプタクロルエポキシドの最高濃度を例にとり、母乳の 1 日摂取量を 150  $\text{g}/\text{kg}$  体重、平均母乳脂肪含有量を 3.1%と想定すると、平均 1 日摂取量は 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となる。この数値は耐容摂取量 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の 10 倍以上であり、報告濃度が正確であれば懸念される問題である。

さまざまな栄養段階を代表する種々の水生種を用いた急性毒性試験が行われており、ヘプタクロルが魚類と他水生種に毒性を示すことがわかった。しかし、報告された毒性レベルが大きくばらついているのは、おそらくはヘプタクロルの蒸発によって長い間に試験物質の実測濃度が名目濃度から低下したためと考えられる。

淡水環境に対しては、指針値算定のため 23 の毒性値が選ばれた。種感受性分布に基づき、50%の信頼度で 99%の種を保護しうるヘプタクロルの指針値は 10 ng/L と算定された。多くの場所ではヘプタクロルの淡水中濃度は指針値を上回り、地表水で報告された最高測定濃度 62000 ng/L は指針値を 1000 倍以上も上回っている。

海洋環境に対しては、指針値算定のため 18 の毒性値が選ばれた。種感受性分布に基づき、50%の信頼度で 99%の種を保護しうるヘプタクロルの指針値は 5 ng/L と算定された。海水中でのヘプタクロルのきわめて信頼性の高い値はおおよそ 0.15 ng/L で、指針値を超えることはなく、海洋環境に対するリスクは低いと考えられる。

数少ないデータから、ヘプタクロルは陸生脊椎動物に対して中程度の毒性を示すと考えられる。いずれの試験も、定量的リスク判定の根拠となる信頼性を欠くと思われる。ヘプタクロルがシロアリ防除剤として用いられることに留意すべきである。

ラットを用いた試験で、ヘプタクロルは 0.03 mg/kg 体重/日で神経毒性および免疫毒性を示すことが証明されている。世界有数の鳥類繁殖・越冬地であるトルコの Göksu デルタは、Göksu 川によって農業地域の土壌からデルタへと運ばれる有機塩素系農薬によって汚染されている。この地域から、ヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシドが鳥類とその卵中に数 mg/kg 程度で検出されている。そうした濃度のヘプタクロルが鳥集団に及ぼす影響は、現段階ではデータが不足しているため推測の域を出ないが、このような場所では陸生環境に対する潜在的リスクがあるといえる。

## 2. 物質の特定および物理的・化学的性質

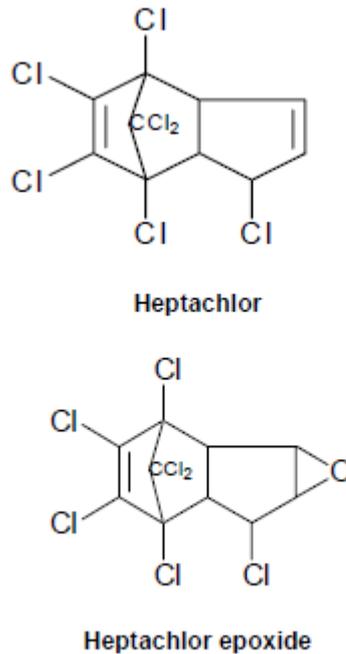
ヘプタクロル(別名 1,4,5,6,7,8,8-ヘプタクロロ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-1*H*-4,7-メタノインデン[1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoindene]、CAS 番号 76-44-8、C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>7</sub>)は、ストックホルム条約によって 2001 年に規制されたいわゆる残留性有機汚染物質(POP)の塩素化ジシクロペンタジエン(dicyclopentadiene)である([http:// www.chem.unep.ch/pops/](http://www.chem.unep.ch/pops/))。純品は室温で白色あるいは薄黄褐色の結晶性固体で、樟脳あるいはヒマラヤスギに似た軽い臭気があり、融点はおおよそ 95~96°C である。しかし、工業製品は軟ろう状で、融点は組成に左右されるがおおよそ 46~74°C である。

工業製品は、ヘプタクロルをおおよそ 72%、ならびに *trans*クロルダン(*trans*-chlordane)(20~22%)や *trans*ノナクロル(*trans*-nonachlor)(4~8%)など関連物質をおおよそ 28%含有する(NCI, 1977)。

**Table 1: Physicochemical properties of heptachlor and its epoxide.**

Property	Value	Reference
<b>Heptachlor</b>		
Relative molecular mass	373.32	
Vapour pressure (kPa)	$3.99 \times 10^{-5}$ at 25 °C	Verschueren (1996)
Log <i>n</i> -octanol/water partition coefficient (log $K_{ow}$ )	6.13 (measured)	MITI (1992)
	6.1 (measured)	Simpson et al. (1995)
Water solubility (g/l)	0.000 10 at 15 °C	Biggar & Riggs (1974)
	0.000 18 at 25 °C	
Henry's law constant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	29.75	Thomas (1990)
Henry's law constant (dimensionless)	$1.2 \times 10^{-2}$ at 25 °C	Altschuh et al. (1999)
Conversion factors at 20 °C	1 mg/m <sup>3</sup> = 0.0644 ppm	
	1 ppm = 15.5 mg/m <sup>3</sup>	
<b>Heptachlor epoxide</b>		
Relative molecular mass	389.32	
Vapour pressure (kPa)	$3.46 \times 10^{-7}$ at 20 °C	Verschueren (1996)
Log <i>n</i> -octanol/water partition coefficient (log $K_{ow}$ )	5.1 (calculated)	Meador et al. (1997)
Water solubility (g/l)	0.000 11 at 15 °C	Biggar & Riggs (1974)
	0.000 20 at 25 °C	
Henry's law constant (dimensionless)	$8.6 \times 10^{-4}$ at 25 °C	Altschuh et al. (1999)

ヘプタクロルとその安定でかつ難分解性の変換生成物であるヘプタクロルエポキシド (heptachlor epoxide)(2,3-エポキシ-1,4,5,6,7,8,8-ヘプタクロロ-2,3,3a,4,7,7a-ヘキサヒドロ-4,7-エンドメタノインデン [2,3-epoxy-1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-endomethanoindane]、CAS 番号 1024-57-3、C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>7</sub>O)の環境に関連した生理化学的性質を Table 1 にまとめた。その他の物理化学的性質は、国際化学物質安全性カード(ICSC 0743)に転載する。分子構造を Figure 1 に示す。



**Fig. 1: Structure of heptachlor and heptachlor epoxide.**

### 3. 分析方法

ヘプタクロルとそのエポキシドを各種マトリクス中で検出・定量する分析方法を、下記に数種示す。国際がん研究機関(IARC)に詳細な情報の記述がある(2001)。

動物組織や底質など固形物中のヘプタクロルおよびそのエポキシドの残留量は、通常は適切なクリーンアップや抽出を実施後、さまざまな検出法を用いたガスクロマトグラフィー(GC)によって測定する。たとえば、Lu および Wang(2002)はすりつぶしたニジマス組織をソックスレー(S Soxhlet)抽出後、カラム精製と電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー(GC/ECD)を用いた。Diop ら(1999)は、溶媒抽出後に植物試料にはカラム精製と電子捕獲型検出器付き高分解能ガスクロマトグラフィー(HRGC/ECD)を用い、凍結乾燥した底質はソックスレー抽出後に GC/ECD およびカラム精製により分析した(González-Farias et al., 2002)。大気中のヘプタクロルの分析は、有機塩素系殺虫剤を固体マトリクスに収着させた後、高分解能ガスクロマトグラフ質量分析(HRGC/MS)施行前に加熱・溶媒脱着を行う(e.g. Buser & Müller, 1993)。

### 4. ヒトおよび環境の暴露源

#### 4.1 自然界での発生源

ヘプタクロルの自然発生源はわかっていない。しかし、そのエポキシドは工業的に生産されるのではなく、ヘプタクロルが環境中で生物学的あるいは非生物学的に変換されて生じるのである。

#### 4.2 人為的発生源と用途

2001年のストックホルム条約は、ヘプタクロルをいわゆる残留性有機汚染物質(POP)と認め、その使用を制限あるいは禁止した(<http://www.chem.unep.ch/pops/>)。

ヘプタクロルは農薬であり、その工業製品は構造的に関係のある化合物を含有している(§2参照)。ヘプタクロルは、農薬として使われる工業用クロルダンの1成分としても発生する(IARC, 2001)。クロルダンは4つの主成分—ヘプタクロル(22%)、1,2-ジクロロクロルダン(1,2-dichlorochlordane)(13.2%)、*trans*-クロルダン(*trans*-chlordane)(27.5%)、*cis*-クロルダン(*cis*-chlordane)(11.9%)と、7つの少量成分からなる(Tsushimoto et al., 1983)。Schmittら(1999)は、クロルダン中のヘプタクロル含有率を $\leq 10\%$ と報告している。

ヘプタクロルの主要な用途は、農業従事者による種子穀物や農作物に寄生するシロアリ・アリ・土壌昆虫の駆除、ならびに害虫駆除業者や住宅保有者による木造構造物に寄生するシロアリの駆除である。1970年代初期、米国におけるヘプタクロルの農業用消費量は年間約550トンであった(Fendick et al., 1990)。しかし、この殺虫剤の大部分の用途は、1980年代初期に多くの国々で禁止、あるいは少なくとも厳しく制限された。1987年以降米国で唯一許可されているヘプタクロル製品の商業利用は、電力変圧器ならびに地下に設置されたケーブルテレビと電話のケーブルボックスのハリアリ駆除に対してである(ATSDR, 1993)。しかし、その後も農薬のヘプタクロルおよびクロルダンは、輸出用に生産されていた。1997年、Velsicol社は米国での生産を中止した。米国税関のデータによると、少なくとも2028トンの工業用クロルダン(ヘプタクロルを約446トン含む)および2584トンのヘプタクロルが、1991~1994年に米国から輸出された(すなわち年間約760トン)が、これらの数字は実際の数字より大幅に少ないと考えられている(PANNA, 1997)。韓国では、1961年からヘプタクロル使用終了の1980年まで、約560トンが輸入され農業用に使用された(Kim & Smith, 2001)。Bouwman(2003)によると、南アフリカ共和国はいぜんとしてヘプタクロルを年間180~270トン輸入しているが、おそらくは輸入登録を段階的に停止するつもりであろうと考えられる。しかし、ヘプタクロルを含有するクロルダンの使

用は、建物をシロアリから守るために依然として許可されている。他の多くの諸国におけるように、使われなくなった農薬のストックがさまざまな理由で蓄積されており、その処分が世界的な問題となっている(FAO, 1999)。

国連環境計画(UNEP)が実施した残留性有機汚染物質の発生源調査によると、61カ国の回答に基づく世界のヘプタクロル輸入量は、1993年に389トン、1994年に435トンで、南米およびオセアニアが最大消費国である(UNEP, 1996)。制限されたものの使用が続いていると思われるこれらの国々では、その用途は種子処理、建築物のシロアリ駆除、木材処理に限られている。種子処理や植付け前の農業利用にヘプタクロル使用を再開した熱帯・亜熱帯諸国での使用は、可食部分を地上に形成し、とくに生育期が長く、摂食する前に加工処理される作物のみに限定されている(FAO/UNEP, 1996; IARC, 2001)。

温暖な地域の建物には、農薬添加の資材が使用されている可能性がある。したがって、建物の倒壊や解体は、局地的な環境汚染を引き起こしかねない(Offenberg et al., 2004)。

ヘプタクロルは合板用接着剤の成分としても用いられてきた。たとえばフィンランドの2製品はヘプタクロルを17~25%、クロルダンを6~9%含有している(Mussalo-Rauhamaa et al., 1991)。

複数の最近のモニタリング調査で、最近ヘプタクロルが使用されたことを示す証拠が明らかになった(§6 および Appendix 5 参照)。

## 5. 環境中の移動・分布・変換・蓄積

### 5.1 環境中の移動および分布

ヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドは、長距離移動し、湿性・乾性沈着によって大気から除去されやすい。カナダのノースウェストテリトリーズ(Northwest Territories)で1985~1986年に採取された雪塊21試料中20試料で、ヘプタクロルエポキシドが平均濃度0.18 ng/Lで検出された。カナダ北極圏の積雪中でのヘプタクロルの発生源は確認されていない(Gregor & Gummer, 1989)。

ヘプタクロルの環境中の移動および分布は、Appendix 5の表記載データに反映されており、局地的発生源が存在しない世界中の至る所で各種マトリクスの試料中(北極圏の哺乳類の組織中など、Table A5-9)に検出されている。

ヘプタクロルの主要な環境標的コンパートメントは土壌と底質(それぞれ約 43%と 55%)、ならびに程度は低い水中(約 2%、フガシティモデルレベル III による計算、EPI suite 3.10 を用いる)である。実験的に測定した水への溶解度は 25°C で 180 µg/L であるため、大気からの湿性沈着(雲や雨に溶解)による除去が予想されるのはヘプタクロルのごくわずかに過ぎない。Thomas(1990)によると、実測ヘンリー一定数 29.75 Pa·m<sup>3</sup>/mol はヘプタクロルの水相からの揮発性が中程度であることを示している。

一般に、農業排水が農薬を元の使用現場から遠くに移動させる役割を担う(González-Farias et al., 2002)。

環境条件のもとで、おおよそ 16000 という  $K_{oc}$  (Johnson, 1991) が土壌中の低い移動性を示すように、ヘプタクロルは土壌から洗い流されにくい。このことが、低い水溶性と相まって、地下水への溶出の可能性を制限すると考えられる。したがって、ヘプタクロルは非溶出型の農薬とみなされている(Johnson, 1991)。しかし、基本的には、長い滞留時間にもかかわらず、ヘプタクロルとその安定な代謝物ヘプタクロルエポキシドはかなり移動し、地下水に潜在的なリスクをもたらすと考えられる。

## 5.2 非生物の変換

ヘプタクロルの土壌残留性は中程度で、土壌中でおもにそのエポキシドに変換される。著しい光分解、酸化、気化を受けると考えられる(ATSDR, 1993)。

散布によって土壌表層部に放出されたヘプタクロルは表層部から気化するが、土壌に取り込まれたヘプタクロルの気化は緩慢である(Fendick et al., 1990)。水および湿性土壌中では、ヘプタクロルが水と反応して 1-ヒドロキシクロルデン(1-hydroxychlorde) (Bowman et al., 1965)と少量のヘプタクロルエポキシド(Miles et al., 1969)が生じる。Chapman と Cole (1982)は、滅菌リン酸緩衝液-エタノール(99 : 1)に溶解したヘプタクロルの半減期を、0.77 (pH 4.5)、0.62 (pH 5)、0.62 (pH 6)、0.64 (pH 7)、0.43 (pH 8)週間と報告したが、Johnson (1991)は半減期を 180 日と報告している。

ヒドロキシラジカル濃度  $1.5 \times 10^6$  mol/cm<sup>3</sup> と 1 日 12 時間を想定すると、大気中でのヒドロキシラジカルによる間接的な光化学的変換の半減期(USEPA プログラム AOPWIN v. 1.9 を適用)は、ヘプタクロルが約 2.1 時間、大気中で安定なエポキシドが約 24 時間と計算される。さらに、ヘプタクロルは光の存在下では安定しているようである(Fendick et al., 1990)が、Mansour と Parlar(1978)は光転移によってヘプタクロルとそのエポキシドが光

異性化反応生成物になることを報告している。紫外線照射時に分子内環化付加反応によってヘプタクロルから誘導されるケージド光異性体(Buser & Müller, 1993)は、ヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドよりさらに毒性が強く残留性が高いことが知られている(Zhu et al., 1995)。Podowski ら(1979)の報告によると、ヘプタクロルは弱い(長波)紫外線光に曝されることによって光異性体に変換される。この光分解は太陽光や紫外線光の存在下では、植物葉上でも起こる可能性がある。ヘプタクロルは光分解するとラットに対する毒性が約 20 倍強くなる。

### 5.3 生物変換と生分解

OECD ガイドライン 301C に準じて実施した好気性生分解試験で、ヘプタクロルは難分解性であった(理論的酸素消費量に対する酸素消費量から算出した分解度は 0%、インキュベーション 28 日間) (MITI, 1992)。過去の研究で、Leigh(1969)は非生物的除去と生物的除去(BOD<sub>5</sub>として)の間に有意差がないことを明らかにした。しかしながら、望ましい好気性分解(すなわち無機化)はさほど起こらず、ヘプタクロルエポキシドなど変換生成物への単純かつ迅速な生物変換が、典型的な土壌微生物(Miles et al., 1969; Bourquin et al., 1972; Beeman & Matsumura, 1981)、土壌菌類(Miles et al., 1969; Iyengar & Rao, 1973)、白色腐朽菌(*Phanerochaete chrysosporium*)のような高等菌(Kennedy et al., 1990; Arisoy, 1998)、土壌微生物の混合培養系(Miles et al., 1971; Bourquin et al., 1972)、植物(キャベツとコムギ、Weisgerber et al., 1972)、オオミジンコ(*Daphnia magna*)(Feroz et al., 1990)やキンギョ(*Carassius auratus*)(Feroz & Khan, 1979)といった動物で起こることが報告された。嫌氣的条件下では、ヘプタクロルもエポキシドもわずかな変換を示しただけであった(Hill & McCarty, 1967)。Johnson (1991)は、ヘプタクロルの生物変換半減期は好気的には 2000 日、嫌氣的には 39 日と述べている。興味深いことに、大気試料中にヘプタクロルエポキシドが存在するのは、土壌微生物活性によってヘプタクロルから生成されたこの安定な代謝物が土壌から放出されたためであり、ヘプタクロルの大気中での光酸化によるのではない(Bidleman et al., 1998a,b)。

### 5.4 生物蓄積

実験で求めた生物濃縮係数(OECD ガイドライン 305C に対応して測定)が 2000~17000 の範囲にある(MITI, 1992)ことは、生物蓄積性が高いことを強く示唆している。それにもかかわらず、水生環境中での生物濃縮性がわずかであるのは、水中ではヘプタクロルはヒドロキシクロルデンに急速に変換し、底質および粒子状物質に吸着することによる。しかし、ヘプタクロルエポキシドは、水中ではより安定であるため高度に生物濃縮し(Lu & Wang, 2002)、水中濃度 1.5 µg/L のヘプタクロルエポキシドに 20 日間暴露したニジマス

の実測濃度は約 5000 µg/kg (湿重量ベース)であった。

log  $K_{ow}$  がヘプタクロルで 6.1、ヘプタクロルエポキシドで 5.1 であることは、生物蓄積性および生物濃縮性が高いことを示唆している。ヘプタクロルが食物連鎖に入り最終的に市販の牛乳中でヘプタクロルエポキシドになることが、米国ハワイのパイナップル農園でアリ駆除への適用に関する調査報告によって例証されている(Baker et al., 1991)。本事例では、この農園のパイナップルの葉が刻まれて乳牛に与えられた後、代謝的に生じたエポキシドが牛乳中に排出された。

## 6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

### 6.1 環境中の濃度

ヘプタクロルなど有機塩素系農薬は、その化学安定性、低水溶性、高親油性のため、食物連鎖に従って濃縮され、上位の栄養段階では高濃度に達する。有機塩素系農薬は、日々の食事からヒトの体内に到達し、脂肪組織中に沈着し蓄積する。

最近の複数のモニタリング研究において、ヘプタクロルが最近使用されたことを示す証拠が見つかっている。たとえば、アフリカおよび米国における大気中のヘプタクロルレベルの上昇(Jantunen et al., 2000; Karlsson et al., 2000a)、汚染河川中でのヘプタクロルの存在(e.g. Ayas et al., 1997)、野菜中に認められるいくつかの高残留値(Bakore et al., 2002)などである。さらにまた、ヘプタクロルやそのエポキシドは底質および土壌微生物相に依然として存在し、植物や農作物によって生物学的に利用され(CU, 1999; Miglioranza et al., 2003)、食物連鎖が上位になるほどさらに生物濃縮される。Osibanjo (2003)は広範なデータ収集によって、ナイジェリアの環境(水、土壌、底質など)および食物連鎖(野菜、肉類、飲料水)中でヘプタクロルの存在を明らかにした。

ヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの環境中濃度に関する最近の調査データを、Appendix 5 の Table A5-1~Table A5-14 に示す。

#### 6.1.1 大気圏

Table A5-1 は、大気および室内空気中のヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドの濃度についての、最近の調査結果の概要を示す。外気濃度は一般に数 pg/m<sup>3</sup>程度である。より高い値は、かつて農薬として使用されたヘプタクロルが土壌から依然として放出されてい

る農業地域で認められる。たとえば Meijer et al. (2003)は、ダイズ畑の土壌の直上 3 cm で 550 pg/m<sup>3</sup>、150 cm で 25 pg/m<sup>3</sup>のヘプタクロルエポキシドを検出した。

シロアリ駆除にヘプタクロルが使用された住宅で、室内濃度が ng/m<sup>3</sup>程度で測定されている。たとえば、Anderson と Hites(1989)の報告によると、ヘプタクロル濃度は地下レベルでおおよそ 4~110 ng/m<sup>3</sup>、1階レベルでおおよそ 3~66 ng/m<sup>3</sup>であった。Leone ら (2000)による最近の報告では、米国のトウモロコシ地帯の家庭では、ヘプタクロル濃度は不検出~79 ng/m<sup>3</sup>であった。

### 6.1.2 水 圏

ヘプタクロルはその使用や散布に起因して、おもに漂流飛散(ドリフト)や表面流出によって水圏に入ると考えられる。しかし、ある程度は水相から気化し、水の存在下で変換される(たとえば、ヒドロキシクロルデンを生じる)。したがって、ヘプタクロルの濃度は水圏中では低下すると考えられる。

Table A5-2 に、ヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの水試料中濃度に関する最近の調査結果の概要を示す。

#### 6.1.2.1 雨水

ヘプタクロルは、ヨーロッパではこの数年間使用が禁止されているが、雨水中に依然として存在しているとの報告がある。ヘプタクロルエポキシドがポーランド(グダニスク地方の 10 ヶ所の試料採取地点)の雨水(湿性・乾性降下物)中に平均濃度 0.09~0.58 ng/L で検出された(Gryniewicz et al., 2001)。追跡調査(Polkowska et al., 2002)は、都市部(ポーランドのグダニスク)で採取した屋根流出水中にヘプタクロルエポキシドが最高 1.49 ng/L までの濃度で存在することを明らかにした。オランダでは、典型的な農業地域(温室園芸が盛んな地域と球根生産が盛んな地域)で採取した雨水中に、ヘプタクロルもそのエポキシドともにそれぞれ最高濃度 3 ng/L(ヘプタクロル)と 7 ng/L(ヘプタクロルエポキシド)で検出されたが、ヘプタクロルのみ(最高濃度 3 ng/L)が(農業が盛んでない)バックグラウンド地域で検出されている(Hamers et al., 2003)。同様の調査結果が van Maanen ら(2001)によって認められた。

#### 6.1.2.2 飲料水

米国カリフォルニア州の 21 郡における集中監視プログラムにおいて、332 ヶ所の井戸

からはヘプタクロルの、335カ所の井戸からはヘプタクロルエポキシドの調査のため試料が採取されたが、いずれの物質も検出されなかった(CEPA, 2000)。しかし、全州的な調査(1985年12月～1986年2月)では、カンザス州100カ所の井戸のうち1%で、ヘプタクロルが約0.025 µg/lの平均濃度で検出された(Steichen et al., 1988)。ニューヨーク市では、1989年～1993年に、公共水処理施設の流入水および処理水中で、ヘプタクロルがそれぞれ0.021～0.35 µg/Lおよび0.02～0.45 µg/Lの濃度で検出された(Stubin et al., 1996)。

### 6.1.2.3 地表水と河川水

ヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシド濃度は大きくばらついており、たとえば、アフリカ南部のマラウイ湖の地表水中では数pg/L程度と低いが、トルコのGöksuデルタ周辺水域でのヘプタクロルエポキシドの平均濃度は19000 ng/L(Ayas et al., 1997)、エジプト・アラブ共和国のEl-Haram Gizaの運河や放水路の水試料でのヘプタクロルエポキシドの最高濃度は27800 ng/L(El-Kabbany et al., 2000)である。Göksuデルタは世界有数の鳥類繁殖・越冬地であるため、Göksu川によってデルタへと運ばれた農業地域土壌からの有機塩素系農薬による環境汚染が懸念されている(González-Farias et al., 2002)。

### 6.1.2.4 大洋水

Jantunen と Bidleman(1998)は、安定なヘプタクロルエポキシドが西北極海の海水試料中で平均濃度14.8 pg/Lで存在することを報告した。しかし、北極海水中でのその発生源は知られていない。ベーリング海とチュクチ海の水試料には、ヘプタクロルエポキシドが223 pg/Lまでの濃度で含まれていた(Yao et al., 2002)。ジョホール海峡(シンガポール/マレーシア)の海水面の試料には、ヘプタクロルが233 ng/Lまでの濃度で含まれていた(Basheer et al., 2002)。

### 6.1.2.5 下水

北方ギリシャのテッサロニキの公共下水処理場で、ヘプタクロルエポキシドが未処理下水(82～1100 ng/L、中央値200 ng/L)および二次沈殿処理水(6～120 ng/L、中央値13 ng/L)の全試料中で検出された(Katsoyiannis & Samara, 2004)。

## 6.1.3 土壌と底質

底質に関する複数の調査は、ヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシド濃度が数µg/kg(ng/g)程度であることを示している(Table A5-3 参照)。González-Farias ら(2002)は、

農業用の単排水路でヘプタクロルを高濃度(ヘプタクロル 49 ng/g 乾重量、ヘプタクロルエポキシド 65 ng/g 乾重量)で検出したが、公式には農薬は使用されていなかった。他の調査では、はるかに高い濃度が認められた。たとえば、Göksu デルタでヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドのそれぞれの中央値 1377 ng/g および 244 ng/g が実測された(Ayas et al., 1997)。注目すべきは、これらすべての調査で、ヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドの 10 倍以上の高い濃度で他の有機塩素系農薬が、ならびに他の汚染物質も認められることである。Zhang ら(2003)の調査(Table A5-3 と Table A5-4)で、ヘプタクロルが底質に蓄積し、底質から底質間隙水へ溶出し、その後拡散などのプロセスによって地表水に移動することがわかった。

土壌試料中でのヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドの最近の実測値を Table A5-4 に示す。Kim と Smith (2001)は、韓国で分析された表土試料(主として稲作農業と野菜栽培)の土壌中濃度を、ヘプタクロルは最高で 2.8 ng/g まで、ヘプタクロルエポキシドは最高で 48 ng/g までと報告した。アルゼンチンでは、農地土壌中だけではなく、直接散布していないが風で運ばれたと考えられるヘプタクロルが高地の自然土壌の表層土でも検出されている。こうしたヘプタクロルはやがて土壌中で代謝され、ヘプタクロルエポキシドになる。ヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシドの大半は土壌表土で見つかっており、下層にまで大量に浸透してはない(Miglioranza et al., 2003)。Göksu デルタの土壌調査では、ヘプタクロル濃度は農業地域の最大値 9616 ng/g(平均値 4777 ng/g)から、砂丘の平均値 32 ng/g まで及んだ(Ayas et al., 1997)。

#### 6.1.4 魚類と水生生物

Table A5-5 と A5-6 に、魚類および他水生生物体内それぞれのヘプタクロル・ヘプタクロルエポキシド濃度の調査概要を示す。

複数地域の魚類で認められたヘプタクロル濃度は、1 ng/g 湿重量未満もしくは数 ng/g 脂質程度であった。はるかに高い値(100~1000 ng/g)がベンガル湾沿いのバングラデシュのガンジス河口、ならびにトルコの Göksu デルタから報告された(詳細は Table A5-5 参照)。

甲殻類、二枚貝、ウエルク(大型の海洋性の貝)体内のヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシド濃度は、白海では 1 ng/g 脂質以下(Muir et al., 2003)、グダニスク湾では 1 ng/g 脂質を少し上回る(Falandysz et al., 2001)、あるいは太平洋(沿岸)およびカリブ海沿岸では 1 ng/g 乾重量(Castillo et al., 1997)であった。より高い数値が、ニコヤ湾河口部(Castillo et al., 1997)、米国マサチューセツ州ニューベッドフォード港(Hofelt & Shea, 1997)、カラチ沿岸地域(Munshi et al., 2001)、およびオーストラリア(Connell et al., 2002)で報告されて

いる。動物性プランクトン中濃度は、白海で 0.02~0.55 ng/g 脂質重量であった(Muir et al., 2003)。

### 6.1.5 鳥類とその卵

1991年10月~1993年10月、水鳥の飛来地として世界有数の湿地帯である Tasucu の Göksu デルタにおいて、オオバン(*Fulica atra*)、マガモ(*Anas platyrhynchos*)、コサギ(*Egretta garzetta*)などの水鳥で、有機塩素系農薬(ヘプタクロルを含む)の残留実態調査が実施された(Table A5-7 参照) (Ayas et al., 1997)。調査結果によると、周辺地域と生物が 13 種の有機塩素系農薬に汚染されていた。ヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドは一般に脂肪組織(マガモ体内の平均ヘプタクロルエポキシド濃度は 2744 ng/g)および水鳥の卵(コサギの卵中平均ヘプタクロル濃度は 980 ng/g)に蓄積していた。ちなみに、ヘプタクロルエポキシドが、北米オンタリオ湖のオオカモメ(*Larus marinus*)卵中に 90~140 ng/g 湿重量(Weseloh et al., 2002)、太平洋上のミッドウェイ環礁からのクロアシアホウドリ(*Phoebastria nigripes*)の卵プールに 3.4 ng/g 湿重量((Muir et al., 2002)、米国ミシシッピ一川上流のオオアオサギ(*Ardea herodias*)卵中に 10 コロニーの平均値として 20~100 ng/g 湿重量(Custer et al., 1997a)、スペイン北東部 La Segarra のノスリ(*Buteo buteo*)卵中に 1~233 ng/g 湿重量で検出された(Manosa et al., 2003)。

### 6.1.6 両生類と爬虫類

Table A5-8 に、両生類および爬虫類体内中のヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシド濃度をまとめた。

コスタリカの熱帯環境保全地区で行われた調査で、両生類体内中でヘプタクロルの存在が明らかになった。メキシコの特大のヒョウガエル(*Rana forreri*)では、最高平均濃度 32 ng/g 湿重量が観察された。アカスジヤマガメ(*Rhinoclemmys pulcherrima*)の最高平均濃度は 17 ng/g 湿重量であった(Klemens et al., 2003)。

### 6.1.7 哺乳類

哺乳類体内中のヘプタクロル濃度を Table A5-9 に示す。1990~1996年に米国マサチューセッツ州で座礁した北西太平洋のパイロトクジラ(*Globicephala melas*)では、平均濃度はヘプタクロル 39 ng/g 脂質重量、ヘプタクロルエポキシド 56 ng/g 脂質重量であった(Weisbrod et al., 2000a)。春先には暖かい水温とプランクトンブルームを追って南の海域からカナダの Fundy 湾へと移動し、冬季には南に戻るセミクジラ(*Eubalaena glacialis*)

では、さらに高い濃度(冬季の最高濃度 1287 ng/g 脂質重量)が検出された。冬季採取の生検試料は夏季採取のものに比べて、低い脂質濃度を示した(Weisbrod et al., 2000b)。

複数の最近の調査で、北極のオットセイの脂身やシロクマの脂肪でヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシドの濃度が実測された(Table A5-9 参照)。若干の例外はあるものの、平均濃度はオットセイで最高 50 ng/g 脂質重量まで、シロクマで最高 475 ng/g 脂質重量までであった。

### 6.1.8 食品

Table A5-10 は、食品中のヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシド濃度の調査概要を示す。

セネガルのダカールにおけるさまざまなマーケットで集めた果物および野菜中で、ヘプタクロルが 9 µg/kg(マンダリン)から最高 42 µg/kg(トマト)の濃度で見つかった(Diop et al., 1999)。同様に、同著者らが調べた薬用植物には、2.25 µg/kg から最高 17 µg/kg の濃度でヘプタクロルが含まれていた。しかし、東南アジアで栄養補助食品として用いられる種々のハーブ製剤では、ヘプタクロルおよびそのエポキシドは検出されなかった(検出限界 0.03 ng/g; Hwang & Lee, 2000)。Nakamura ら(1994)は、コメ、キャベツ、キュウリなど日本の農産物各種で、ヘプタクロルあるいはそのエポキシドを検出しなかった(検出限界 1 ng/g)。

インドのラジャスタン州ジャイプール市でシーズンの終わりに野菜を分析し、ヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドを合計した結果、トマトで約 15.9 mg/kg まで、キャベツで 16、オクラで 9.3、ホウレンソウで 9.4、カリフラワーで 1.5 mg/kg と、はるかに高濃度で含まれていた(Bakore et al., 2002)。1993~1996 年にジャイプール市で採取した牛乳および水牛乳双方にも、ヘプタクロルとそのエポキシドが数 mg/L の量で含まれていることがわかった(John et al., 2001)。さらに、ジャイプール市の乳がん患者および対照の血液中でも、非常に高濃度のヘプタクロルが認められた(Mathur et al., 2002)。野菜、牛乳、ヒト試料中でのこれらのきわめて高い値が正確である(有機農薬による極度の汚染を意味する)のか、あるいは測定や計算誤差によるのかは定かではない。

市販の牛乳中にヘプタクロルエポキシドが含まれていたとの報告は、乳牛にパイナップルの葉を刻んで与えた後、代謝的に生じたエポキシドが牛乳中に排出されたことによる(Baker et al., 1991)。ヘプタクロルエポキシドの濃度は、0.12 µg/g 脂肪(1980 年 10 月~1981 年 4 月)、1.20~5.00 µg/g(1981 年 4 月~1982 年 4 月)、<0.30 µg/g(1982 年 4 月~

12月)であった(Le Marchand et al., 1986)。

ヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドは、中国における市販牛乳の試料では検出されなかった(検出限界 0.002 µg/g; Zhong et al., 2003)。

ナイジェリアおよびイタリアの乳児食中に、ヘプタクロルがそれぞれ 0.09(不検出～0.87) ng/g および 9.80(不検出～72) ng/g の濃度で含まれていたとの報告がある(Osibanjo, 2003)。

## 6.2 ヒトの暴露量

### 6.2.1 ヒトの体液・組織中のヘプタクロル・ヘプタクロルエポキシド濃度

#### 6.2.1.1 職業暴露

フィンランドでは、おおよそ 200 人のベニヤ合板作業員が、ヘプタクロル含有のサイズ剤を用いる作業、あるいは加圧熱処理のためのベニヤ合板の積み重ね作業を通じて、ヘプタクロルに暴露していると報告されている。ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシド、他のクロルダン化合物の残留レベルが、ベニヤ合板作業員 74 人と対照 52 人の血清中で測定された。ヘプタクロルエポキシド濃度は、作業員では検出限界以下の 0.1～19.2 ng/g 血清 (1 ng/g=0.98 µg/l) で、平均および標準偏差はそれぞれ 3.2 および 3.9 ng/g であった。対照では検出限界以下～1.2 ng/g 血清であった。暴露時間(ヘプタクロル含有のサイズ剤を用いた作業年数)は、2 社の従業員の血清試料中で実測されたヘプタクロルエポキシドの残留レベルと相関していた( $P=0.03$ ) (Mussalo-Rauhamaa et al., 1991)。

#### 6.2.1.2 一般住民の暴露

ヘプタクロルなどの農薬を含む食品を摂取することは、これらの物質がヒト組織中に蓄積する原因となる。最近の調査に基づいた、さまざまなヒトの組織および体液中のヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシド濃度を Appendix 5 に示す。血清および血液試料中濃度は Table A5-11、ヒト母乳中濃度は Table A5-12、脂肪組織中濃度は Table A5-13、乳腺脂肪組織中濃度は Table A5-14 に示す。

ヘプタクロルおよびその代謝物への乳児のもっとも重要な暴露源は、牛乳に比べてこれらをはるかに高濃度で含む母乳であろうと考えられる。1970 年代に実施された大規模な国際的な調査で、ヒトの母乳中に含まれるヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの平

均濃度は 2~720 ng/g 脂肪であることがわかった(IPCS, 1984)。数カ国の女性の母乳中で検出されたヘプタクロル濃度を Table A5-12 に示した。ヘプタクロルが全試料で検出されたわけではないが、大部分の調査では少なくともいくつかの試料で検出されており、この有機塩素系化合物が普遍的な汚染物質であることを示している。最近の報告による平均濃度は、乳脂肪ベースで 100 ng/g よりはるかに低いが、一部の国では著しく高い値が報告されている。たとえば、ヨルダンではヘプタクロルエポキシドの平均濃度は 600 ng/g 乳脂肪であり(Alawi & Khalil 2002)、タイではヘプタクロルエポキシドの濃度は 360 ng/g 乳脂肪(Stuetz et al., 2001)である。

オーストラリアのビクトリア州で行われた母乳調査では、母乳中ヘプタクロルエポキシド濃度とシロアリ駆除剤としてのヘプタクロル使用との間に相関が認められた(Sim et al., 1998)。

米国ハワイ州オアフ島において、コナカイガラムシ蔓延の原因であるアリを駆除するためパイナップルの木にかつて散布されたヘプタクロルが葉上に残留し、この葉が刻まれて乳牛に与えられた。ヘプタクロルに汚染された“green chop”が、1981~1982 年にかけて 15 ヶ月間にわたってオアフ島の市販用牛乳を 1.2 µg/g 脂肪といった高濃度で汚染することとなった(Baker et al., 1991; Allen et al., 1997)。地元の乳製品や肉類を摂取した授乳中の女性では、ヘプタクロルエポキシドの平均値は 123 ng/g 脂肪で、最高濃度は >250 ng/g 脂肪であった(Baker et al., 1991)。ヘプタクロルは通常は、母乳中に認められる有機塩素系農薬の 1 つに過ぎないのである。

1960~19670 年代のデータをまとめてみると、一般住民の脂肪組織中ではヘプタクロルエポキシドの平均濃度は 10~460 ng/g 脂肪であることがわかった(IARC, 1991; Kutz et al., 1991)。最近のデータも依然としてこの範囲内に収まる。しかし、ヨルダンからは 1000 ng/g 脂肪を上回る数値が 1 件報告されている(Alawi et al., 1999; Table A5-13 参照)。

## 6.2.2 ヒトの推定暴露量

ヘプタクロルの主要暴露経路は、おそらくは散布に関係した吸入や皮膚浸透、シロアリ駆除のためヘプタクロル処理した住宅などでのヘプタクロルを含む粉じんへの長期暴露、あるいは農作物や食物連鎖を介した他食品などヘプタクロル汚染食品からの間接的な摂取によると考えられる。

シロアリ駆除のため住宅の地下でヘプタクロルを使用したさいの、散布者および居住者の暴露量調査で、散布者では皮膚経路による手、前腕、下肢でそれぞれ 71.3、29.3、17.1

μg/部位/時、呼吸器経路による呼吸域で33.4(範囲2~176) μg/m<sup>3</sup>であることがわかった。居住者では、シロアリ駆除処理中の大気中でのヘプタクロル暴露量は最大で5 μg/m<sup>3</sup>であり、24時間後には2.86 μg/m<sup>3</sup>に低下した(Kamble et al., 1992)。

一般住民がヘプタクロルに暴露するもっとも可能性が高い経路は食品摂取である。これは、ヘプタクロルが脂質相に生物濃縮することによる。とくに、脂肪含有量の高い牛乳、魚類、肉類などの食品、ならびに農薬によって直接汚染された野菜は、ヘプタクロルを高濃度に含む可能性が高い。

食事から推定したヘプタクロルエポキシド摂取量は、1960年代および1970年代の米国ではおおよそ0.3~2 μg/日であった(Duggan & Corneliussen, 1972; Peirano, 1980; IPCS, 1984)。米国の食品医薬品局(FDA)の全食事調査(1986~1998年)の分析によると、ヘプタクロルの平均1日摂取量は全年齢/性別群(6~11ヵ月、2歳、14~16歳の女性、14~16歳の男性、25~30歳の女性、25~30歳の男性、60~65歳の女性、60~65歳の男性)で<0.0001 μg/kg体重/日であった(Gunderson, 1995)。1982年4月~1984年4月に実施された全食事調査に基づく、ヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの推定1日摂取量は、25~30歳の男性でそれぞれ0.007 μg および0.184 μgであった(Gunderson, 1988)。

1990~1991年にスペインのバスク人で調べたヘプタクロルエポキシドの推定摂取量は、平均で<0.1 μg/日であった(Urieta et al., 1996)。

Kannanら(1997)は数ヵ国において、ヘプタクロルおよびそのエポキシドの平均1日摂取量(1人当たり μg)を入手データに基づいて以下のようにまとめた: 0.07(インド、1989年、ヘプタクロルのみ)、0.08(タイ、1980年)、0.06(日本、1992~1993年)、1.1(オーストラリア、1990~1992年)、8.4(イタリア、1971~1972年)、0.18(イタリア、1978~1984年)、0.49(フィンランド、1983年)、0.1(米国、1987年)、0.04(米国、1990年)。

食品からのヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの推定暴露量が、1970~1996年にポーランドで食品中の残留濃度に年間平均摂取率を乗じて算定された。食事によるヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの1日摂取量は、1人当たり0.51~0.58 μgであった(Falandysz, 2003)(平均体重を64 kgと想定すると、約0.01 μg/kg体重)。この調査では、ヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドの主要な暴露源は、肉、肉製品、動物性脂肪と考えられた。

しかし、汚染河川からの魚類(ベンガル湾沿いのバングラデシュのガンジス河口、ならびにトルコの Göksu デルタから報告された魚体内濃度は0.1~1 mg/kg)を摂取した場合、1

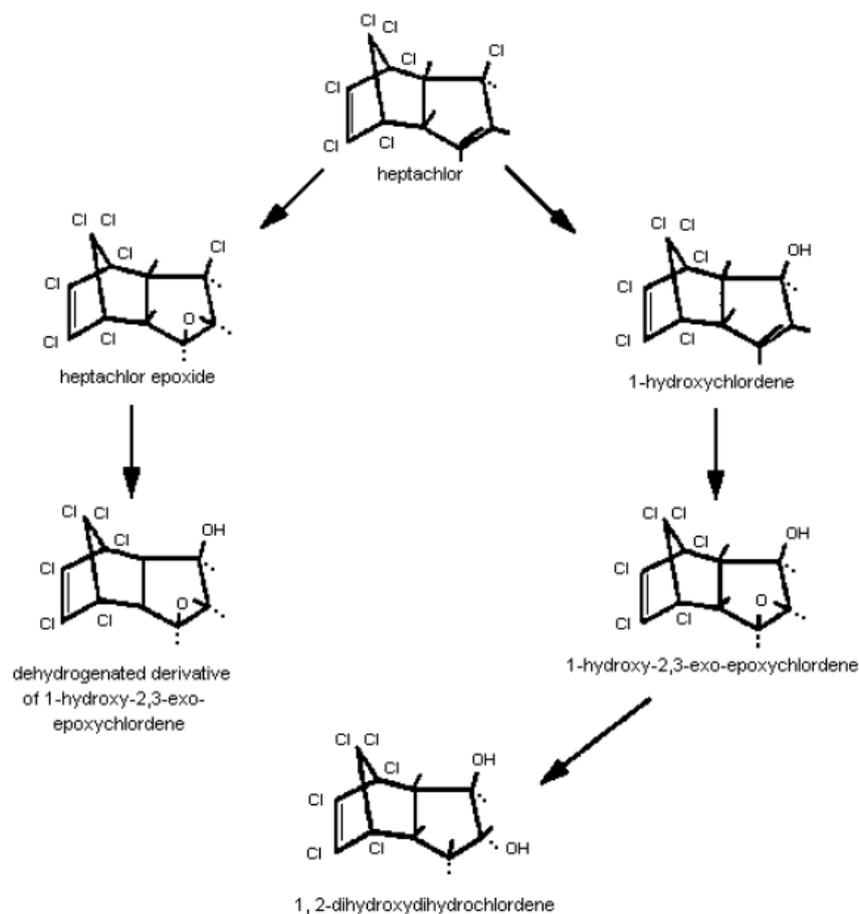
日摂取量ははるかに高くなると予想される。ヘプタクロルに汚染された畑からとれた野菜あるいは汚染牛乳の場合も同様と考えられる(たとえば、セネガルのダカールでは  $\mu\text{g}/\text{kg}$  範囲、インドのラジャスタン州ジャイプール市では  $\text{mg}/\text{kg}$  範囲)。

母乳の1日摂取量を  $150 \text{ g}/\text{kg}$  体重、母乳の平均脂肪含有量を 3.1%と想定し、ヨルダンの母乳哺育児のヘプタクロル1日摂取量を Alawi と Khalil(2002)のデータから計算すると、平均  $0.67 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重となった。2000年に乳児が摂取したヘプタクロルエポキシドの平均値は  $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった(Alawi & Khalil, 2002)。その一方、Rogan と Ragan(1994)は、 $100 \text{ ng}/\text{g}$  脂肪の90パーセンタイル値に基づき(Table A5-12; Rogan et al., 1991)、ヘプタクロルエポキシドの平均1日摂取量を  $0.003 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重と算定した。

## 7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ヘプタクロルは、あらゆる暴露経路を介して吸収され、容易に代謝される。ラットに経口投与した $^{14}\text{C}$ ヘプタクロルの排泄試験の結果から、放射能の約72%が代謝物の形で、26.2%が親化合物として、10日後までに糞中に排泄されることがわかった。主要な糞中代謝物は、ヘプタクロルエポキシド、1-ヒドロキシクロルデン、および1-ヒドロキシ-2,3-エポキシクロルデン(1-hydroxy-2,3-epoxychlorde) (Tashiro & Matsumura, 1978)であった。代謝物1-exo-ヒドロキシクロルデンエポキシド(1-exo-hydroxychlorde epoxide)が、投与ラットの尿中でのみ検出された(Klein et al., 1968)。ヘプタクロルとともにインキュベートした肝ミクロソーム中で、ヘプタクロルエポキシドに代謝されたのは、ラットでは85.5%であったが、ヒトでは20.4%に過ぎなかった。ヒト肝ミクロソーム系で確認された他の代謝物は、1-ヒドロキシ-2,3-エポキシクロルデン(1-hydroxy-2,3-epoxychlorde)(5%)、1-ヒドロキシクロルデン(4.8%)および1,2-ジヒドロキシジヒドロクロルデン(1,2-dihydroxydihydrochlorde)(0.1%)であった(Tashiro & Matsumura, 1978)。ラットにおける代謝の図式を Figure 2 に示す。

ヘプタクロルエポキシドは、ゆっくりと代謝される残留性が非常に高い代謝物である。おもに脂肪組織に蓄えられるが、肝臓、腎臓、筋肉にも蓄えられる(Radomski & Davidow, 1953)。血清、脂肪組織、胆汁、胆石中のヘプタクロルエポキシド濃度は、1人の殺虫剤取扱作業員でそれぞれ3、400、1、1  $\text{ng}/\text{g}$  であった(Paschal et al., 1974)。工業用ヘプタクロル工場の作業員10人では、ヘプタクロルエポキシドの脂肪中濃度と血液中濃度の平均比率は880であった(Nisbet, 1986)。ラット組織中の生物蓄積係数( $\text{mg}/\text{g}$  脂肪/ $\text{mg}/\text{g}$  飼料)は、雄で1.0、雌で5.0であった(Adams et al., 1974)。雄イヌを用いた試験では、ヘプタクロルエポキシドの平均生物蓄積係数は22であった(Radomski & Davidow, 1953)。ヘ



**Fig. 2: Metabolic scheme for heptachlor in rats [1-hydroxychloridene is also designated as 1-exohydroxychloridene; 1-hydroxy-2,3-exo-epoxychloridene is also designated as 1-exohydroxy-2,3-exo-epoxychloridene] (from Tashiro & Matsumura, 1978).**

プタクロルエポキシドへの長期暴露後、畜牛の生物蓄積係数は、雄で5以上、雌で10～25であった(Nisbet, 1986)。

ヘプタクロル 30 mg/kg を 12 週間混餌投与したラットの脂肪中に、ヘプタクロルエポキシドが速やかに蓄積した。脂肪中濃度は 2～4 週間で最高値に達した。ヘプタクロル投与中止後、脂肪からの完全な消失には 12 週を要した。脂肪中のヘプタクロルエポキシド濃度は、食餌中のヘプタクロル濃度と関連している(Radomski & Davidow, 1953)。雌ラットでは、乳汁、血液、脂肪、組織中に認められたヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの量は、ヘプタクロル投与量に比例していた(Smialowicz et al., 2001)。ラット仔の組織中ではヘプタクロルは検出されなかったが、ヘプタクロルエポキシド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(Moser et al., 2001)。

ヘプタクロルエポキシドの存在が死産児の脂肪組織中(Wassermann et al., 1974)なら

びに新生児の臍帯血中(D'Ercole et al., 1976)に認められることは、ヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドの胎盤移行を証明している。

## 8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

### 8.1 単回暴露

複数の動物種を用いたヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの急性毒性試験を、IPCS(1984)と FAO/WHO(1967)が精査し、JMPR(1992)がまとめている。ヘプタクロルの急性経口 LD<sub>50</sub>は、ラットで 40~162 mg/kg、マウスで 68~90 mg/kg 体重である。経皮 LD<sub>50</sub>は、ラットで 119~250 mg/kg 体重である(IPCS, 1984)。急性ヘプタクロル毒性の症状は、過剰興奮、振戦、痙攣、麻痺などである。

急性毒性は、ヘプタクロルエポキシドの方がヘプタクロルより強い。たとえば、静脈注射致死量は、ヘプタクロルでは 40 mg/kg 体重、ヘプタクロルエポキシドでは 10 mg/kg 体重である(IPCS, 1984)。しかし、ヘプタクロルの他 4 種の代謝物(クロルダン、3-クロルデン、1-ヒドロキシクロルデン、クロルダンエポキシド)の毒性ははるかに弱く、急性経口 LD<sub>50</sub>が 4600 mg/kg 体重以上であることがわかった(Mastri et al., 1969)。

### 8.2 反復暴露

各群雌雄各 10 匹の Charles River CD-1 マウスに、ヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドの混合物(1 : 3)を、飼料中濃度 1、5、10、25、50 mg/kg で 30 日間与えた(Wazeter et al., 1971a)。50 mg/kg 群の雄 9 匹と雌 8 匹、および 25 mg/kg 群の雌 1 匹が死亡した。体重と摂餌量に関して、投与動物と対照動物間に著しい差はみられなかった。10、25、50 mg/kg 群の雌雄で顕著な分葉化を伴う肝臓腫大が報告され、病理組織学的所見はこれらの用量群および 5 mg/kg 群の雌における小葉中心性および中間帯肝細胞腫大を明らかにした。NOAEL は、飼料 1 kg 中のヘプタクロル 1 mg として報告された[NOAEL = 0.13 mg/kg 体重/日]。

ヘプタクロルの生殖器官発達への影響を調べる試験(§ 8.5 参照)で、妊娠 Sprague-Dawley ラット( $n$ =各群 7~8 匹)に、妊娠 8 日(GD 8)から離乳日である出産後 21 日(PND 21)まで、0、0.5、5.0 mg/kg 体重/日を経口強制投与した。5.0 mg/kg 体重/日群の母ラット 2 匹が死亡した。最高用量群の仔ラットの体重は、生後 0 日に他 2 群に比べて有意に低かった。5.0 mg/kg 体重/日群の 1 同腹仔を除き、生後 4 日間以内に全匹が死亡した(Lawson

& Luderer, 2004)。

各群 8 匹からなる雌 Fisher 344 ラットに、14 日間連続して 0、2、7 mg/kg 体重/日を経口強制投与した。肝細胞腫大が 2 mg/kg 体重/日群の 8 匹中 2 匹と 7 mg/kg 体重/日群の全生存ラット 7 匹に認められた。またこれらの用量は、肝重量を増加させ胸腺重量を減少させた(Berman et al., 1995; § 8.5 の生殖毒性[Narotsky & Kavlock, 1995]および § 8.6 の神経行動学的影響[Moser et al., 1995]に関する試験参照)[LOAEL = 2 mg/kg 体重/日]。

コーン油に溶解したヘプタクロルを経口投与したイヌは、5 mg/kg 体重/日では 2 匹が 21 日以内に、1 mg/kg 体重/日では 4 匹中 3 匹が 424 日以内に死亡した(Lehman, 1952)。

ヘプタクロルエポキシドを 2、4、8 mg/kg 体重/日の用量で週 5 日経口投与した 3 匹のイヌは、それぞれ 22、10、3 週間後に死亡した。1 日経口量 0.25 および 0.5 mg/kg 体重では 52 週以内での発病はみられなかったが、食餌中では 6 mg/kg に相当すると推定される 0.25 mg/kg 体重/日が、病理学的影響を及ぼす最小量として報告された(Velsicol Corporation, 1959)。

### 8.3 長期暴露と発がん性

#### 8.3.1 腫瘍性影響

工業用ヘプタクロル(ヘプタクロル 72±3%、*trans*-クロルダン 18%、*cis*-クロルダン 2%、ノナクロル 2%、クロルデン 1%、ヘキサクロロブタジエン[hexachlorobutadiene] 0.2%、他化合物 10~15 種)の発がん性試験が、雌雄の Osborne-Mendel ラットおよび B6C3F1 マウスで行われた(NCI, 1977)。性別・種別ごとに 2 用量レベルを用いて、ヘプタクロルを 80 週間混餌投与した。毒性影響が観察されたため、用量レベルが試験期間中に変更された。時間加重平均用量<sup>2</sup>は、雄ラットで 39 および 78 mg/kg、雌ラットで 26 および 51 mg/kg であった。高用量群ラットの平均体重は無処置対照群より一貫して低かったが、低用量群では体重への影響はみられなかった。死亡率は雌ラットでは用量に依存していたが、雄ラットでは依存していなかった。肝腫瘍は観察されなかった。

マウスでは、時間加重平均用量は、雄で 6 および 14 mg/kg、雌で 9 および 18 mg/kg で

---

<sup>2</sup> 最初の飼料に添加したヘプタクロルの用量レベルは、毒性が観察されたため 2 回減量せざるをえなかった。それゆえ、NCI(1977)は時間加重平均用量を記載した試験結果を公表した。時間加重平均用量 =  $\Sigma(\text{mg/kg 用量} \times \text{当該用量の投与日数}) / \Sigma(\text{各用量の投与日数})$ 。

Table 2: Tumour incidence in B6C3F1 mice treated with technical-grade heptachlor.<sup>a</sup>

Treatment	Males		Females	
	Hepatocellular carcinomas	Hepatocellular carcinomas and nodules	Hepatocellular carcinomas	Hepatocellular carcinomas and nodules
Controls	2/19	5/19	0/10	1/10
Heptachlor (low dose)	3/45	14/45	0/44	3/44
Heptachlor (high dose)	2/45	24/45 ( <i>P</i> = 0.042) <sup>b</sup>	2/42	21/42 ( <i>P</i> = 0.022) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> From NAS (1977); IARC (2001).

<sup>b</sup> Armitage's test for linear trend.

あった。死亡率は、雌ラットでは用量依存性が認められたが、雄ラットでは認められなかった。この試験で得られた肝臓試料を米国科学アカデミー委員会が検討した(NAS, 1977)結果、肝細胞のがんおよび“小結節性病変”を合計した発生頻度の有意な増加が高用量群雌雄で認められた(Table 2 参照)。

1965年に米国・食品医薬品局(FDA)によって、ヘプタクロルとそのエポキシドに関する経口発がん性試験が行われ、後に要約の形で公表された(Epstein, 1976)。雌雄各100匹からなる3群のC3Hマウスに、ヘプタクロルを0または10 mg/kg、あるいはヘプタクロルエポキシドを10 mg/kg含む飼料を24ヵ月間投与した。米国科学アカデミーによる肝臓試料の組織病理所見の検討により(NAS, 1977)、ヘプタクロル投与の雌のみに、ならびにヘプタクロルエポキシド投与の雌雄に、肝細胞がんの発生頻度の有意な増加が認められた。ヘプタクロルまたはヘプタクロルエポキシドを投与した雌雄で、肝細胞のがんおよび小結節性病変の合計発生頻度も有意に増加した(IARC, 2001; Table 3 参照)。

Table 3: Tumour incidence in C3H mice treated with heptachlor or heptachlor epoxide.<sup>a</sup>

Treatment	Males		Females	
	Hepatocellular carcinomas	Hepatocellular carcinomas and nodules	Hepatocellular carcinomas	Hepatocellular carcinomas and nodules
Control	29/77	48/77	5/53	11/53
Heptachlor (10 mg/kg of diet)	35/85	72/85 ( <i>P</i> = 0.001)	18/80 ( <i>P</i> = 0.04)	61/80 ( <i>P</i> < 0.001)
Heptachlor epoxide (10 mg/kg of diet)	42/78 ( <i>P</i> = 0.031)	71/78 ( <i>P</i> < 0.001)	34/83 ( <i>P</i> < 0.001)	75/83 ( <i>P</i> < 0.001)

<sup>a</sup> From Epstein (1976); NAS (1977); IARC (2001).

国際研究開発会社(IRDC)によって1973年に行われ、後に要約の形で公表された(Epstein, 1976)ヘプタクロルとそのエポキシドに関する別の試験では、雌雄100匹からなるCD-1マウス群に、ヘプタクロルエポキシド75%とヘプタクロル25%からなる混合物

Table 4: Tumour incidence in CD-1 mice treated with a mixture of heptachlor and heptachlor epoxide (25%:75%).<sup>a</sup>

Concentration (mg/kg of diet)	Males		Females	
	Hepatocellular carcinomas	Hepatocellular carcinomas and nodules	Hepatocellular carcinomas	Hepatocellular carcinomas and nodules
0 (controls)	1/59	2/59	1/74	1/74
1	1/58	1/58	0/71	0/71
5	2/66	4/66	1/65	3/65
10	1/73	27/73 ( $P < 0.001$ )	4/52	16/52 ( $P < 0.001$ )

<sup>a</sup> From NAS (1977); IARC (2001).

Table 5: Preneoplastic and neoplastic liver lesions in B6C3F1 mice treated with heptachlor in the diet after initiation with *N*-nitrosodiethylamine (NDEA).

Exposure	Foci, glucose-6-phosphatase-deficient		Liver cell neoplasms		
	Number/cm <sup>2</sup>	Area (mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> )	Incidence	Number of adenomas	Number of carcinomas
Control	0.04 ± 0.11	21 ± 0	3/28	2	1
NDEA	1.27 ± 1.07	10.2 ± 12.5	8/20	11	2
NDEA + 5 mg heptachlor/kg	1.81 ± 1.14	27.3 ± 40.7	16/21 <sup>b</sup>	24	9
NDEA + 10 mg heptachlor/kg	2.29 ± 1.70	31.0 ± 38.7	20/26 <sup>b</sup>	34	9

<sup>a</sup> From Williams & Numoto (1984).

<sup>b</sup> Significantly different from group given NDEA alone at  $P < 0.05$ .

を0、1、5、10 mg/kgの濃度で18ヵ月間混餌投与した。6ヵ月で中間屠殺された各群10匹を除外後、18ヵ月時点での死亡率は、最高用量群の約70%は別として、34~49%であった。この試験で得られた肝臓試料の組織病理所見を米国科学アカデミーが検討した(MAS, 1977)ところ、最高用量群で肝細胞がんおよび小結節性病変の合計発生頻度が有意に増加していた(Table 4)。

### 8.3.2 既知発がん物質との処理

8週齢の雄B6C3F1マウスに、発がんイニシエーターの*N*-ニトロソジエチルアミン(*N*-nitrosodiethylamine)を0または20 mg/Lで14週間混水投与した。その後4週間を無投与期間とし、工業用ヘプタクロルを0、5、10 mg/kgで25週間混餌投与した。すべての生存ラットを43週時点で屠殺した。各群5匹の屠殺は、ヘプタクロル投与8および16週間後であった。*N*-ニトロソジエチルアミンの影響を、グルコース-6-リン酸ホスファターゼ異常を示す変化病巣の存在によって評価した。肝細胞腺腫・がんの発生頻度は、*N*-ニトロソジエチルアミン単独よりもヘプタクロルとの処理により、有意に増加した(Williams & Numoto, 1984; Table 5 参照)。ヘプタクロルは発がんプロモーター活性を示した。

### 8.3.3 非腫瘍性影響

各群雌雄各 4 匹からなるビーグル犬に、ヘプタクロルエポキシドを 0、1、3、5、7、10 mg/kg の濃度で 2 年間混餌投与した(Wazeter et al., 1971b)。2 年後、各群雌雄各 2 匹を屠殺剖検し、残りの雌雄各 2 匹をさらに 6 ヶ月間コントロール飼料で飼育した。加えて、試験動物を試験期間中に交配させ、2 世代生殖および催奇形性試験の P1 親動物として用いた。試験期間中、死亡も被験物質に関連する行動変化もみられなかった。体重と摂餌量に関して、投与動物と対照動物との間に著しい差はみられなかった。3 mg/kg 用量以上の雌雄でアルカリホスファターゼ活性の上昇がみられ、一部のイヌではこの上昇が投与終了時にかけて一層顕著になり、回復期間を通じて持続する傾向にあった。10 mg/kg 群の雌雄で血清アルブミンおよび総タンパクのレベルが投与期間中に若干低下し、回復期にまで及んだ。1 年間の投与後、7 mg/kg 群のイヌで、アラニンアミノトランスフェラーゼ値の上昇もみられ、それが回復期まで続いた。10 mg/kg 群の雌雄で、対照と比べて肝重量の増加がみられ、この増加は若干減弱するが回復期にも持続していた。

投与期間終了時に屠殺したイヌ(各群雌雄各 2 匹)の組織病理学検査は、3 mg/kg 以上で肝臓の変化(小葉中心性肝細胞群の腫大・空胞化など)の発現増加を示した。こうした変化は、6 ヶ月の回復期間を超えてもなお認められた。ヘプタクロルエポキシドによる組織病理学的変化は 1 mg/kg 群では認められなかった。生化学的パラメータと肝臓の組織学的変化に基づき、NOAEL は 1 mg/kg 飼料と算定された[NOAEL = 0.025 mg/kg 体重/日](Wazeter et al., 1971b)。

### 8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント

ヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの遺伝毒性が IARC によって検討され(1991、2001)、詳細に報告されている(Appendix 6 参照)。ヘプタクロルは、細菌では DNA 損傷も点突然変異も(Simmon et al., 1977; Griffin & Hill, 1978; Probst et al., 1981; Gentile et al., 1982; Moriya et al., 1983; Rashid & Mumma, 1986; Zeiger et al., 1987; Mersch-Sundermann et al., 1988; Matsui et al., 1989)、出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)では遺伝子変換を(Gentile et al., 1982)、あるいはキイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)での伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった(Benes & Šram, 1969)。ラット、マウス、ハムスターの培養肝細胞では代謝活性化の非存在下に不定期 DNA 合成を誘発しなかった(Maslansky & Williams, 1981; Probst et al., 1981; Williams et al., 1989)が、ヒト線維芽細胞では代謝活性化の存在下に不定期 DNA 合成の有意な増加がみられた(Ahmed et al., 1977)。ヘプタクロルは *Tk* 座で遺伝子突然変異を誘発した(McGregor et al., 1988)が、げっ歯類細胞の *Hprt* 座では誘発しなかった(Telang et al., 1982)。げっ歯

類およびヒトの培養細胞で、ギャップ・ジャンクション細胞間連絡を阻害した(Telang et al., 1982; Ruch et al., 1990; Nomata et al., 1996)。

IARC(2001)は、ヘプタクロルの姉妹染色分体交換(ラット肝 S9 添加で軽度陽性)および染色体異常(陰性)への影響に関する米国国家毒性計画(NTP)の未公表試験を、認識していることを明らかにした。

ヘプタクロルは、*in vivo* でマウスに優性致死変異を誘発しなかった(Epstein et al., 1972; Arnold et al., 1977)。C57BL/6 (Big Blue®)トランスジェニックマウスの肝 DNA で *lacI* 変異に対して陰性結果を示した(Gunz et al., 1993)。

ヘプタクロルエポキシドは、アスペルギルス属(*Aspergillus*)では前進突然変異、有糸分裂交差、異数性を誘発せず(Crebelli et al., 1986)、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)では復帰突然変異を誘発しなかった(Marshall et al., 1976)。しかし、代謝活性化の存在下に *in vitro* でヒト線維芽細胞には不定期 DNA 合成の統計的に有意な増加がみられ、ヘプタクロルエポキシドは代謝活性化非存在下にラット肝(Matesic et al., 1994)および *in vitro* ヒト乳房上皮細胞(Nomata et al., 1996)ではギャップ・ジャンクション細胞間連絡を阻害した。

## 8.5 生殖毒性

### 8.5.1 生殖能への影響

雄 Sprague-Dawley ラット(各群 5 匹)に、コーン油に溶解したヘプタクロル 5、10、15、20、25 mg/kg 体重/日を 1 日おきに 2 週間皮下注射した。ラットは、全投与期間にわたって毒性徴候を示さなかった。体重への用量依存性影響は明らかではなかった。全用量群で、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、それらの変化は用量依存性ではなかった。コルチゾール濃度は、対照ラットと比べて有意に上昇した( $P < 0.02$ )。25 mg/kg 体重/日群では、精巣に若干の病理学的変化がみられた(Wango et al., 1997)。

成熟雌 Sprague-Dawley ラット(各群 10 匹、対照群 20 匹)に、コーン油あるいはヘプタクロル溶液 5 または 20 mg/kg 体重/日を、1 日おきに最高 18 日間まで皮下注射した(Oduma et al., 1995a)。低用量群のラットの性周期に若干の乱れがみられたが、影響は 20 mg/kg 体重/日群でより顕著であった。継続投与により乱れは顕著になった。ヘプタクロルは体重増加量に用量依存的な影響を及ぼした。試験後半、雌ラット(各群 10 匹)に生理食塩水、コ

ーン油、あるいはヘプタクロル 5 または 20 mg/kg 体重/日を前述のように注射した。ヘプタクロルは、用量依存的に交尾行動の遅延を招いた。以上から、性周期の乱れや交尾行動の遅延などの影響は、 $\geq 5$  mg/kg 体重/日の全試験用量でみられたことになる。

成熟雌 Sprague-Dawley ラット(各群 10 匹)に、コーン油、あるいはヘプタクロル溶液 5、20、25、30 mg/kg 体重/日を 1 日おきに最高 18 日間皮下注射した(合計 9 回)。最後の投与 1 日後に膻スミアによって性周期のステージを測定し、ラットを殺処分した。心穿刺によって血液試料を採取し、プロゲステロンとエストロゲンの測定を行った。用量と性周期のステージに応じて、血中でのプロゲステロンおよびエストラジオール濃度の低下が認められた。低用量(5 mg/kg 体重/日)を投与したラットでは卵巣細胞がプロゲステロン産生の上昇を示したが、高用量(>20 mg/kg 体重/日)群では産生が低下した(Oduma et al., 1995b)。以上から、影響は $\geq 5$  mg/kg 体重/日の全試験用量でみられた。

出生前毒性試験を albino CFT Wistar ラットで行ない、雄には交配 70 日前に 0、45.3、90.5 mg/kg 体重/日を、雌には交配 14 日前に 25 または 50 mg/kg 体重/日を投与した(Amita Rani et al., 1992, 1993; Amita-Rani & Krishnakumari, 1995)。しかし、選択した用量は高死亡率をもたらしており、ここでは試験についての詳細な記載はひかえる。

6~9 ヶ月齢のビーグル犬(各群雌雄各 4 匹)に、ヘプタクロルエポキシドを 0、1、3、5、7、10 mg/kg 体重/日の濃度で 2 年間混餌投与した(Wazeter et al., 1971c; JMPR, 1992; § 8.3.3 の Wazeter et al., 1971b も参照)。14 ヶ月齢に達した雌を同一用量群の雄と 2 回交配させ、出産および授乳させた。F2 世代については、F1 世代の雌仔イヌ 4 匹と雄仔イヌ 2 匹を各用量レベルから選び、F2 世代の親動物(P2)とした。おおよそ 14 ヶ月齢でこれらを交配させ、妊娠した雌に産出ならびに仔が 6 週齢になるまで授乳させ、その時点で雌と出生仔を屠殺した。P1 あるいは P2 動物とその出生仔に、試験期間中に死亡も被験物質関連の行動変化もみられなかった。体重および摂餌量に関して、投与動物と対照動物の間に著しい差はみられなかった。動物数の少なさと限られたデータから、ヘプタクロルエポキシドによる生殖毒性の発現については判定できなかった。

## 8.5.2 発生毒性

前項に記載したビーグル犬の試験(Wazeter et al., 1971c)では、10 mg/kg 体重/日群の F1 仔の死亡率が有意に高かった。予定屠殺時期まで生存していた雄仔イヌは 1 匹のみで、P2 親動物となった雌はいなかった。3 および 7 mg/kg の F2 仔の死亡率は、対照動物と比べて若干高かった。5 mg/kg 群には仔が生まれなかった。わずかな剖検データによると、F2 仔のうち、7 mg/kg 群の 4 匹中 1 匹の雌、ならびに 10 mg/kg 群の 10 匹中 3 匹の雄と

7 匹中 3 匹の雌では、肝臓が白っぽく脂ぎっていた。この所見はヘプタクロルエポキシドに関連していた。死亡率に基づき、NOAEL は 1 mg/kg 飼料と報告された(Wazeter et al., 1971c; JMPR, 1992)。

ラットを用いた 3 件の生殖試験の評価を、JMPR が 1966 年と 1970 年に行った(FAO/WHO, 1967, 1971)。3 世代生殖試験では、80 匹からなるラット群に、6 mg/kg/日のヘプタクロルを交配前の 3 ヶ月間混餌投与した。生殖への唯一の影響は同腹仔数の減少であった(Mestitzova, 1966, 1967)。他の 2 件の生殖試験では、飼料中濃度 0.3~10 mg/kg のヘプタクロルが投与された。10 mg/kg の濃度で、受胎能や生殖への有害影響はみられなかった。同濃度で、新生仔の生後死亡率が若干上昇した(FAO/WHO, 1967)。

妊娠雌 Sprague-Dawley ラットに妊娠 12 日から出産後 7 日までヘプタクロル(0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日)を強制経口投与し、その後新生仔に生後 42 日まで直接投与を行った。用量の設定は、米国ハワイオアフ島における 1981 年時の人乳中ヘプタクロル・ヘプタクロルエポキシド濃度の 95 パーセントイル値に一致する濃度を、低用量の 0.03 mg/kg 体重/日が母ラット乳汁中に再現するように行った(Siegel, 1988)。生殖器官に対する影響の評価を、雌雄生殖器官発達(出生時の肛門生殖突起間距離、膈開口日齢、包皮分離日齢)のモニタリング、性周期評価のための 2 週間にわたる膈細胞診、非暴露の交配相手との 2 回の交尾試行、臓器重量・組織所見、精巣上体精子運動性・数および精巣精子細胞数の測定を含む剖検的検討などによって行った。投与終了後(生後 46 日)ならびに成熟ラットでも剖検を行い、臓器(肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、卵巣、子宮/膈、精巣、精巣上体、精囊/凝固腺、腹側・背側前立腺)の重量および組織所見の評価を行った(Smialowicz et al., 2001)。

ヘプタクロルに暴露した母動物の産仔の数や生存率への、あるいは生後暴露した仔への影響はみられなかった。出産した暴露母動物数あるいは同腹仔数にも、F0 や F1 ラットで調べた生殖エンドポイントのいずれにも、影響は認められなかった。検査組織いずれでも病理所見は検出されなかった。非暴露の交配相手と交尾した場合の成熟雌雄の生殖能に変化はなかった。暴露雌雄の体重および生殖器や他臓器の重量にも、最終剖検で変化はみられなかった(Smialowicz et al., 2001) [NOAEL = 3 mg/kg 体重/日、試験した最高用量]。

妊娠 Fisher-344 ラットに賦形剤またはヘプタクロル(0、4.5、6 mg/kg 体重/日)を、妊娠 6~19 日に強制経口投与した(Narotsky & Kavlock, 1995)。母動物を出産させ、同腹仔の検査を生後 1、3、6、21 日に行った。体重測定は、生後 1、6、21 日に行った。着床数も数え、出生前死亡を算出した。ヘプタクロルは両用量群で、子宮を除いた母体の体重増加量の抑制を引き起こした。これらの用量では、出生前あるいは出生後の生存率には影

響を及ぼさなかった。新生仔体重は両用量で生後 6 日にのみ有意に減少していたが、生後 21 日には投与群間に差はなかった[母体重増加量に対する LOAEL = 4.5 mg/kg 体重/日、新生仔の出生前あるいは出生後生存率に対する NOAEL = 6 mg/kg 体重/日]。

Fischer-344 ラットを用いた別の試験(Narotsky et al., 1995)では、ヘプタクロルを妊娠 6~15 日に 0、5.1、6.8、9.0、12.0 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。9.0 mg/kg 体重/日までは母体毒性の臨床症状(体重増加量の用量依存性変化)はみられなかった(12.0 mg/kg 体重/日群では 13 匹中 5 匹が死亡)が、軽度の発生毒性(6.8 mg/kg 体重/日以上で出生後の発育遅滞)と出生後死亡率の劇的な上昇(9.0 および 12.0 mg/kg 体重/日)のみが認められた[母体体重増加量に対する LOAEL = 6.8 mg/kg 体重/日を 9 日間、出生後発育に対する NOAEL = 5.1 mg/kg 体重/日 mg/kg (9.0 および 12.0 mg/kg 体重/日での出生後死亡率に留意)]。

Sprague-Dawley ラットにヘプタクロルを異なる発生期間に経口投与した。投与量は周産期および妊娠期試験では 0、4.2、8.4 mg/kg 体重/日、周産期/若齢期試験では 0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日であった(Purkerson-Parker et al., 2001)。母体体重増加量および仔生存率が用量に依存して低減し、正向反射の発達が $\geq 3.0$  mg/kg 体重/日群で遅延した (§ 8.6 参照)。

生殖器官発達への影響を調べる試験で、妊娠 Sprague-Dawley ラットに、ヘプタクロル 0、0.5、5.0 mg/kg 体重/日を、妊娠 8 日から離乳日の出産後 21 日まで強制経口投与した( $n$  = 各群 7~8 匹)。出生日に同腹仔数を雌雄各 4 匹に調整した。5.0 mg/kg 体重/日群の母ラット 2 匹が死亡した。生後 0 日、高用量群の仔の体重は他 2 群に比べて有意に少なかった。5.0 mg/kg 体重/日の 1 同腹仔のほかは、出生仔はすべて生後 4 日以内に死亡した。開眼日齢がヘプタクロル用量の増加に伴って遅延した。生存同腹仔の体重増加量に、投与による影響はみられなかった。肛門生殖突起間距離、性成熟日齢、新生仔期を過ぎての雄仔の乳頭遺残、性周期、血清性ステロイド濃度、生殖器重量、精巣・卵巣組織所見に対して、投与による影響がみられなかったことは、妊娠期および授乳期におけるヘプタクロルへの暴露がラットの生殖器官の発達をかく乱しないことを示唆している(Lawson & Luderer, 2004)。

Oduma ら(1995a)による上述の試験 (§ 8.5.1)で、交配前の雌ラットにヘプタクロル 5 または 20 mg/kg 体重を 1 日おきに皮下投与したところ、全妊娠ラットの体重は妊娠日齢に伴い増加したものの、対照群との有意差はみられなかった。20 mg/kg 体重群のラットの平均妊娠期間は  $25 \pm 2.9$  日間と長く、トウモロコシ油投与の対照ラットの  $22.7 \pm 0.5$  日間とは有意差を示したが( $P < 0.05$ )、5 mg/kg 体重群との有意差は認められなかった。全仔は生

産仔であったが、20 mg/kg 体重群では離乳時まで生存していた仔の割合は他群に比べて低かった[同腹仔数および妊娠期間に対する NOAEL = 5 mg/kg 体重(生後死亡率に留意)]。

ミンク(*Mustela vison*)を用いた生殖機能に関する給餌試験でも同様の結果が得られた(Crum et al., 1993)。母動物の死亡率は、飼料中濃度 0、6.25、12.5、25 mg/kg でそれぞれ 0、8、67、100%であった。仔動物の生存は 2 高用量群で有害影響を受けた。最低用量群(6.25 mg/kg 飼料)においてさえ、仔の体重は対照仔より有意に低かった。

## 8.6 神経毒性

神経系の発達は、シクロジエン(cyclodiene)系農薬によって影響を受けるとの証拠が増えている。同農薬は GABA<sub>A</sub> 受容体のクロライド・チャンネル部分に結合し、それにより伝達物質 GABA の抑制作用を阻止することで、この受容体に作用することがわかっている。ヘプタクロルエポキシドはヘプタクロルより強力に、ラット脳内で GABA 誘発性 <sup>36</sup>Cl<sup>-</sup>流入を抑制する(Gant et al., 1987)。ヘプタクロルなどシクロジエン系農薬の急性作用には、興奮、過剰刺激、痙攣などがある(§ 8.1 参照)。

ヘプタクロルの神経行動学的影響を調べる試験で、雌 Fischer 344 ラット(各用量レベル 8 匹)に 7、23、69、129 mg/kg 体重を経口投与した(Moser et al., 1995)。単回投与では致死性はみられなかった。しかし反復投与(2、7、23、69 mg/kg 体重/日を 14 日間)では、上位 2 用量群の全ラットが投与中に、7 mg/kg 体重/日群の 1 匹が最後の投与直後に死亡した。機能観察バッテリーと自発運動活性測定からなる神経行動毒性検索のバッテリーを用いて、こうした化学物質の神経毒性の評価を行った。ヘプタクロルが行動および興奮性に及ぼす急性毒性の程度は投与 4 時間後に最大となり、興奮性変化も 24 時間後に観察された。ヘプタクロルの反復投与によってもたらされた影響は、行動変化、過剰興奮、自律神経系作用であった[NOAEL = 14 日間暴露で 2 mg/kg 体重/日]。

周産期におけるヘプタクロル暴露による神経学的影響を調べる試験では、用量の設定を、米国ハワイオアフ島における 1981 年時の人乳中ヘプタクロル・ヘプタクロルエポキシド濃度の 95 パーセンタイル値に一致する濃度を、低用量(0.03 mg/kg 体重/日)が母ラット乳汁中に再現するように行った(Siegel, 1988)。妊娠 Sprague-Dawley 母ラットに妊娠 12 日から出産後 7 日まで強制経口投与した後に、仔ラットに生後 21 日(グループ A)または 42 日(グループ B)まで直接強制経口投与した。用量レベルは 0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日であった(Smialowicz et al., 2001、§ 8.5 参照)。神経毒性評価のため、10 同腹仔からそれぞれ雌雄各 1 匹を各用量群に用いた。試験に組み込まれたのは、検索評価(機能観察バッテリー、自発運動量、正向反射の発達)、認知機能試験(連合・非連合学習、空間学習・記憶、

作業記憶)、GABA<sub>A</sub>受容体機能・発現の測定などであった(Moser et al., 2001)。ラットへの周産期におけるヘプタクロル暴露の結果は、発育遅延、GABA 作動性神経伝達の変化、ならびに認知機能障害を含む神経行動変化を示唆していた。雌は、生後 42 日まで投与されたラットでみられたように、影響を若干受けやすかった。ヘプタクロルは認知機能に重大な影響を与えており(プローブ試験中に空間課題の習得が遅れ、記憶再生が障害された)、プローブ試験へのこれらの影響は最低用量レベルにおいてさえ有意であった[LOAEL = 0.03 mg/kg 体重/日]。

とくにシクロジエン系農薬への暴露のような環境要因が、パーキンソン病発生の一因になるのではとの懸念が増大している(Priyadarshi et al., 2000)。パーキンソン病で冒される主要脳領域の 1 つである線条体の神経終末における生化学的状態の変化が、ヘプタクロルを 3、6、12、25、50、100 mg/kg 体重/日の用量で 2 週間に 3 回腹腔内投与した退役繁殖雄 C57BL/6 マウスで検討された(Kirby et al., 2001)。≤25 mg/kg 体重を与えたマウスでは外見的な中毒症状や死亡は観察されなかった。しかし、50 または 100 mg/kg 体重群では、一部のマウスが過剰興奮を呈し、痙攣発作を起こして死亡した。ドパミン輸送担体は、通常はドパミンを迅速に取り込ませるように働き、そのためドパミン作用を調節する上で重要である。ドパミン輸送担体との結合性は、加齢に伴って減少するのに加えて、パーキンソン病における神経細胞喪失によっても減少する(e.g. Fischman et al., 1998)。平均して、線条体によるドパミン最大取込み量は、ヘプタクロル 6 mg/kg 体重群では >2 倍に、12 mg/kg 体重群では 1.7 倍に増加したが、これはドパミン輸送担体の誘導によるものであった。より高い用量レベルでは、ドパミン最大取込み量の増加はみられず、これはヘプタクロルエポキシドの毒性によると考えられた(Kirby et al., 2001)。ドパミン作動性機構がとくにヘプタクロルに対して感受性が高いと考えられるのは、セロトニン作動性経路への影響がみられなかったからである。

先の試験では、退役繁殖雄 C57BL/6 マウス(8~10 ヶ月齢)にヘプタクロル 0、3、6、9、12 mg/kg 体重/日を 2 週間にわたって 3 回腹腔内投与した(Miller et al., 1999)。マウス線条体で、原形質膜ドパミン輸送担体および小胞モノアミン輸送担体双方の増加が報告された。

ドパミン輸送担体は妊娠 14 日に初めて出現し、神経発達にも重要な役割を果たすと考えられる(Fauchey et al., 2000)。したがって、ドパミン輸送担体数およびドパミン濃度の変化は、早くから神経発達に影響を与え、後年パーキンソン病の病因に何らかの役割を果たすと考えられる。これを検討するため、Sprague-Dawley ラットにヘプタクロルを異なる発生期間に経口投与した。投与量は、周産期および妊娠期試験では 0、4.2、8.4 mg/kg 体重/日、周産期/若齢期試験では 0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日であった

(Purkerson-Parker et al., 2001)。 $\geq 3.0$  mg/kg 体重/日で、母体の体重増加量および仔の生存率が用量に依存して低減し、正向反射の発達遅延がみられた。妊娠期、周産期、若齢期におけるヘプタクロル暴露は、生後 10 日という早期に線条体でのドパミン輸送担体結合性の増加をもたらし、この変化は成獣期にまで持続した。

## 8.7 免疫系への影響

ヘプタクロルへの周産期/幼若期の暴露(0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日)の影響をラットで調べるため(§ 8.5 参照 ; Smialowicz et al., 2001)、暴露した仔ラットの先天的および特異的免疫機能の各種エンドポイントを 8 週齢(投与中止後 2 週間)およびそれより高週齢時点で評価した。雌雄ラットのヘプタクロルへの周産期/幼若期暴露は、脾臓の重量と細胞充実性、あるいは胸腺重量に変化を及ぼさず、また 8 週齢時のリンパ球混合反応試験における *ex vivo* の免疫機能検査(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およびナチュラルキラー細胞活性)にも影響を与えなかった。さらに、*in vivo* での遅延型過敏症および接触過敏症も、それぞれ 10 週齢あるいは 17 週齢時点で引き起こされなかった。しかし、抗ヒツジ赤血球への一次応答における IgM は、8 週齢時点で雄では用量依存性に抑制されたが、雌では抑制されなかった。脾臓中の B リンパ球(OX12+OX19-)の割合も高用量雄で低下した。この抗体反応抑制は、ラット 1 匹当たりの総ヘプタクロル暴露量がおおよそ 1.5 mg/kg 体重となった最後の暴露から 20 週間後まで持続した。26 週齢時点で、ヒツジ赤血球への二次応答における IgG は、ヘプタクロル暴露の全雄で抑制されたが雌では抑制されなかった。ヒツジ赤血球への T 細胞依存性抗体反応は、化学的免疫抑制剤に暴露した動物が通常影響を受けるもっとも感受性の高い機能パラメータのひとつであり、3 つの主要な免疫細胞(マクロファージ、T-ヘルパー細胞、B 細胞)の相互作用を必要とすることが明らかになった(Luster et al., 1992)。

雄アカゲザルの血液試料から得られた末梢血単核球中で、ヘプタクロルによる免疫調節作用が明らかにされている。ヘプタクロルは 80  $\mu\text{mol/L}$  で、サル白血球の増殖および IL-2 分泌を完全に抑制した(Chuang et al., 1992)。 $10^{-14}$ ~ $10^{-5}$  mol/L といった低い濃度で、サルの好中球および単球のケモカイン誘導性の走化性を阻害した(Miyagi et al. 1998)。ケモカインの好中球および単球へのこの遊走は、本来は感染症に対する生体の先天性免疫応答において大きな役割を果たす(Chuang et al., 1999)。

## 8.8 毒性発現機序

げっ歯類の試験において、ヘプタクロルは死亡率のシャープな用量反応曲線を描く(§ 8.2 参照)が、外見的には神経毒性を除いて毒性症状を発現することはない。はるかに低い

用量で、免疫学のおよび神経学的影響が明らかになっている。ヘプタクロルは非遺伝毒性発がん物質である。発がん促進性を示し、がん抑制遺伝子 *p53* を下方制御する。 *in vitro* でギャップ・ジャンクション細胞間連絡を阻害する証拠が増えている。ヘプタクロルの毒性発現機序を調べた最近の研究を以下に記載する。

ヘプタクロルは、ラットの静止期肝細胞の著しい増殖の誘因となった(Okoumassoun et al., 2003)。細胞増殖に関わることが知られているシグナル経路の一部である主要キナーゼが調べられた。ヘプタクロル暴露が、プロテインキナーゼ C MAPK の活性化につながった(Okoumassoun et al., 2003)。これは、クロルダンがラット脳内でプロテインキナーゼ C 活性を刺激したことを明らかにした先の試験を裏付けるものである(Bagchi et al., 1997)。

ヘプタクロル(80  $\mu\text{mol/L}$ )は、ヒト骨髄芽球性白血病(ML-1)細胞で *ras* 遺伝子の発現低下を招くことが証明されている(Chuang & Chuang, 1991)。培養ヒトリリンパ球を用いたシグナル伝達経路に関する研究で、ヘプタクロルは腫瘍抑制因子の網膜芽細胞腫(Bb)タンパクを下方制御し(Rought et al., 1999)、 *p53* 遺伝子発現を下方制御する(Rought et al., 1998)ことがわかった。ヘプタクロル暴露はマップキナーゼ(MAPK)カスケードタンパク質の細胞内濃度を低下させたが、このタンパク質は免疫細胞のシグナル伝達経路における重要な中間体である(Chuang & Chuang, 1998)。MAPK の活性化は、ヘプタクロルがそのマイトジェン作用を及ぼす(たとえば発がんのプロモーションを招く)のに用いられる経路の 1 つであると考えられる。

ヘプタクロル投与細胞内で、細胞周期イベントとシグナル伝達経路を関連づける研究が行われた。ヘプタクロルは、S 期への進行を阻止すると同時に G1 期の細胞を蓄積させることで細胞周期を阻止することが認められているが、これはサイクリン依存性キナーゼ *cdk2* の減少(非活性化)とサイクリン依存性キナーゼ *cdc2* の脱ホスホリル化(活性化)に関係している。細胞周期進行の変化は、ヘプタクロル投与細胞内で合成される抗アポトーシスタンパク質 *Bcl-2* の減量で示されるように、細胞のアポトーシスを誘導する可能性がある(Chuang et al., 1999)。

ヘプタクロルは静止ラット肝細胞内で、形質転換成長因子  $\beta$  誘発性のアポトーシスならびにチトクロム *c* のサイトゾルへの放出を強力に阻害した。*Bcl-2* 濃度も、ヘプタクロルの存在下で上昇した(Okoumassoun et al., 2003)

肝がん促進に関わると考えられる 2 つの生化学的な要素は、ホスホイノシチド・シグナル伝達経路および AP-1 核転写調節因子であり、そのなかでプロテインキナーゼ C が重要な酵素である。ヘプタクロルエポキシド 1、10、20 mg/kg を飼料に添加して B6C3F1 雄

マウスに *in vivo* で暴露したところ、AP-1 を一貫して上方制御しながら、肝組織中で粒子状の新型プロテインキナーゼ C イプシロン( $\epsilon$ )を選択的に下方制御することが証明された。DNA 結合活性(発がんプロモーションにおける重要な因子)の大幅な亢進が、ヘプタクロルエポキシド 3.7 mg/kg の腹腔内投与では 3 および 6 時間時点で、20 mg/kg の混餌投与では 3 および 10 日時点で認められた(Hansen & Matsumura, 2001a)。マウス 1c1c7 肝がん細胞でヘプタクロルエポキシドの影響を調べたところ、肝細胞に対する多くの影響あるいは変化が起こったことがわかり、細胞プログラムの変化を示唆していた。チロシンキナーゼ成長因子受容体経路がヘプタクロル誘発性発がんプロモーションの重要な経路と予想され、重要な標的としては PLC *gamma*1 および AP-1 の上流がもっとも可能性が高かった(Hansen & Matsumura, 2001b)。

Rought ら(2000)の報告によると、ヘプタクロルそれ自体がアポトーシスプロテアーゼ CPP32 を比較的高濃度で刺激した。CPP32 活性化物質として知られる化学療法薬ドキソルビシン(doxorubicin)と組み合わせると、2 つ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性の CPP32 活性を、低濃度(5~10  $\mu\text{mol/L}$ )では抑制し、高濃度(80~120  $\mu\text{mol/L}$ )では増強した。Rought ら(2000)は、ヘプタクロルは低濃度では発がんプロモーション様作用を有し、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を明らかにした。

## 9. ヒトへの影響

クロルダンおよびヘプタクロルの影響に関し IARC(2001)が分析した研究のうち、ヘプタクロルあるいはヘプタクロルエポキシドへの暴露について言及あるいは検討しているのはほんのわずかである。そうした研究を以下にまとめた。詳細については IARC(2001)に記載がある。

### 9.1 職業暴露

#### 9.1.1 横断研究

フィンランドの合板作業員 74 人(および対照 52 人)を対象とした調査で、頭痛、めまい、眼の刺激といった症状は、ヘプタクロルやクロルダン化合物の血清中濃度と関係していなかった。血清ヘプタクロルエポキシド濃度は、0.1 ng/g の検出限界以下~19.2 ng/g 血清であった(Mussalo-Rauhamaa et al., 1991)。

**Table 6: Cancer mortality study of workers exposed to heptachlor in a heptachlor/endrin manufacturing plant, USA.<sup>a</sup>**

Cancer	No. of deaths	SMR	95% CI
All tumour sites	18	1.0	0.60–1.6
Stomach	2	2.8	0.34–10
Respiratory system	6	0.88	0.32–1.9
Bladder	3	7.1	1.5–21
Lymphatic/haematopoietic	1	0.58	0.01–3.2

<sup>a</sup> Brown (1992), adapted from IARC (2001).

### 9.1.2 がん死亡率調査

米国のヘプタクロル生産工場作業員の死亡に関し、一連の調査において分析が行われた (Wang & MacMahon, 1979; Ditraglia et al., 1981; Brown, 1992)。生産は 1951 年に始まり、エンドリン(endrin)、塩素(chlorine)、無水クロレンド酸(chlorendic anhydride)、ヘキサクロロシクロペンタジエン(hexachlorocyclopentadiene)、塩化ビニル(vinyl chloride) など他化合物への同時暴露が認められた。最近の調査(Brown, 1992)で、1965 年以前に最低 6 ヶ月間就労した白人男性 305 人を 1987 年末まで追跡調査した(1 人が追跡不能)。期待死亡数が、米国白人男性の死亡率から算定された。この調査では、当時の暴露測定値は入手できなかった。Table 6 に全腫瘍部位の調査結果を示す。

農薬散布従事者、とくにシロアリ駆除従事者は、主としてクロルダンと、これより程度は低いヘプタクロルへの職業暴露を受けている。米国で農薬散布に従事する(種々の農薬に暴露した)男性 16124 人からなるコホートを、Social Security Administration(社会保障庁)と National Death Index (全米の死亡記録)のファイルに対応させ、1967 年から 1984 年 12 月 31 日まで追跡調査した。全体で 1082 人の死亡が確認され、そのうちシロアリ駆除従事者の観察死亡数は 446 であった。暴露量の推定値は得られていない。同従事者の肺がん死亡数は 30 で、期待死亡数 31 に対し過剰死亡は認められず(SMR = 0.97; CI = 0.7~1.3)、他の農薬作業員での標準化死亡比(SMR)は肺がんが 1.58 であったが、皮膚がん(1.2)および膀胱がん(1.3)はコホートの残りと同様であった(MacMahon et al., 1988; Table 7 参照)。

米国における非ホジキンリンパ腫の症例対照研究で、ヘプタクロルや他の有機塩素系農薬への自己申告による暴露との関連性が報告された(Cantor et al., 1992)。アイオワ州の

State Health Registry ならびにミネソタ州の病院・病理検査記録を調査して、症例の確認が行われた。詳細検討の結果からは、非ホジキンリンパ腫のリスクと、血清中の有機塩素系農薬の個々の濃度あるいはクロルダン関連物質(*trans*-ノナクロル、ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシド、オキシクロルダン[oxychlordane])の合計濃度が関連するという証拠は得られなかった(Cantor et al., 2003)<sup>3</sup>。

米国アイオワおよびミネソタ州の男性を対象とした別の調査で、白血病 578 例(340 生存例と 238 死亡例)と対照 1245 例が分析された(Brown et al., 1990)。農業への従事とヘプタクロル使用の間に関連性が認められた(OR = 0.7, 95% CI 0.3~1.6)が、交絡が考えられる他農薬への曝露に関し推定値の調整は行われなかった。ヘプタクロル(あるいはクロルダン)の農作物への使用頻度の上昇に伴って白血病の発生リスクが上昇することを示す証拠はないとの結論に至った(IARC, 2001)。

最近の研究が有機塩素系農薬および PCB への職業曝露と前立腺がんの関連性を示唆しているが、とくにヘプタクロルとの関連性を示唆するわけではない(Mills & Yang, 2003; Ritchie et al., 2003)。有機塩素系農薬(リンデンとヘプタクロル)、有機リン系農薬(ジクロロボス[diclorvos])、薰蒸剤(臭化メチル[methyl bromide])、あるいはトリアジン系除草剤(シマジン[simazine])に比較的高濃度で曝露している米国カリフォルニア州のヒスパニック系農民は、低濃度曝露の農民と比べて前立腺がんの発生リスクが高かった(使用期間 1987~1999 年)(Mills & Yang, 2003)。高いオッズ比(OR)が報告されたのは、ヘプタクロル(1.35)、ジクロロボス(1.35)、シマジン(1.53)、リンデン(1.32)である。しかし、複数の物質への曝露であるため、ヘプタクロルが果たす役割は不明である。Ritchie ら(2003)の調査では、99 対照例と前立腺がん 58 症例で 5 歳きざみの年齢による頻度マッチングが行われた。症例と対照の間に、自己申告による曝露に差はなかった。ヘプタクロルエポキシドが、

---

<sup>3</sup> 本 CICAD の執筆者らは、1969~1983 年に米国環境庁(USEPA)の National Human Adipose Tissue Survey で収集されたデータセットのヒト脂肪試料を用いて、ヘプタクロルエポキシドの分析が行われた調査について認識している。確認された非ホジキンリンパ腫の 175 症例を 481 対照例とマッチさせた。調査対象はおもに死亡者であり(>96%)、性別、年齢、米国内の居住地、人種/民族についてマッチさせた。条件付きロジスティック回帰分析は、ヘプタクロルエポキシドが非ホジキンリンパ腫に有意に関連することを示した(最下部四分位との比較: 第 3 四分位 OR=1.82、95%CI 1.01~3.28、第 4 四分位 OR=3.41、95%CI 1.89~6.16[Quintana et al., 2004])。本調査が CICAD 評価で考慮されなかったのは、締切日後に公表されたからである。

**Table 7: Cancer mortality study of workers (pesticide and termite control operators) exposed to heptachlor in the USA.<sup>a</sup>**

Cancer	No. of deaths	SMR	95% CI
<b>Entire cohort of applicators (mixed exposure, including heptachlor)</b>			
Lung	108	1.4	1.1–1.6
Skin	9	1.3	0.65–2.2
Bladder	5	1.2	0.50–2.5
Lymphatic/haematopoietic	25	0.97	0.67–1.4
<b>Termite control operators only (exposure mainly to chlordane and heptachlor)</b>			
Lung	30	0.97	0.7–1.3
Skin	3	1.2	0.4–2.9
Bladder	2	1.3	0.3–3.9
Buccal cavity and pharynx	5	1.4	0.5–3.3
Stomach	5	1.1	0.4–2.5
Colon	11	1.1	0.6–2.0
Liver	2	1.1	0.1–4.0
Pancreas	6	1.0	0.4–2.2
Larynx	4	2.4	0.7–6.2

<sup>a</sup> MacMahon et al. (1988), adapted from IARC (2001).

症例 14 例(24%)と対照 34 例(34%)で検出可能であった。ヘプタクロルエポキシドの脂質調整血清濃度が 0.006~0.02 µg/g および >0.21 µg/g の症例で、調整オッズ比がそれぞれ 0.58 および 0.33 と報告された。

## 9.2 一般住民

### 9.2.1 乳がん

乳がん発生リスクの上昇が、ヒトの乳腺脂肪組織や血清中での有機塩素系農薬の蓄積と関連するのではとの懸念が最近高まっているが、現在のところこれを裏付ける証拠はほとんどない(Høyer et al., 1998, 2000; Ward et al., 2000; Zheng et al., 2000)。

数件の調査で、乳腺脂肪組織試料中のヘプタクロルエポキシド濃度が乳がんの女性と良性疾患の女性で比較された。これらのうち 2 件の調査(Mussalo-Rauhamaa et al., 1990; Falck et al., 1992)結果から、ヘプタクロルエポキシドと乳がんとの間に相関性が示唆され

たものの、両調査では乳がんの発生にヘプタクロルより強く相関する他農薬がはるかに高い濃度で認められた。

他の調査が、乳がんとヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドの血清あるいは血中濃度とを比較している(Table A5-11 参照)。最近の 2 件の調査で、血清／血中濃度が乳がん症例で対照より高いことがわかった(Dello Iacovo et al., 1999; Mathur et al., 2002)。

### 9.2.2 生殖毒性

米国疾病管理予防センター(CDCP)の先天異常監視プログラムによって収集され、病院が作成したデータから算出された、主要な先天性奇形 23 種の発生率を経時的・地域別に分析したところ、ハワイオアフ島で 1981～1983 年(市販用牛乳が殺虫剤ヘプタクロルによって汚染されていた時期、§ 6.2.1 参照)には注目すべき発生率上昇は認められなかった。これは、オアフ島の過年度の発生率、ならびに汚染が発生しなかった他のハワイ諸島および全米の発生率との比較に基づくものであった。心血管異常および股関節脱臼の発生率上昇が明らかであったが、これは暴露より早い時期においてであった。1981～1982 年の 2 年間に、19159 件の出産(オアフ島での出産の 68%、他のハワイ諸島での全出産[8663 件])が先天異常監視プログラムに報告された。本調査では、オアフ島の多くの住民が実際にはヘプタクロルに暴露していなかった(牛乳非摂取)という暴露状況の誤分類があったため、暴露の影響を最小限に抑えている(Le Marchand et al., 1986)。

別の 2 件の調査がオアフ島におけるヘプタクロル暴露コホートを調べている。Burch(1983)は、1968～1982 年の出生・死亡・胎児死亡証明書を用いて、出産転帰の傾向を調べた。過年度と比べて 1982 年の出産転帰に有意な変化はみられなかった。Grafton-Wasserman(1988)は、カルテを用いて 2 ヶ所の医療センターにおける周産期出産の転帰を、1978 年および 1979 年の出産転帰と比較した。出生時体重、妊娠期間、性比に明らかな変化はみられなかった。個人暴露量が評価されていないため、これらすべての調査には限界がある。

### 9.2.3 神経系への影響

Hoffman(1985)は、ヘプタクロルエポキシドに胎内で母乳を介して暴露した可能性のある、米国ハワイ州オアフ島で 1982 年に生まれた乳児 120 人の経時的評価を報告した(Baker et al., 1991)。母親 69 人の母乳中ヘプタクロルエポキシド平均濃度は、123 ng/g 乳脂肪であった。母乳中ヘプタクロルエポキシド濃度と、出生児低体重、妊娠期間、黄疸の間に有意な因果関係が認められた。身体発育はいずれの暴露指標とも相関していなかつ

た。しかし、行動獲得が4および8ヵ月時点で緩慢であったが、18および36ヵ月時点ではそうした所見はみられなかった(Hoffman, 1985; 詳細不明)。

牛乳汚染時に胎内にいたオアフ島の高校生332人を無作為抽出し、オアフ島生まれではないが1年生から同島に住んでいる高校生113人(対照グループ)で、神経行動試験が行われた。両グループで、年齢、学校、家庭で話す第一次言語、民族性で頻度マッチングが行われた。母親が申告した牛乳摂取量をヘプタクロルエポキシド暴露の既往の指標とした。神経行動学的機能および学業成績を評価するため、さまざまなテストの実施、学業成績の検討、ならびに教師の聞き取り調査を行なった。交絡因子で調整した多変量解析によると、ヘプタクロルエポキシドへの妊娠期暴露では、とくに抽象概念形成、視覚認知、運動計画といった神経学的能力が低く、行動上の問題が多いことが指摘された。累積の平均成績値など学校ベースの成績指標では強い相関性はみられなかった(Baker et al., 2001, 2004、詳細不明)

Hertz-Picciotto ら(2003, 2004)は、1964~1967年に米国カリフォルニア州サンフランシスコ・ベイエリアで生まれた小児399人を、非言語知覚的推理テストのレーブンマトリックステスト(Raven's Progressive Matrices)、ならびに言語発達テストのピーボディ絵画語彙テスト(Peabody Picture Vocabulary Test)を用いて5年後に検査し、結果を報告している。さまざまな交絡因子で調整が行われた。テスト結果が、小児の母親の妊娠第二期および第三期の保存血清試料中のヘプタクロルエポキシド濃度と比較された。ヘプタクロルエポキシド濃度は、レーブンマトリックステストの低スコアと有意に相関していたが、ピーボディ絵画語彙テストのスコアとは関係していなかった。レーブンテストでは、モデルにPCBを含めると精度が著しく低下し、ヘプタクロルエポキシドと認知障害の間にみられるいずれの相関性も、PCBあるいは未確認の交絡因子への同時暴露によると考えられた(Hertz-Picciotto et al., 2004)。

#### 9.2.4 脆弱／高感受性集団

ヘプタクロル／ヘプタクロルエポキシドに汚染された母乳で育った乳児と、両物質による汚染牛乳を飲んでいる妊娠した母親と小児は、とくに感受性の高い集団と思われる。オアフ島住民に関する最近の研究(上記参照)と、神経毒性、免疫毒性、生殖エンドポイントに関する動物試験の最近のデータ(§8参照)は、ヘプタクロルが主としてこうした感受性の高い時期に作用する化学物質であると指摘している。

地域によっては、母乳中に比較的高濃度のヘプタクロルが依然として報告されている(§6.21 および Table A5-12 参照)。さらに、高濃度のヘプタクロルが野菜類および魚類中に

報告される地域もある(§ 6.21 参照)。発育中の胎児、乳児、幼児がこの暴露を介して、神経系あるいは免疫系への影響を受けるのではないかとの懸念がある。

## 10. 実験室および自然界の生物への影響

### 10.1 水生環境

ヘプタクロルの急性毒性を明かにするため、さまざまな栄養段階を代表する水中生物(淡水種と海洋種)でいくつかの試験が行われ、その一部を Table 8 および Table 9 に示した。これらの表中に記載したすべての試験は、CICAD 執筆者が重要試験として選んだものである。USEPA(1980)、IPCS(1984)、Fendick ら(1990)、および ECETOC(2003)の広範なレビューには、補足的データがまとめられ、一部にコメントが寄せられている。しかし、これらの多くの試験にはほとんど価値がないのは、ヘプタクロルの、あるいは他化学物質およびヘプタクロルを含む工業用バルクの初期濃度が測定されず、用いたヘプタクロルの化学的純度が特定されず(すなわちヘプタクロルおよび共存化学物質をさまざまな濃度で含む工業用バルク)、ヘプタクロルの非生物的・生物的消失が試験期間を通じて考慮されず、もしくは試験に用いた濃度がヘプタクロルの水溶性を何倍も上回っていたためである。それゆえに、種間に存在する大きな相違が、多くの場合種感受性の違いではなく試験のばらつきによる可能性があるのかを判断するのはむずかしい。

Leigh(1969)によると、ヘプタクロルは微生物群に悪影響を及ぼさない。しかしながら、ヘプタクロルが微生物活性を妨害していないことを確認するための指針となる試験は存在しない。

ヘプタクロルは、藻類、無脊椎動物、魚類などさまざまな淡水種および海洋種双方に対して明らかに毒性を示す(Table 8、Table 9 および USEPA, 1980 で検討されたデータ; IPCS, 1984; Fendick et al., 1990; ECETOC, 2003 参照)。

淡水性藻類および海洋/汽水性藻類の生長はともに、ヘプタクロルによって阻害された。しかし、限られたデータによると、塩水藻類は調べた淡水種 1 種 *Pseudokirchneriella subcapitata* より低い感受性を示すようである(Table 8 および Table 9 参照)。

淡水および海水性の無脊椎種は、ともにヘプタクロルによって悪影響を受ける。さらに、報告値は広範囲に及んでおり、Schimmel ら(1976)が塩分濃度 26~30%で報告したピンクシュリンプ(*Penaeus duorarum*)の最低 LC<sub>50</sub>(96 時間)は 0.03 µg/L であった。

魚類数種を対象とした毒性試験(Table 8 と Table 9)で、ごく最近報告された LC<sub>50</sub>(48 時間インキュベーション)は、日本のメダカ(*Oryzias latipes*)で設定されたヘプタクロル 14 µg/L である(MITI, 1992)。Schoettger(1970)による過去のデータによると、ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)の LC<sub>50</sub>(96 時間インキュベーション)は約 13 µg/L と類似していたが、Henderson ら(1959)が同魚で報告した LC<sub>50</sub>(48 時間)は 23 µg/L、LC<sub>50</sub>(96 時間)は 19 µg/L であった。Macek ら(1976)はファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)を用いて、LC<sub>50</sub>(10 日間)を 7 µg/L と報告した。Macek ら(1976)は、60 日間 NOEC を 0.86 µg/L と推定した。Suter & Tsao (1996)と ECETOC (2003)双方は、Macek ら(1976)による報告データを用いて分析を行った。

塩水条件下では、最低値はスポットクローカー(*Leiostomus xanthurus*)で報告された測定 LC<sub>50</sub> (96 時間)の 0.86 µg/L(Schimmel et al., 1976)である。しかし、Hansen と Parrish(1977)は、シープスヘッドミノー(*Cyprinodon variegatus variegatus*)で急性 LC<sub>50</sub> (96 時間)を 11 µg/L と報告し、稚魚から開始する 18 週間のパーシャルライフサイクル試験では LOEC を 3 µg/L とした。

ごく最近、Okoumassoun ら(2002)はニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)を用いて、ヘプタクロルの EC<sub>50</sub> をおおよそ 45.5 mg/L(122 µmol/L)と報告した。この値は、細胞質にあるエストロゲン受容体への 17β-エストラジオールの結合力を 50%阻害した、相対有効濃度を指している。ヘプタクロルは、ビテロゲニン生成を誘発しなかったため、エストロゲン作用をもたないことを示した。しかし、17β-エストラジオールとの同時暴露実験は、ヘプタクロルがエストロゲン受容体から 17β-エストラジオールを十分には追い出せなかったことから、強力な競合剤ではないにもかかわらず、17β-エストラジオールに対する肝細胞の反応を阻害することを示した。したがって、著者らは 17β-エストラジオールと受容体の正常な相互作用を、ヘプタクロルが妨げるとの考えを示した。それによって、ヘプタクロルは魚類でエストロゲン反応を弱めると考えられる。

## 10.2 陸生環境

ヘプタクロルは鳥類に対して中程度の毒性を示し、食事経由の LC<sub>50</sub> は 90~約 500 mg/kg 体重である(Table 10 の事例参照)。Podowski ら(1979)はラットなど代表的なげっ歯類の名目上の 24 時間 LD<sub>50</sub> を 71 mg/kg 体重と報告した。しかし、陸生環境中の代表的脊椎動物であるマウスやウサギなど他のげっ歯類で報告した LD<sub>50</sub> は 40~約 162 mg/kg 体重であり、多くの場合試験物質の純度が特定されておらず、限られた数の動物しか対象としていない(§ 8 参照)。しかしながら、Okoumassoun ら(2003)はごく最近になって、ラッ

Table 8: Toxicity of heptachlor in freshwater aquatic organisms.

Species tested	End-point (effect other than survival)	Concentration <sup>a</sup> (mg/l)	Reference
<b>Green algae</b>			
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (old name <i>Selenastrum capricornutum</i> )	96-h EC <sub>50</sub> (growth inhibition)	0.027–0.04 <sup>b</sup>	USEPA (1980)
<b>Invertebrates</b>			
Midge ( <i>Tanytarsus dissimilis</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	>2.5, as no mortality was observed (nominal) <sup>c</sup>	Holcombe et al. (1983)
Mosquito larvae ( <i>Culex pipiens quinquefasciatus</i> )	LC <sub>50</sub> <sup>d</sup>	0.005 (nominal)	Lu et al. (1975)
Water flea ( <i>Daphnia magna</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	0.08 (nominal)	Macek et al. (1976)
Water flea ( <i>Simocephalus serrulatus</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	0.047	Mayer & Ellersieck (1986)
	48-h LC <sub>50</sub>	0.08	Mayer & Ellersieck (1986)
Amphipod ( <i>Gammarus fasciatus</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.18	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.056	
	24-h LC <sub>50</sub>	0.14	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.04	
Amphipod ( <i>Gammarus lacustris</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.15	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.029	
Crayfish ( <i>Orconectes nais</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.0026	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.0005	
Grass shrimp ( <i>Palaemonetes kadiakensis</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.03	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.0018	
Stonefly ( <i>Claassenia sabulosa</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.009	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.0028	
Stonefly ( <i>Pteronarcella badia</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.006	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.0009	
Stonefly ( <i>Pteronarcys californica</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.008	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.0011	
Snail ( <i>Aplexa hypnorum</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	1.45 (nominal) <sup>c</sup>	Holcombe et al. (1983)
<b>Fish</b>			
Japanese medaka ( <i>Oryzias latipes</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	0.014 (nominal)	MITI (1992)
Bluegill sunfish ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.030 (nominal) <sup>f</sup>	Henderson et al. (1959)
	48-h LC <sub>50</sub>	0.023 (nominal) <sup>f</sup>	
	96-h LC <sub>50</sub>	0.019 (nominal) <sup>f</sup>	
Bluegill sunfish ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.083 (nominal)	Schoettger (1970)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.013 (nominal)	
Guppy ( <i>Poecilia reticulata</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.16 (nominal) <sup>c</sup>	Henderson et al. (1959)
	48-h LC <sub>50</sub>	0.11 (nominal) <sup>c</sup>	
	96-h LC <sub>50</sub>	0.11 (nominal) <sup>c</sup>	
Fathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> )	24-h LC <sub>50</sub> <sup>*</sup>	0.060 (nominal) <sup>f</sup>	Henderson et al. (1959)
	48-h LC <sub>50</sub> <sup>*</sup>	0.058 (nominal) <sup>f</sup>	
	96-h LC <sub>50</sub> <sup>*</sup>	0.056 (nominal) <sup>f</sup>	
	24-h LC <sub>50</sub>	0.097 (nominal) <sup>f</sup>	
	48-h LC <sub>50</sub>	0.094 (nominal) <sup>f</sup>	
	96-h LC <sub>50</sub>	0.094 (nominal) <sup>f</sup>	
Fathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> )	240-h LC <sub>50</sub>	0.007 (nominal)	Macek et al. (1976)
	60-day NOEC (growth)	0.000 86 (nominal)	

Table 8 (Contd)

Species tested	End-point (effect other than survival)	Concentration <sup>a</sup> (mg/l)	Reference
Goldfish ( <i>Carassius auratus</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.52 (nominal) <sup>c</sup>	Henderson et al. (1959)
	48-h LC <sub>50</sub>	0.28 (nominal) <sup>c</sup>	
	96-h LC <sub>50</sub>	0.23 (nominal) <sup>c</sup>	
Rainbow trout ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.032	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.032	
	24-h LC <sub>50</sub>	0.044	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.043	
	24-h LC <sub>50</sub>	0.019	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.007	
	24-h LC <sub>50</sub>	0.011	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.0071	
	24-h LC <sub>50</sub>	0.011	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.0074	
	24-h LC <sub>50</sub>	0.0098	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.008	
Northern pike ( <i>Esox lucius</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.008	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.0082	
Redear sunfish ( <i>Lepomis microlophus</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.034	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.017	
Fathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.063	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.023	
Channel catfish ( <i>Ictalurus punctatus</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.028	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.025	
Black bullhead ( <i>Ictalurus melas</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.086	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.063	
Largemouth bass ( <i>Micropterus salmoides</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.019	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.010	
<b>Amphibians</b>			
Fowler's toad ( <i>Bufo woodhousei fowleri</i> )	24-h LC <sub>50</sub>	0.844	Mayer & Ellersieck (1986)
	96-h LC <sub>50</sub>	0.435	

<sup>a</sup> As heptachlor can evaporate to some extent from and react in the aqueous phase and therefore reduce the actual concentration of the test compound over time, we specified (in parentheses) whether the values given were based upon nominal (initial experimental concentrations) or effective (loss of compound checked and accounted for) concentrations if such information was provided.

<sup>b</sup> Range of values due to different proportions of test substance abiotically transformed to hydroxychlordehne in water.

<sup>c</sup> Technical heptachlor (containing 65%, 72%, or 74% active ingredient) was employed, and given values were adjusted correspondingly to account for the amount of active ingredient present.

<sup>d</sup> Time not specified.

<sup>e</sup> Data obtained using hard water (calcium carbonate concentration of 400 mg/l instead of 20 mg/l).

ト肝細胞を用いてヘプタクロルの細胞毒性を証明している。乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを用いて、著者らは濃度 50~100 μmol/L(すなわち、約 19~37 mg/L、24 および 48 時間インキュベーション)で明らかな細胞毒性を示した。

## 11. 影響評価

### 11.1 健康への影響評価

### 11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

ヘプタクロルは哺乳類の胃腸管から容易に吸収され、おもにヘプタクロルエポキシドと微量代謝物に代謝される。ヘプタクロルエポキシドは脂肪組織に蓄積し、胎盤を通過することが証明されている。さらに、ヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドは母乳中で検出される。

ヘプタクロルは、*in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験で大部分は陰性反応を示す。ヘプタクロルが *in vitro* でギャップ・ジャンクション細胞間連絡を阻害するとの証拠が増えていく。

動物試験における短時間暴露は、神経毒性学的障害と死亡を引き起こす。イヌ、ラット、マウスの短期および長期の両試験で、肝臓が標的器官と認められた。

ヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドの混合物(1:3)を、1、5、10、25、50 mg/kg の用量でマウスに30日間与えた給餌試験で、用量に依存した肝臓の組織病理学的変化(小葉中心性および中間帯肝細胞肥大)に対する NOAEL は 1 mg/kg であった(Wazeter et al., 1971a) [NOAEL = 0.13 mg/kg 体重/日]。

イヌの2年間給餌試験で、ヘプタクロルエポキシド0、1、3、5、7、10 mg/kg を混餌投与した。用量に依存した肝臓の組織病理学的変化に対する NOAEL は 1 mg/kg であった(Wazeter et al., 1971b, 1971c) [NOAEL = 0.025 mg/kg 体重/日]。

ラットの生殖試験で、母体毒性を示す臨床症状(体重増加量の用量依存性変化)は認められなかった(Smialowicz et al., 2001) [母体毒性の NOAEL = 3 mg/kg 体重/日]。1件の試験では同腹仔数の減少が認められた。すべての試験において、仔の出生後死亡がもっとも明らかな所見であった[仔の出生前・後生存率に対する NOAEL = 6 mg/kg 体重/日]。肝臓の組織検査は行われておらず、NOAEL ははるかに低いと考えられる。

催奇形性は観察されなかった。

神経系統の発達に、シクロジエン系農薬によって影響を受けることを示す証拠が増えていく。ヘプタクロルの反復投与によって雌ラットに現れる影響は、行動の変化、過剰興奮、自律神経系作用などである(Moser et al., 1995) [NOAEL = 2 mg/kg 体重/日]。これとは別に、ラットをヘプタクロル 0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日に出生前暴露した神経毒性試験で

Table 9: Toxicity of heptachlor in marine aquatic organisms.

Species tested	Salinity (%)	End-point (effect other than survival)	Concentration* (mg/l)	Reference	
<b>Green algae</b>					
<i>Dunaliella tertiolecta</i>		96-h EC <sub>50</sub> (growth inhibition via biomass)	2.26 (nominal)	USEPA (1980)	
<i>Skeletonema costatum</i>		96-h EC <sub>50</sub> (growth inhibition via biomass)	0.093 (nominal)	USEPA (1980)	
<i>Porphyridium cruentum</i>		96-h EC <sub>50</sub> (growth inhibition via biomass)	0.27 (nominal)	USEPA (1980)	
<b>Invertebrates</b>					
Korean shrimp ( <i>Palaemon macrodactylus</i> )	26	96-h LC <sub>50</sub>	0.015 (nominal)	Schoettger (1970)	
Pink shrimp ( <i>Penaeus duorarum</i> )	20–22	96-h LC <sub>50</sub>	0.000 11 (measured) <sup>b</sup>	Schimmel et al. (1976)	
Pink shrimp ( <i>Penaeus duorarum</i> )	26–30	96-h LC <sub>50</sub>	0.000 03 (measured)	Schimmel et al. (1976)	
Sand shrimp ( <i>Crangon septemspinosa</i> )	24	24-h LC <sub>50</sub>	0.11 (nominal)	Eisler (1969)	
		48-h LC <sub>50</sub>	0.028 (nominal)		
		96-h LC <sub>50</sub>	0.008 (nominal)		
Grass shrimp ( <i>Palaemonetes vulgaris</i> )	24	24-h LC <sub>50</sub>	>6.5 (nominal)	Eisler (1969)	
		48-h LC <sub>50</sub>	3.3 (nominal)		
		96-h LC <sub>50</sub>	0.44 (nominal)		
Hermit crab ( <i>Pagurus longicarpus</i> )	24	24-h LC <sub>50</sub>	0.47 (nominal)	Eisler (1969)	
		48-h LC <sub>50</sub>	0.10 (nominal)		
		96-h LC <sub>50</sub>	0.06 (nominal)		
Eastern oyster ( <i>Crassostrea virginica</i> )	21	96-h EC <sub>50</sub> (shell growth)	0.021 (nominal)	Mayer (1987)	
		23	96-h EC <sub>50</sub> (shell growth)		0.017 (nominal)
		26	96-h EC <sub>50</sub> (shell growth)		0.0015 (nominal)
Blue crab ( <i>Callinectes sapidus</i> )	27	48-h EC <sub>50</sub> (immobilization)	0.068 (nominal)	Mayer (1987)	
Mysid shrimp ( <i>Mysidopsis bahia</i> )	23	96-h LC <sub>50</sub>	0.0034 (measured)	Mayer (1987)	
Grass shrimp ( <i>Palaemonetes vulgaris</i> )	26	96-h LC <sub>50</sub>	0.0011 (measured)	Mayer (1987)	
<b>Fish</b>					
Striped bass ( <i>Morone saxatilis</i> )	28	24-h LC <sub>50</sub>	0.023 (nominal)	Schoettger (1970)	
		96-h LC <sub>50</sub>	0.003 (nominal)		
Spot croaker ( <i>Leiostomus xanthurus</i> )	21	96-h LC <sub>50</sub>	0.000 85 (measured) <sup>b</sup>	Schimmel et al. (1976)	
Spot croaker ( <i>Leiostomus xanthurus</i> )	20–22	96-h LC <sub>50</sub>	0.000 86 (measured)	Schimmel et al. (1976)	
American eel ( <i>Anguilla rostrata</i> )	24	24-h LC <sub>50</sub>	0.071 (nominal)	Eisler (1970)	
		48-h LC <sub>50</sub>	0.049 (nominal)		
		96-h LC <sub>50</sub>	0.010 (nominal)		
Northern puffer ( <i>Sphoeroides maculatus</i> )	24	24-h LC <sub>50</sub>	0.24 (nominal)	Eisler (1970)	
		48-h LC <sub>50</sub>	0.19 (nominal)		
		96-h LC <sub>50</sub>	0.19 (nominal)		
Pinfish ( <i>Lagodon rhomboides</i> )	25–31	96-h LC <sub>50</sub>	0.004 (measured) <sup>b</sup>	Schimmel et al. (1976)	
Sheepshead minnow ( <i>Cyprinodon variegatus variegatus</i> )	21–25	96-h LC <sub>50</sub>	0.004 (measured) <sup>b</sup>	Schimmel et al. (1976)	
Sheepshead minnow ( <i>Cyprinodon variegatus variegatus</i> )		96-h LC <sub>50</sub>	0.011 (measured) <sup>b</sup>	Hansen & Parrish (1977)	
		18-week LOEC	0.003 (measured) <sup>b</sup>		
Striped mullet ( <i>Mugil cephalus</i> )	24	48-h LC <sub>50</sub>	0.0033 (nominal)	Mayer (1987)	

\* As heptachlor can evaporate to some extent from and react in the aqueous phase and therefore reduce the actual concentration of the test compound over time, we specified (in parentheses) whether the values given were based upon nominal (initial experimental concentrations) or effective (loss of compound checked and accounted for) concentrations if such information was provided.

<sup>b</sup> Technical heptachlor (containing 65%, 72%, or 74% active ingredient) was employed, and given values were adjusted correspondingly to account for the amount of active ingredient present.

Table 10: Toxicity of heptachlor for birds.

Species tested	End-point	Concentration (mg/kg body weight)	Reference
Mallard ( <i>Anas platyrhynchos</i> )	Dietary <sup>a</sup> LC <sub>50</sub>	480 (nominal)	USFWS (1975)
Ring-necked pheasant ( <i>Phasianus colchicus</i> )	Dietary <sup>a</sup> LC <sub>50</sub>	224 (nominal)	USFWS (1975)
Japanese quail ( <i>Coturnix japonica</i> )	Dietary <sup>a</sup> LC <sub>50</sub>	93 (nominal)	USFWS (1975)

<sup>a</sup> Dietary LC<sub>50</sub> values based on active ingredient present in technical-grade heptachlor in ad libitum diet calculated to produce 50% mortality in 8 days (5 days of diet containing heptachlor followed by 3 days of normal diet).

は、全投与量で発達遅滞、GABA 作動性神経伝達の変化、ならびに認知障害をはじめとする神経行動変化が示唆された(Moser et al., 2001)。統計データの報告はないが、LOAELはおそらく 0.03 mg/kg 体重/日であったと考えられる。

免疫学的検査によれば、ヘプタクロルへの出生前暴露(0、0.03、3 mg/kg 体重/日)後に、ヒツジ赤血球への一次および二次応答の反応が抑制されることが指摘された。

工業用ヘプタクロルを混餌投与した雌雄 B6C3F1 マウスではともに、肝細胞がんが用量に依存してきわめて高頻度に発生した。時間加重平均投与量は、雄マウスで 6 および 14 mg/kg、雌マウスで 9 および 18 mg/kg であった(NCI, 1977)。Osborne-Mendel ラットでは時間加重平均投与量が雄で 39 および 78 mg/kg、雌で 26 および 51 mg/kg で、肝がんは観察されていない(NCI, 1977) [NOAEL = 雄で 39 mg/kg (= 2 mg/kg 体重)、雌で 26 mg/kg (= 1.3 mg/kg 体重)]。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能は正確に評価できなかった(JMPR, 1992)。

C3H マウスにヘプタクロルあるいはヘプタクロルエポキシドを 2 年間混餌投与(10 mg/kg[= 0.5 mg/kg 体重])したところ、肝細胞がんの発生頻度がヘプタクロルでは雌のみに、ヘプタクロルエポキシドでは雌雄ともに有意に増加した(United States Food and Drug Administration study performed in 1965, summarized in Epstein, 1976)

CD-1 マウスにヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドの混合物を 18 ヶ月間与えた試験で、肝細胞がんと肝小結節の合計発生頻度が 10 mg/kg 混餌[= 0.5 mg/kg 体重]投与群の雌雄で有意に増加した(IRDC, 1973)。

マウスを用いたイニシエーション・プロモーション試験では、*N*-ニトロソジエチルアミン投与後にヘプタクロルを投与すると、肝細胞がんの発生頻度が増加した。

公表されている疫学調査は、ヒトへの影響とヘプタクロル暴露の間に明らかな関連性を

示すことはできなかった。

### 11.1.2 ヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシドの耐容摂取量・濃度の設定基準

ヘプタクロルのヒトへの影響に関するデータは不十分である。そのため、耐容摂取量は動物データに基づいている。

ヘプタクロルは、0.5 mg/kg 体重以上の用量でマウスに発がん性を示すことがわかった。ラットには発がん性を示さなかった。マウス肝では発がんプロモーターとして作用する。マウス肝の腫瘍は遺伝毒性メカニズムによって誘発される可能性は少ない。それゆえに、非腫瘍性影響(肝臓の組織病理学的変化、神経毒性学的影響、免疫学的影響)が耐容摂取量の算出基準として選ばれた。これらの影響は発がん作用がみられた濃度のおおよそ 1/20 で報告されている。

給餌、強制経口、皮下注射によりヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシドを与えた動物では、死亡率の用量反応曲線がシャープである。

肝臓の組織病理学的変化に対するもっとも低い NOAEL は、イヌを用いた試験で得られた(Wazeter et al., 1971b, 1971c)(飼料 1 kg 中ヘプタクロル 1 mg=0.025 mg/kg 体重/日、標準表から計算)。ラットを用いた最近の発達神経毒性および免疫毒性学的試験では、0.03 mg/kg 体重/日が NOAEL あるいは LOAEL として報告されている。

最低 NOAEL の 0.025 mg/kg 体重/日に安全係数 200(種間差に 10、種内外挿に 10、データベースの不備に 2)を用いると、ヒトでの非発がん性影響に対する耐容摂取量は 0.0001 mg/kg 体重/日(0.1 µg/kg 体重)になる。

### 11.1.3 リスクの総合判定例

数件の調査が、過去 10 年間における食事経由のヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシド摂取量を推定している(§ 6 参照)。最近の食事によるヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの 1 日摂取量は、たとえばポーランドでは 1 人当たり 0.51~0.58 µg(Falandysz, 2003)と推定している(平均体重を 64 kg と想定すると、約 0.01 µg/kg 体重/日)。この値は、耐容摂取量 0.1 µg/kg 体重/日の 10 分の 1 である。この調査では、ヘプタクロルおよびヘプタクロルエポキシドの主要摂取源は、肉類、肉製品、動物性脂肪と考えられた。しかし、汚染河川から獲れる魚類(たとえばベンガル湾沿いバングラデシュのガンジス河口、およびトルコの Göksu デルタから、魚類中濃度 0.1~1 mg/kg の報告あり)、ヘプタクロル汚染畑

から収穫される野菜類(最高 16 mg/kg)、あるいは汚染牛乳(たとえばセネガルのダカールでは  $\mu\text{g}/\text{kg}$  程度、インドのラジャスタン州ジャイプール市では mg/kg 程度)のように食物が汚染されている場合、食事経由の 1 日摂取量ははるかに高くなる。汚染食物の長期間摂取は、健康にリスクを与える可能性がある。

ヨルダンにおける母乳哺育児によるヘプタクロルの 1 日摂取量(最高値を例にとる)は、母乳の 1 日摂取量を 150 g/kg 体重、母乳の平均脂肪含有量を 3.1%と想定した Alawi と Khalil(2002)のデータに基づき計算すると、平均  $0.67 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重であった。2000 年における乳児のヘプタクロルエポキシドの 1 日摂取量は平均  $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重であった(Alawi & Khalil, 2002)。報告濃度が正しいとするならば、これらの数値は耐容摂取量より 10 倍以上も高く、懸念される問題である。

#### 11.1.4 健康リスク評価における不確実性

ヘプタクロルのヒトへの影響に関するデータは不十分である。

中核となる動物試験は、適正動物試験実施基準(GLP)に準じて行われた最近の試験ではない。執筆者らが入手できない古い試験で、大部分が不十分な未公表報告書である。

ラットを用いた最近の神経毒性および免疫毒性試験によって、試験した最低用量において影響の発現が認められた。

一部の環境試料では、報告値が真にヘプタクロル汚染によるのか、実験あるいは計算誤差によるのかは定かではない。

耐容摂取量は 1 物質で計算される。多くの試験結果からは、通常は数種の残留性物質(他の有機塩素系農薬など)がヘプタクロルやヘプタクロルエポキシドよりはるかに高い数値で存在していることがわかっている。それゆえに、健康リスクの推定は 1 物質だけでは行うことはできず、とくにその食物あるいは組織で検出される一連の化合物を対象とせねばならない。

#### 11.2 環境への影響評価

ヘプタクロルとヘプタクロルエポキシドは残留性が高く、環境中の大気、水、土壌、底質といったすべてのコンパートメントに加えて、植物(野菜)、魚類その他水生生物、両生類と爬虫類、鳥類とその卵、水生・陸生哺乳類でも見ついている。とくに脂肪組織中に

多く見つかり、そこで蓄積する。食物連鎖を上位へ移動する。

### 11.2.1 水生環境

ヘプタクロルの主要な環境標的コンパートメントは土壌と底質であり、そうした場所では非生物的反応によってゆっくりと変換され、微生物による好気性変換は起こりにくい。したがって、生物学的あるいは非生物学的除去が促進されない状況では、この残留性有機汚染物質がこれら 2 つのコンパートメントで検出可能な濃度で存在すると考えられる。しかしながら、利用可能なデータでは、すべての発生源から現在放出されているヘプタクロル(その適用は大部分の国で規制されている)を確実に定量することは不可能である。

実験によって求めた生物濃縮データおよび測定した  $\log K_{ow}$  値から、ヘプタクロルとそのエポキシド双方で高い生物蓄積能が認められる。算出した土壌吸着係数は、土壌吸着能が高いことを示している。したがって、ヘプタクロルは地下水には容易に溶出せず、水生環境中でのそのバイオアベイラビリティは粒子状物質や溶存有機物質の存在下ではいくぶん制限されるかもしれない。

海洋および淡水環境中ではヘプタクロル毒性を示唆する指針値を確率手法で求めることができるが、これを可能にしているのはデータセットが大量にあるためである。用いた方法論を Appendix 7 に詳述する。

淡水環境に対しては、指針値の設定に 23 のデータポイントが選ばれた。毒性値および実測値の選択基準を Appendix 7 に提示する。これらの急性毒性値は急性毒性値：慢性毒性値の比 10 を用いて慢性毒性値に変換された。50%の信頼度で 99%の種を保護しうる指針値は、ヘプタクロル 10 ng/L と算出された(Appendix 7 の Figure A7-2 参照)。

海洋環境に対しては、18 の毒性値を用いて同様に指針値を算出した。さらに詳しい情報については、Appendix 7 ならびに Table A7-2 参照のこと。50%の信頼度で 99%の種を保護しうる一般的な指針値は、ヘプタクロル 5 ng/L と算出された(Appendix 7、Figure A7-3 参照)。

水生環境についてのリスクの総合判定は、ヘプタクロルの局所濃度(実測濃度)と指針値の比を計算して行われる。ヘプタクロルの環境中への出現に関するデータには大きなばらつきがあるため、Table 11 では水生環境中での報告濃度の上限・下限値(特定値ではない)および関連指針値に基づき、リスクの総合判定例を比較している。

**Table 11: Sample risk characterizations for different aquatic environments.**

Measured concentration (MC) range <sup>a</sup> (ng/l)	Guidance value (GV) <sup>b</sup> (ng/l)	MC/GV ratio range
Surface water 0.0001–62 000	10	0.000 01–6200
Seawater 0.025–0.15	5	0.005–0.03

<sup>a</sup> Included are data from 1996 onwards, with lowest and highest reported values determining the range (see Table A5-2 in Appendix 5 for data). The extreme outlier for seawater (Straits of Johore between Singapore and Malaysia with 233 ng/l; Basheer et al., 2002) is not included.

<sup>b</sup> Guidance value obtained from species sensitivity distributions for the protection of 99% of species with 50% confidence (see Appendix 7).

淡水環境からの地表水を例にとると、最高報告値は 62000 ng/L(Appendix 5 の Table A5-2 参照、Ayas et al., 1997)であり、これを最悪の実測局所濃度として採用する。種感受性分布に基づく指針値は 10 ng/L で、実測濃度と指針値の比は 6200 となり、1 をはるかに上回る。したがって、数カ国の地表水(Table A5-2 参照)では、上記の高度汚染区域における水生環境に対しては重度のリスクがあると考えられる。雨水の実測濃度は、ヘプタクロルが地球規模で大気中に分布していることを示す指標である。その値域(0.073~4 ng/L)は地表水の値域範囲内に収まる。

海洋種は淡水種に比べてヘプタクロルへの感受性が高いようであるが、海水中でのヘプタクロル濃度がより低いことは全体のリスクを軽減する。海水に関しては、最も信頼性の高いヘプタクロル実測値は約 0.15 ng/L である(Bering Sea; Yao et al., 2002)。種感受性分布に基づく指標値 5 ng/L を用いると、実測値と指標値の比は 0.03(すなわち 1 未満)となり、リスクが低いことを示している。

### 11.2.2 陸生環境

ヘプタクロルは、土壌(約 43%)および底質(約 55%)中に分配されやすく、水中への分配はわずかである(約 2%)。陸生コンパートメントに関しては、げっ歯類や鳥類を用いた毒性試験はわずかしが行われていない。いずれの試験も、定量的リスク判定の根拠としての信頼性は高くないようである。ヘプタクロルがシロアリ駆除剤として使用されていることに留意せねばならない。

ラットの試験では、ヘプタクロルは 0.03 mg/kg 体重/日で神経毒性および免疫毒性を示すことがわかった (§ 8.6 および § 8.7 参照)。世界有数の鳥類繁殖・越冬地であるトルコの Göksu デルタは、Göksu 川によって農地土壌からデルタへと運ばれた有機塩素系農薬によって汚染されている。この地域から、ヘプタクロル/ヘプタクロルエポキシドが鳥類とその卵中に数 mg/kg 程度で検出されている。そうした濃度のヘプタクロルが鳥集団に及ぼす影響については、現段階では推測の域を出ない。

### 11.2.3 環境影響評価における不確実性

ヘプタクロルは水から気化、あるいは水と反応するので、試験物質の有効濃度が記載されていない長期試験は、とくに信頼性が低いと考えられる。

汚染環境において通常ヘプタクロルと共存する他有機塩素系農薬の、相加・拮抗・相乗作用を予測するデータは見当たらない。

環境中のヘプタクロル毒性に関する最近のデータは不足している。さらに、報告されている多くの試験で、試験方法に明らかなばらつき(生物学上、方法論上)があり、そのためたとえ近縁種でも得られているデータを確実に比較することは、利用できるデータを考えると困難な作業である。

微生物に対するヘプタクロル毒性に関する有効データは不足している。

エポキシドに関する確実な資料は不足している。

陸系コンパートメントに関して、報告されている毒性試験はヘプタクロルの定量的リスク判定を行うには十分ではない。さらに、温暖および熱帯地方の土壌中でのヘプタクロル分解の相違に関するデータは、明らかに欠如している。ヘプタクロル(およびそのエポキシド)は土壌中で経年変化を起こし封じ込められる傾向があり、それゆえバイオアベイラビリティは各種土壌型によって左右される。

一部の報告された環境試料では、示された実測値が真にヘプタクロル汚染によるのか、実験あるいは計算誤差によるのか定かではない。

## 12. IOMC 機関によるこれまでの評価

2000年、IARC(2001)はクロルダンおよびヘプタクロルの発がん性を評価し、ヘプタクロルについては、ヒトでは**証拠不十分**、実験動物では**十分な証拠**があると結論した。総括的評価は、ヘプタクロルはヒトに対して**発がん性を示す可能性がある(グループ2B)**である。ヘプタクロルの検討はこれまでIARC作業グループによって、1978年(IARC, 1979)、1987年(IARC, 1987)、1990年(IARC, 1991)に行われた。

1966年、1970年、1991年、ヘプタクロルの評価がFAO/WHO農薬残留専門家合同委員会(JMPR)によって行われた(FAO/WHO, 1967, 1971; JMPR, 1992)。同委員会は、ヘプタクロルを直接食用作物に使用すべきではなく、食品製造への使用を段階的に廃止するよう勧告した。1966年に許容1日摂取量(ADI)が0~0.0005 mg/kg 体重/日と設定された(FAO/WHO, 1967)が、1992年には同委員会はデータベースの不備を認めて安全係数を200に上げ、0~0.0001 mg/kg 体重/日に変更した(JMPR, 1992)。

国際食品規格委員会(CAC)(1997)によって、以下の食品の内部や表面に残留するヘプタクロルとヘプタクロルエポキシド(脂溶性の残留農薬)総量に対する外因性残留基準(ERL)(mg/kg)が設定された：ダイズ油(粗製)には0.5、ニンジン、肉類(脂肪)、家禽肉(脂肪)には0.2、卵と野菜(ニンジン、ダイズ、サトウダイコン、トマトを除く)には0.05、穀物、綿の実、トマト、ダイズ(未熟な種子)、ダイズ油(精製)には0.02、柑橘類の果実とパイナップルには0.01、牛乳(脂溶性)には0.006である(Codex Alimentarius Commission, 1997)。

ヘプタクロルはロッテルダム条約(<http://www.pic.int/>)の下、2004年2月24日に発効した事前通報・同意手続きの対象物質である(FAO/UNEP, 1996も参照)。

2004年5月17日に発効した残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約によって、ヘプタクロルは禁止あるいは厳しく制限されている([http:// www.pops.int/](http://www.pops.int/))。

## REFERENCES

Abou-Arab AAK, Abou Donia MA (2001) Pesticide residues in some Egyptian spices and medicinal plants as affected by processing. *Food Chemistry*, 72(4):439–445.

Abou-Arab AAK, Gomaa MNE, Badawy A, Nagui BK (1995) Distribution of organochlorine pesticides in the Egyptian aquatic ecosystem. *Food Chemistry*, 54:141–146.

Adams M, Coon FB, Poline CE (1974) Insecticides in the tissue of four generations of rats fed different dietary fats containing a mixture of chlorinated hydrocarbon insecticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 22(1):69–75 [cited in Adeshina & Todd, 1991].

Adeshina F, Todd EL (1990) Organochlorine compounds in human adipose tissue from north Texas. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 29:147–156.

Adeshina F, Todd EL (1991) Application of biological data in cancer risk estimations of chlordane and heptachlor. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 14(1):59–77.

Ahmed FE, Hart RW, Lewis JJ (1977) Pesticide induced DNA damage and its repair in cultured human cells. *Mutation Research*, 42:161–174.

Aigner JE, Leone DA, Falconer LR (1998) Concentrations and enantiomeric ratios of organochlorine pesticides in soils from the U.S. corn belt. *Environmental Science & Technology*, 32:1162–1168.

Alawi MA, Khalil MW (2002) Regional distribution of organochlorine pesticides in human breast milk from Jordan. *Fresenius Environmental Bulletin*, 11(11):1023–1029.

Alawi MA, Ammari N, Al-Shuraiki Y (1992) Organochlorine pesticide contaminations in human milk samples from women living in Amman, Jordan. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 23:235–239.

Alawi MA, Tamimi S, Jaghabir M (1999) Storage of organochlorine pesticides in human adipose tissues of Jordanian males and females. *Chemosphere*, 38:2865–2873.

- Aldenberg T, Slob W (1993) Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 25:48–63.
- Alegria HA, Bidleman TF, Shaw TJ (2000) Organochlorine pesticides in ambient air of Belize, Central America. *Environmental Science & Technology*, 34(10):1953–1958.
- Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pongsiri MJ, Sherman J, Orams GI (1997) Breast cancer and pesticides in Hawaii: the need for further study. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl. 3):679–683.
- Al-Saleh I, Echeverria-Quevedo A, Al-Dgaither S, Faris R (1998) Residue levels of organochlorinated insecticides in breast milk: a preliminary report from Al-Kharj, Saudi Arabia. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 17(1):37–50.
- Altschuh J, Brüggemann R, Santl H, Eichinger G, Piringer OG (1999) Henry's law constants for a diverse set of organic chemicals: Experimental determination and comparison of estimation methods. *Chemosphere*, 39(11):1871–1887.
- Amita-Rani BE, Krishnakumari MK (1995) Prenatal toxicity of heptachlor in albino rats. *Pharmacology & Toxicology*, 76(2):112–114.
- Amita Rani BE, Karanth NGK, Krishnakumari MK (1992) Accumulation and embryotoxicity of heptachlor in the albino rat (*Rattus norvegicus*). *Journal of Environmental Biology*, 13(2):95–100.
- Amita Rani BE, Krishnakumari MK, Karanth NGK (1993) Tissue burden of heptachlor metabolites in the albino rats fed heptachlor (*Rattus norvegicus*). *Journal of Environmental Biology*, 14(1):77–87.
- Anderson DJ, Hites RA (1989) Indoor air: spatial variations of chlorinated pesticides. *Atmospheric Environment*, 23(9):2063–2066.
- Anthony RG, Miles AK, Estes JA, Isaacs FB (1999) Productivity, diets, and environmental contaminants in nesting bald eagles from the Aleutian archipelago. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18(9):2054–2062.

ANZECC/ARMCANZ (2000) *Australian and New Zealand guidelines for fresh and marine water quality*. National Water Quality Management Strategy, Australian and New Zealand Environment Conservation Council, and Agriculture and Resource Management Council of Australia and New Zealand.

Arisoy M (1998) Biodegradation of chlorinated organic compounds by white-rot fungi. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 60:872–876.

Armenta-Arteaga G, Elizalde-González MP (2003) Contamination by PAHs, PCPs and heavy metals in the Mecoacan Lake estuarine water and sediments after oil spilling. *Journal of Soils and Sediments*, 3(1):35–40.

Armishaw P, Majewski MJ, McLay JP, Millar GR (1998) Development and certification of reference materials for residues of organochlorine and organophosphorus pesticides in beef fat ACSL CRM 1 and 2. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 360:630–639.

Arnold DW, Kennedy GL, Keplinger ML, Calandra JC, Calo CJ (1977) Dominant lethal studies with technical chlordane, HCS-3260, and heptachlor:heptachlor epoxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2:547–555.

ATSDR (1993) *Toxicological profile for heptachlor/heptachlor epoxide*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, April (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles>).

Ayas Z, Barlas NE, Kolankaya D (1997) Determination of organochlorine pesticide residues in various environments and organisms in Göksu Delta, Turkey. *Aquatic Toxicology*, 39:171–181.

Bagchi D, Bagchi M, Tang L, Stohs SJ (1997) Comparative in vitro and in vivo protein kinase C activation by selected pesticides and transition metal salts. *Toxicology Letters*, 91:31–37.

Baker DB, Loo S, Barker J (1991) Evaluation of human exposure to the heptachlor epoxide contamination of milk in Hawaii. *Hawaii Medical Journal*, 50(3):108–112.

Baker D, Yang H, Kojaku S, Inn K, Crinella F (2001) Latent neurobehavioral effects of gestational exposure to heptachlor epoxide. *Epidemiology*, 12(4):S96.

- Baker DB, Yang H, Crinella F (2004) Neurobehavioural study of 18 year olds exposed to heptachlor epoxide during gestation. *Neurotoxicology*, 25(4):700 (Abstract 91).
- Bakore N, John PJ, Bhatnagar P (2002) Evaluation of organochlorine insecticide residue levels in locally marketed vegetables of Jaipur City, Rajasthan, India. *Journal of Environmental Biology*, 23(3):247–252.
- Basheer C, Lee HK, Obbard JP (2002) Determination of organochlorine pesticides in seawater using liquid-phase hollow fibre membrane microextraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 968:191–199.
- Baudino OM, Suero EA, Augusto M, Gimenez ME, Flores N (2003) Monitoring organochlorine pesticides in surface and ground water in San Juan Argentina. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 48(2):7–12.
- Beeman RW, Matsumura F (1981) Metabolism of *cis*- and *trans*-chlordane by a soil microorganism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 29:84–89.
- Benes V, Šram R (1969) Mutagenic activity of some pesticides in *Drosophila melanogaster*. *Industrial Medicine & Surgery*, 38:442–444.
- Berman E, Schlicht M, Moser V, MacPhail R (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: 1. Systemic toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 45:127–143.
- Bidleman TF, Jantunen LM, Harner T, Wiberg K, Wideman JL, Brice K, Su K, Falconer RL, Aigner EJ, Leone AD, Ridal JJ, Kerman B, Finizio A, Alegria H, Parkhurst WJ, Szeto SY (1998a) Chiral pesticides as tracers of air–surface exchange. *Environmental Pollution*, 102:43–49.
- Bidleman TF, Jantunen LMM, Wiberg K, Harner T, Brice KA, Su K, Falconer RL, Leone AD, Aigner EJ, Parkhurst WJ (1998b) Soil as a source of atmospheric heptachlor epoxide. *Environmental Science & Technology*, 32(10):1546–1548.
- Biggar JW, Riggs RL (1974) Apparent solubility of organochlorine insecticides in water at various temperatures. *Hilgardia*, 42(10):383–391.

Birch GF, Taylor SE (2000) Distribution and possible sources of organochlorine residues in sediments of a large urban estuary, Port Jackson, Sydney. *Australian Journal of Earth Science*, 47(4):749–756.

Black RW, Haggland AL, Voss FD (2000) Predicting the probability of detecting organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in stream systems on the basis of land use in the Pacific northwest, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 19(4):1044–1054.

Bourquin AW, Alexander SK, Speidel HK, Mann JE, Fair JF (1972) Microbial interactions with cyclodiene pesticides. *Developments in Industrial Microbiology*, 13:264–276.

Bouwman H (2003) POPs in southern Africa. In: *The handbook of environmental chemistry. Vol. 3. Part O. Persistent organic pollutants*. Berlin-Heidelberg, Springer, pp. 287–320.

Bowman MC, Schechter MS, Carter RL (1965) Behavior of chlorinated insecticides in a broad spectrum of soil types. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 13:360–365.

Brown DP (1992) Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants — An update. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 18:155–161.

Brown L, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van-Lier SF, Dick F (1990) Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Research*, 50:6585–6591.

Burch TA (1983) *An investigation of the possible effect of heptachlor contamination of milk on pregnancy outcome of Oahu women residents*. Honolulu, HI, Hawaii State Department of Health, Research and Statistics Office (R & S Report, Vol. 46) [cited in Baker et al., 1991].

Buser H-R, Müller MD (1993) Enantioselective determination of chlordane components, metabolites, and photoconversion products in environmental samples using chiral high-resolution gas chromatography and mass spectrometry. *Environmental Science & Technology*, 27:1211–1220.

Cañas JE, Anderson TA (2002) Organochlorine contaminants in eggs: the influence of contaminated nest material. *Chemosphere*, 47:585–589.

Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LF, Schuman L, Dick FR (1992) Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Research*, 52:2447–2455.

Cantor KP, Strickland PT, Brock JW, Bush D, Helzlsouer K, Needham LL, Hoar Zahm S, Comstock GW, Rothman N (2003) Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines: beta-hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene. *Environmental Health Perspectives*, 111(2):179–183.

Carvalho FP, Montenegro-Guillen S, Villeneuve J-P, Cattini C, Bartocci J, Lacayo M, Cruz A (1999) Chlorinated hydrocarbons in coastal lagoons of the Pacific coast of Nicaragua. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 36:132–139.

Castillo JE, De La Cruz E, Ruepert C (1997) Ecotoxicology and pesticides in tropical aquatic ecosystems of central America. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16(1):41–51.

CEPA (2000) *Sampling for pesticide residues in California well water — 1998 update of the well inventory database*. Sacramento, CA, California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation, pp. 1–68 (EH00-03).

Chapman P, Fairbrother A, Brown D (1998) A critical evaluation of safety (uncertainty) factors for ecological risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17:99–108.

Chapman RA, Cole CM (1982) Observations on the influence of water and soil pH on the persistence of insecticides. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 17(5):487–504.

Chuang LF, Chuang RY (1991) The effects of the insecticide heptachlor on *ras* proto-oncogene expression in human myeloblastic leukemia (ML-1) cells. *Toxicology*, 70:283–292.

Chuang LF, Chuang RY (1998) Heptachlor and the mitogen-activated protein kinase module in human lymphocytes. *Toxicology*, 128:17–23.

Chuang LF, Liu Y, Killam K, Chuang RY (1992) Modulation by the insecticides heptachlor and chlordane of the cell-mediated immune proliferative responses of rhesus monkeys. *In Vivo*, 6:29–32.

Chuang LF, Rought SE, Chuang RY (1999) Differential regulation of the major cyclin-dependent kinases, cdk2 and cdc2, during cell cycle progression in human lymphocytes exposed to heptachlor. *In Vivo*, 13:455–461.

Codex Alimentarius Commission (1997) *Codex maximum limits for pesticide residues*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Cok I, Bilgili A, Özdemir M, Özbek H, Bilgili N, Burgaz S (1997) Organochlorine pesticide residues in human breast milk from agricultural regions of Turkey. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 59:577–582.

Cok I, Bilgili A, Yarsan E, Bagci C, Burgaz S (1998) Organochlorine pesticide residue levels in human adipose tissue of residents of Manisa (Turkey), 1995–1996. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 61:311–316.

Connell DW, Miller G, Anderson S (2002) Chlorohydrocarbon pesticides in the Australian marine environment after banning in the period from the 1970s to 1980s. *Marine Pollution Bulletin*, 45:78–83.

Crebelli R, Bellincampi D, Conti G, Conti L, Morpurgo G, Carere A (1986) A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutation Research*, 172:139–149.

Crum JA, Bursian SJ, Aulerich RJ, Polin D, Braselton WE (1993) The reproductive effects of dietary heptachlor in mink (*Mustela vison*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 24:156–164.

CU (1999) *Do you know what you're eating? An analysis of U.S. Government data on pesticides in foods*. Yonkers, NY, Consumers Union of United States, Inc., February, pp. 1–78 ([http://www.consumersunion.org/food/do\\_you\\_know2.htm](http://www.consumersunion.org/food/do_you_know2.htm)).

Custer TW, Hines RK, Melancon MJ, Hoffman DJ, Wickliffe JK, Bickham JW, Martin JW, Henshel DS (1997a) Contaminant concentrations and biomarker response in great blue heron eggs from 10 colonies on the upper Mississippi river, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16(2):260–271.

Custer TW, Custer CM, Stromborg KL (1997b) Distribution of organochlorine contaminants in double-crested cormorant eggs and sibling embryos. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16(8):1646–1649.

Das B, Kahn YSA, Das P, Shaheen SM (2002) Organochlorine pesticide residues in catfish, *Tachysrus thalassinus* (Ruppel, 1835) from the South Patches of the Bay of Bengal. *Environmental Pollution*, 120(2):255–259.

Dello Iacovo R, Celentano E, Strollo AM, Iazzetta G, Capasso I, Randazzo G (1999) Organochlorines and breast cancer. A study on Neapolitan women. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 472:57–66.

D'Ercole AJ, Arthur RD, Cain JD, Barrentine BF (1976) Insecticide exposure of mothers and newborns in a rural agricultural area. *Pediatrics*, 57(6):869–874.

de Solla SR, Bishop CA, Brooks RJ (2002) Sexually dimorphic morphology of hatchling snapping turtles (*Chelydra serpentina*) from contaminated and reference sites in the Great Lakes and St. Lawrence River basin, North America. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(5):922–929.

Diop YM, Diouf A, Fall M, Thiam A, Ndiaye B, Ciss M, Ba D (1999) Pesticide bioaccumulation: measurement and levels of organochlorine residues in products of vegetable origin. *Dakar Médical*, 44(2):153–157.

Ditraglia D, Brown DP, Namekata T, Iverson N (1981) Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 7(Suppl. 4):140–146.

Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE, Schussler N, Taylor PR (1999) Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes and Control*, 10(1):1–11.

Duggan RE, Corneliussen PE (1972) Dietary intake of pesticide chemicals in the United States (III), June 1968 – April 1970. *Pesticides Monitoring Journal*, 5:331–341.

Eaton HJ, Lydy MJ (2000) Assessment of water quality in Wichita, Kansas, using an index of biotic integrity and analysis of bed sediment and fish tissue for organochlorine insecticides. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 9(4):531–540.

ECETOC (2003) *Aquatic hazard assessment II*. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (Technical Report No. 91).

Eisler R (1969) Acute toxicities of insecticides to marine decapod crustaceans. *Crustaceana*, 16(3):302–310.

Eisler R (1970) *Acute toxicities of organochlorine and organophosphorus insecticides to estuarine fishes*. Washington, DC, United States Department of the Interior, Bureau of Sport Fisheries, pp. 3–20 (Wildlife Technical Paper No. 45).

El-Kabbany S, Rashed MM, Zayed MA (2000) Monitoring of the pesticide levels in some water supplies and agricultural land, in El-Haram, Giza (ARE). *Journal of Hazardous Materials*, 72(1):11–21.

Epstein SS (1976) Carcinogenicity of heptachlor and chlordane. *Science of the Total Environment*, 6:103–154.

Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23:288–325.

Falandysz J (2003) [The use amount of chlordane, heptachlor and heptachlor epoxide in Poland.] *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 54(1):49–64.

Falandysz J, Strandberg L, Puzyn T, Gucia M (2001) Chlorinated cyclodiene pesticide residues in blue mussel, crab, and fish in the Gulf of Gdansk, Baltic Sea. *Environmental Science & Technology*, 35:4163–4169.

Falck F, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers P (1992) Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Archives of Environmental Health*, 47(2):143–146.

FAO (1999) *Obsolete pesticides: Problems, prevention and disposal*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations.

FAO/UNEP (1996) *Prior informed consent decision guidance documents: Heptachlor*. Geneva, Food and Agriculture Organization of the United Nations and United Nations Environment Programme, Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedures for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade (<http://www.fao.org/ag/agp/agpp/pesticid>).

FAO/WHO (1967) Heptachlor. In: *Evaluation of some pesticide residues in food. Report of a Joint Meeting of the FAO Working Party and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, pp. 1–13 (FAO Agricultural Studies 066; <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v66apr11.htm>).

FAO/WHO (1971) Heptachlor. In: *1970 evaluations of some pesticide residues in food. Joint Meeting of the FAO Working Party of Experts and the WHO Expert Group on Pesticide Residues*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, pp. 1–2 (AGP:1970/M/12/1; INCHEM No. 193; <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v070pr16.htm>).

Fauchey V, Jaber M, Bloch BLM (2000) Dopamine control of striatal gene expression during development: Relevance to knockout mice for the dopamine transporter. *European Journal of Neuroscience*, 12:3415–3425.

Fendick EA, Mather-Mihaich E, Houck KA, St Clair MB, Faust JB, Rockwell CH, Owens M (1990) Ecological toxicology and human health effects of heptachlor. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology*, 111:61–142.

Feroz M, Khan MAQ (1979) Metabolism of <sup>14</sup>C-heptachlor in goldfish (*Carassius auratus*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 8:519–531.

Feroz M, Podowski AA, Khan MAQ (1990) Oxidative dehydrochlorination of heptachlor by *Daphnia magna*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 36:101–105.

Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, Palmer EP, Alpert NM, Elmaleh DR, Callahan RJ, Barrow SA, Graham W, Melzer PC, Hanson RN, Madras BK (1998) Rapid

detection of Parkinson's disease by SPECT with altropane: A selective ligand for dopamine transporters. *Synapse*, 29(2):128–141.

Fisk TA, Holst M, Hobson AK, Duffe J, Moisey J, Norstrom JR (2002) Persistent organochlorine contaminants and enantiomeric signature of chiral pollutants in ringed seals (*Phoca hispida*) collected on the east and west side of the Northwater Polynya, Canadian Arctic. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 42:118–126.

Gant DB, Eldefrawi ME, Eldefrawi AT (1987) Cyclodiene insecticides inhibit GABA<sub>A</sub> receptor-regulated chloride transport. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 88:313–321.

Gentile JM, Gentile G, Bultman J, Sechriest R, Wagner E, Plewa M (1982) An evaluation of the genotoxic properties of insecticides following plant and animal activation. *Mutation Research*, 101:19–29.

Gladen BC, Shkiryak-Nyzhnyk ZA, Chyslovska N, Zadorozhnaja TD, Little RE (2003) Persistent organochlorine compounds and birth weight. *Annals of Epidemiology*, 13(3):151–157.

Gonzalez M, Miglioranza KSB, Aizpún de Moreno JE, Moreno VJ (2003) Occurrence and distribution of organochlorine pesticides (OCPs) in tomato (*Lycopersicon esculentum*) crops from organic production. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(5):1353–1359.

González-Farías F, Cisneros Estrada X, Fuentes Ruis C, Diaz González G, Botello AV (2002) Pesticides distribution in sediments of a tropical coastal lagoon adjacent to an irrigation district in northwest Mexico. *Environmental Technology*, 23(11):1247–1256.

Grafton-Wasserman DA (1988) *The incidence of neonatal jaundice and abnormal pregnancy outcomes in relation to in utero heptachlor exposure* [Doctoral dissertation]. University of Hawaii, Department of Epidemiology [cited in Baker et al., 1991].

Gregor DJ, Gummer WD (1989) Evidence of atmospheric transport and deposition of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Canadian Arctic snow. *Environmental Science & Technology*, 23:561–565.

Griffin III DE, Hill WE (1978) In vitro breakage of plasmid DNA by mutagens and pesticides. *Mutation Research*, 52:161–169.

Gryniewicz M, Polkowska Z, Gorecki T, Namiesnik J (2001) Pesticides in precipitation in the Gdansk region (Poland). *Chemosphere*, 43:303–312.

Gunderson EL (1988) FDA Total Diet Study, April 1982 – April 1984, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 71:1200–1209.

Gunderson EL (1995) FDA Total Diet Study, July 1986 – April 1991, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. *Journal of AOAC International*, 78:1353–1363.

Gunz D, Shephard SE, Lutz WK (1993) Can nongenotoxic carcinogens be detected with the *lacI* transgenic mouse mutation assay? *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 21:209–211.

Hamers T, van den Brink PJ, Mos L, van der Linden SC, Legler J, Koeman JH, Murk AJ (2003) Estrogenic and esterase-inhibiting potency in rainwater in relation to pesticide concentrations, sampling season and location. *Environmental Pollution*, 123:47–65.

Hansen DJ, Parrish PR (1977) Suitability of sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*) for life-cycle toxicity tests. In: Mayer FL, Hamelink JL, eds. *Aquatic toxicology and hazard evaluation*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 117–126 (ASTM Special Technical Publication 634).

Hansen ME, Matsumura F (2001a) Down-regulation of particulate protein kinase C epsilon and up-regulation of nuclear activator protein-1 DNA binding in liver following in vivo exposure of B6C3F1 male mice to heptachlor epoxide. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 15(1):1–14.

Hansen ME, Matsumura F (2001b) Effects of heptachlor epoxide on components of various signal transduction pathways important in tumor promotion in mouse hepatoma cells. Determination of the most sensitive tumor promoter related effect induced by heptachlor epoxide. *Toxicology*, 160(1–3):139–153.

Henderson C, Pickering QH, Tarzwell CM (1959) Relative toxicity of ten chlorinated hydrocarbon insecticides to four species of fish. *Transactions of the American Fisheries Society*, 88:23–32.

Hertz-Picciotto I, Greenfield T, Teplin S, James-Baker R, Charles MJF (2003) Prenatal heptachlor epoxide exposure and cognitive development. *Epidemiology*, 14(Suppl. 5):88S–89S (abstract).

Hertz-Picciotto I, Greenfield T, Teplin S, James-Baker R, Charles MJF (2004) Prenatal exposure to heptachlor epoxide and early childhood development. *Neurotoxicology*, 25(4):701 (Abstract 92).

Hill DW, McCarty PL (1967) Anaerobic degradation of selected chlorinated hydrocarbon pesticides. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 39(8):1259–1277.

Hofelt CS, Shea D (1997) Accumulation of the organochlorine pesticides and PCBs by semipermeable membrane devices and *Mytilus edulis* in New Bedford Harbor. *Environmental Science & Technology*, 31(1):154–159.

Hoffman JS (1985) *The effects of prenatal heptachlor exposure on infant development* [Doctoral dissertation]. University of Hawaii [cited in Baker et al., 1991].

Holcombe GW, Phipps GL, Fiandt JT (1983) Toxicity of selected priority pollutants to various aquatic organisms. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 7:400–409.

Høyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB (1998) Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*, 352:1816–1820.

Høyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig H (2000) Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes and Control*, 11:177–184.

Huggett DB, Block DS, Khan IA, Allgood JC, Benson WH (2000) Environmental contaminants in the botanical dietary supplement ginseng and potential human risk. *Human and Ecological Risk Assessment*, 6(5):767–776.

Hung DQ, Thiemann W (2002) Contamination by selected chlorinated pesticides in surface waters in Hanoi, Vietnam. *Chemosphere*, 47:357–367.

Hwang B-H, Lee M-R (2000) Solid-phase microextraction for organochlorine pesticide residues analysis in Chinese herbal formulations. *Journal of Chromatography A*, 898:245–256.

IARC (1979) *Some halogenated hydrocarbons*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 45–65 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 20).

IARC (1987) *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, Vols. 1 to 42*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 146–148 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7).

IARC (1991) Chlordane and heptachlor. In: *Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 115–175 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 53).

IARC (2001) Chlordane and heptachlor. In: *Some thyrotropic agents*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 411–493 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 79).

IPCS (1984) *Heptachlor*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, pp. 1–55 (Environmental Health Criteria 38).

IPCS (2003) *International Chemical Safety Card — Heptachlor*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0743).

IRDC (1973) Unpublished report by the International Research and Development Corporation under contract to the Velsicol Chemical Corporation [cited in Epstein, 1976].

Iyengar L, Rao AV (1973) Metabolism of chlordane and heptachlor by *Aspergillus niger*. *Journal of General and Applied Microbiology*, 19:321–324.

Jabber SA, Khan YSA, Rahman MS (2001) Levels of organochlorine pesticide residues in some of the Ganges perch, *Lates calcifer*, from the Ganges–Brahmaputra–Meghna Estuary, Bangladesh. *Marine Pollution Bulletin*, 42(12):1291–1296.

Jantunen LMM, Bidleman TF (1998) Organochlorine pesticides and enantiomers of chiral pesticides in Arctic Ocean water. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 35:218–228.

Jantunen LMM, Bidleman TF, Harner T, Parkhurst WJ (2000) Toxaphene, chlordane, and other organochlorine pesticides in Alabama air. *Environmental Science & Technology*, 34(24):5097–5105.

JMPR (1992) Heptachlor. In: *Pesticide residues in food: 1991 evaluations. Part II — Toxicology*. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, pp. 1–24 (WHO/PCS/92.52; INCHEM No. 829; <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr13.htm>).

John PJ, Bakore N, Bhatnagar P (2001) Assessment of organochlorine pesticide residue levels in dairy milk and buffalo milk from Jaipur City, Rajasthan, India. *Environment International*, 26:231–236.

Johnson B (1991) *Setting revised specific numerical values: pursuant to the Pesticide Contamination Prevention Act*. Sacramento, CA, State of California Department of Food and Agriculture, pp. 1–17 (PB 91-143 130).

Kajiwara N, Ueno D, Monirith I, Tanabe S, Pourkazemi M, Aubrey DG (2003) Contamination by organochlorine compounds in sturgeons from Caspian Sea during 2001 and 2002. *Marine Pollution Bulletin*, 46(6):741–747.

Kamarianos A, Karamanlis X, Goulas P, Theodosiadou E, Smokovitis A (2003a) The presence of environmental pollutants in the follicular fluid of farm animals (cattle, sheep, goats, and pigs). *Reproductive Toxicology*, 17(2):185–190.

Kamarianos A, Karamanlis X, Theodosiadou E, Goulas P, Smokovitis A (2003b) The presence of environmental pollutants in the semen of farm animals (bull, ram, goat, and boar). *Reproductive Toxicology*, 17(4):439–445.

Kamble ST, Ogg CL, Gold RE, Vance AD (1992) Exposure of applicators and residents to chlordane and heptachlor when used for subterranean termite control. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 22:253–259.

Kannan K, Tanabe S, Williams R, Tatsukawa R (1994) Persistent organochlorine residues in foodstuffs from Australia, Papua New Guinea and the Solomon Islands: Contamination levels and human exposure. *Science of the Total Environment*, 153:29–49.

Kannan K, Tanabe S, Giesy JP, Tatsukawa R (1997) Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and Oceanic countries. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology*, 152:1–55.

Karlsson H, Muir DCG, Teixeira CF, Burniston DA, Strachan WMJ, Hecky RE, Mwita J, Bootsma HA, Grift NP, Kidd KA, Rosenberg B (2000a) Persistent chlorinated pesticides in air, water, and precipitation from the Lake Malawi area, southern Africa. *Environmental Science & Technology*, 34:4490–4495.

Karlsson H, Oehme M, Skopp S, Burkow IC (2000b) Enantiomer ratios of chlordane congeners are gender specific in cod (*Gadus morhua*) from the Barents Sea. *Environmental Science & Technology*, 34:2126–2130.

Kashimoto T, Takayama K, Mimura M, Miyata H, Murakami Y, Matsumoto H (1989) Eighth international symposium on chlorinated dioxins and related compounds, Umea, Sweden, August 21–26, 1988. *Chemosphere*, 19:921–926.

Katsoyiannis A, Samara C (2004) Persistent organic pollutants (POPs) in the sewage treatment plant of Thessaloniki, northern Greece: occurrence and removal. *Water Research*, 38(11):2685–2698.

Kennedy DW, Aust SD, Bumpus JA (1990) Comparative biodegradation of alkyl halide insecticides by the white-rot fungus *Phanerochaete chrysosporium* (BKM-F-1767). *Applied Environmental Microbiology*, 56:2347–2353.

Khaled A, El Nemr A, Said TO, El-Sikaily A, Abd-Alla AMA (2004) Polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in mussels from the Egyptian Red Sea coast. *Chemosphere*, 54(10):1407–1412.

Kim J-H, Smith A (2001) Distribution of organochlorine pesticides in soils from South Korea. *Chemosphere*, 43(2):137–140.

Kirby ML, Barlow RL, Bloomquist JR (2001) Neurotoxicity of the organochlorine insecticide heptachlor to murine striatal dopaminergic pathways. *Toxicological Sciences*, 61(1):100–106.

Klein W, Korte F, Weisgerber I, Kaul R, Mueller W (1968) [The metabolism of endrin, heptachlor, and telodrin.] *Qualitas Plantarum et Materiae Vegetabiles*, 15:225–238 (in German).

Klemens JA, Wieland ML, Flanagan VJ, Frick JA, Harper RG (2003) A cross-taxa survey of organochlorine pesticide contamination in a Costa Rican wildland. *Environmental Pollution*, 122:245–251.

Kucklick JR, Struntz WDJ, Becker PR, York GW, O'Hara TM, Bohonowych JE (2002) Persistent organochlorine pollutants in ringed seals and polar bears collected from northern Alaska. *Science of the Total Environment*, 287:45–59.

Kucklick JR, Baker EJ (1998) Organochlorines in Lake Superior's food web. *Environmental Science & Technology*, 32:1192–1198.

Kurata M, Hirose K, Umeda M (1982) Inhibition of metabolic cooperation in Chinese hamster cells by organochlorine pesticides. *Gann*, 73(2):217–221.

Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP (1991) Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology*, 120:1–82.

Lawson G, Luderer U (2004) Gestational and lactational exposure to heptachlor does not alter reproductive system development in rats. *Veterinary and Human Toxicology*, 46(3):113–118.

Lehman AJ (1952) *Quarterly Bulletin of the Association of Food and Drug Officials of the United States*, 16:126 [cited in FAO/WHO, 1967].

Leigh GM (1969) Degradation of selected chlorinated hydrocarbon insecticides. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 41:R450–R460.

Le Marchand L, Kolonel LN, Siegel BZ, Dendle WH (1986) Trends in birth defects for a Hawaiian population exposed to heptachlor and for the United States. *Archives of Environmental Health*, 41:145–148.

Leone AD, Ulrich EM, Bodnar CE, Falconer RL, Hites RA (2000) Organochlorine pesticide concentrations and enantiomer fractions for chlordane in indoor air from the US cornbelt. *Atmospheric Environment*, 34:4131–4138.

Lewis MA, Scott GI, Bearden DW, Quarles RL, Moore J, Strozier ED, Sivertsen SK, Dias AR, Sanders M (2002) Fish tissue quality in near-coastal areas of the Gulf of Mexico receiving point source discharges. *Science of the Total Environment*, 284(1–3):249–261.

Louie PK, Sin DW (2003) A preliminary investigation of persistent organic pollutants in ambient air in Hong Kong. *Chemosphere*, 52(9):1397–1403.

Lu P-Y, Metcalf RL, Hirwe AS, Williams JW (1975) Evaluation of environmental distribution and fate of hexachlorocyclopentadiene, chlordene, heptachlor and heptachlor epoxide in a laboratory model ecosystem. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 23:967–973.

Lu Y, Wang Z (2002) Bioconcentration of trace organochlorine pesticides by the rainbow trout. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 37(4):529–539.

Luster M, Portier C, Pait D, White K, Gennings C, Munson A, Rosenthal G (1992) Risk assessment in immunotoxicology — I. Sensitivity and predictability of immune tests. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18:200–210.

Macek KJ, Lindberg MA, Sauter S, Buxton KS, Costa PA (1976) *Toxicity of four pesticides to water fleas and fathead minnows: Acute and chronic toxicity of acrolein, heptachlor, endosulfan, and trifluralin to the water flea (Daphnia magna) and the fathead minnow (Pimephales promelas)*. Duluth, MN, United States Environmental Protection Agency (EPA-600/3-76-099).

MacMahon B, Monson RR, Wang HH, Zheng T (1988) A second follow-up of mortality in a cohort of pesticide applicators. *Journal of Occupational Medicine*, 30:429–432.

- Manosa S, Mateo R, Freixa C, Guitart R (2003) Persistent organochlorine contaminants in eggs of northern goshawk and Eurasian buzzard from northeastern Spain: temporal trends related to changes in the diet. *Environmental Pollution*, 122(3):351–359.
- Mansour M, Parlar H (1978) Gas chromatographic determination of several cyclodiene insecticides in the presence of polychlorinated biphenyls by photoisomerization reactions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 26:483–485.
- Marshall TC, Dorough HW, Swim HE (1976) Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 24(3):560–563.
- Maslansky CJ, Williams GM (1981) Evidence for an epigenetic mode of action in organochlorine pesticide hepatocarcinogenicity: a lack of genotoxicity in rat, mouse and hamster hepatocytes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 8:121–130.
- Massone EH, Martinez ED, Cionchi LJ, Bocanegra E (1998) Suburban areas in developing countries and their relationship to groundwater pollution: A case study of Mar del Plata, Argentina. *Environmental Management*, 22(2):245–254.
- Mastri C, Keplinger ML, Fancher OE (1969) *Acute oral toxicity study on 4 chlordanes in albino rats*. Report prepared by Industrial Bio-Test Laboratories for Velsicol Chemical Corporation, Rosemont, IL [cited in IPCS, 1984].
- Matesic DF, Rupp HL, Bonney WJ, Ruch RJ, Trosko JE (1994) Changes in gap-junction permeability, phosphorylation, and number mediated by phorbol ester and non-phorbol-ester tumor promoters in rat liver epithelial cells. *Molecular Carcinogenesis*, 10:226–236.
- Mathur V, Bhatnagar P, Sharma RG, Acharya V, Sexana R (2002) Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environment International*, 28(5):331–336.
- Matsui S, Yamamoto R, Yamada H (1989) The *Bacillus subtilis* microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. *Water Science and Technology*, 21:875–887.

Mayer FL (1987) *Acute toxicity handbook of chemicals to estuarine organisms*. Gulf Breeze, TX, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Environmental Research Laboratory (EPA/600/8-87/017; PB87 188686).

Mayer FL, Ellersieck MR (1986) *Manual of acute toxicity: Interpretation and data base for 410 chemicals and 66 species of freshwater animals*. Washington, DC, United States Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, 506 pp. (Resource Publication 160).

McGregor DB, Brown A, Cattnach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12:85–154.

Meador JP, Adams NG, Casillas E, Bolton JL (1997) Comparative bioaccumulation of chlorinated hydrocarbons from sediment by two infaunal invertebrates. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 33:388–400.

Meijer SN, Shoeib M, Jantunen LMM, Jones KC, Harner T (2003) Air–soil exchange of organochlorine pesticides in agricultural soils. 1. Field measurements using a novel in situ sampling device. *Environmental Science & Technology*, 37(7):1292–1299.

Menone ML, Aizpun de Moreno JE, Moreno VJ, Lanfranchi AL, Metcalfe TL, Metcalfe CD (2001) Organochlorine pesticides and PCBs in a southern Atlantic coastal lagoon watershed, Argentina. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 40:355–362.

Mersch-Sundermann V, Dickgiesser N, Hablitzel U, Gruber B (1988) [Examination of mutagenicity of organic microcontaminations on the environment. I. Communication: The mutagenicity of selected herbicides and insecticides with *Salmonella*-microsome-test (Ames-test) in consideration of the pathogenic potency of contaminated ground- and drinking-water.] *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene B*, 186:247–260 (in German).

Mes J, Davies DJ, Doucet J, Weber D, McMullen E (1993) Levels of chlorinated hydrocarbon residues in Canadian human milk and their relationship to some characteristics of the donors. *Food Additives and Contaminants*, 10(4):429–441.

- Mestitzova M (1966) Wirkung des cyklodienischen Insektizids Heptachlor auf die Reproduktionsfähigkeit von weißen Ratten (C IX - 7). In: *Proceedings of the XVth International Congress of Occupational Health*, pp. 455–458.
- Mestitzova M (1967) On reproduction studies and the occurrence of cataracts in rats after long-term feeding of the insecticide heptachlor. *Experientia*, 23:42–43.
- Miglioranza KSB, Aizpun de Moreno JE, Moreno VJ (2003) Dynamics of organochlorine pesticides in soils from a southeastern region of Argentina. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22(4):712–717.
- Miles JRW, Tu CM, Harris CR (1969) Metabolism of heptachlor and its degradation products by soil microorganisms. *Journal of Economic Entomology*, 62:1334–1338.
- Miles JRW, Tu CM, Harris CR (1971) Degradation of heptachlor epoxide and heptachlor by a mixed culture of soil microorganisms. *Journal of Economic Entomology*, 64:839–841.
- Miller GW, Kirby ML, Levey AI, Bloomquist JR (1999) Heptachlor alters expression and function of dopamine transporters. *Neurotoxicology*, 20:631–637.
- Mills PK, Yang R (2003) Prostate cancer risk in California farm workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(3):249–258.
- MITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation: Data of existing chemicals based on the CSCL Japan*. Tokyo, Ministry of International Trade & Industry, October, pp. 2–19.
- Miyagi T, Lam K, Chuang LF, Chuang RY (1998) Suppression of chemokine-induced chemotaxis of monkey neutrophils and monocytes by chlorinated hydrocarbon insecticides. *In Vivo*, 12(5):441–446.
- Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutation Research*, 116:185–216.

- Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 45:173–210.
- Moser VC, Shafer TJ, Ward TR, Meacham CA, Harris MW, Chapin RE (2001) Neurotoxicological outcomes of perinatal heptachlor exposure in the rat. *Toxicological Sciences*, 60(2):315–326.
- Mossing ML, Redetzke KA, Applegate HG (1985) Organochlorine pesticides in blood of persons from El Paso, Texas. *Journal of Environmental Health*, 47:312–313.
- Muir DCG, Jones PD, Karlsson H, Koczansky K, Stern GA, Kannan K, Ludwig JP, Reid H, Robertson CJR, Giesy JP (2002) Toxaphene and other persistent organochlorine pesticides in three species of albatrosses from the North and South Pacific Ocean. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(2):413–423.
- Muir D, Savinova T, Savinov V, Alexeeva L, Potelov V, Svetochov V (2003) Bioaccumulation of PCB's and chlorinated pesticides in seals, fishes and invertebrates from the White Sea, Russia. *Science of the Total Environment*, 306(1–3):111–131.
- Munshi AB, Jamil K, Zuberi R (2001) Pesticide residues in food available for human consumption. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 23(2):95–97.
- Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila Pantzar P (1990) Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer*, 66(10):2124–2128.
- Mussalo-Rauhamaa H, Pyysalo H, Antervo K (1991) Heptachlor, heptachlor epoxide and other chlordane compounds in Finnish plywood workers. *Archives of Environmental Health*, 46(6):340–346.
- Nakamura Y, Tonogai Y, Sekiguchi Y, Tsumura Y, Nishida N, Takakura K, Isechi M, Yuasa K, Nakamura M, Kifune N, Yamamoto K, Terasawa S, Oshima T, Miyata M, Kamakura K, Ito Y (1994) Multiresidue analysis of 48 pesticides in agricultural products by capillary gas chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 42:2508–2518.

Narotsky MG, Kavlock RJ (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 45:145–171.

Narotsky MG, Weller EA, Chinchilli VM, Kavlock RJ (1995) Nonadditive developmental toxicity in mixtures of trichloroethylene, di(2-ethylhexyl) phthalate, and heptachlor in a 5×5×5 design. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27(2):203–216.

NAS (1977) *An evaluation of the carcinogenicity of chlordane and heptachlor*. Washington, DC, National Academy of Sciences.

NCI (1977) *Bioassay of heptachlor for possible carcinogenicity*. CAS No.: 76-44-8. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Cancer Institute, pp. 1–109 (PB-271 967).

Nisbet ICT (1986) *Human exposure to chlordane, heptachlor, and their metabolites*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency [cited in Adeshina & Todd, 1991].

Nomata K, Kang K-S, Hayashi T, Matesic D, Lockwood L, Chang CC, Trosko JE (1996) Inhibition of gap junctional intercellular communication in heptachlor- and heptachlor epoxide-treated normal human breast epithelial cells. *Cell Biology and Toxicology*, 12:69–78.

Ntow WJ (2001) Organochlorine pesticides in water, sediment, crops, and human fluids in a farming community in Ghana. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 40:557–563.

Oduma JA, Wango EO, Makawiti DW, Einer-Jensen N, Oduor-Okelo D (1995a) Effects of graded doses of the pesticide heptachlor on body weight, mating success, oestrous cycle, gestation length and litter size in laboratory rats. *Comparative Biochemistry and Physiology C, Comparative Pharmacology*, 110(2):221–227.

Oduma JA, Wango EO, Oduor-Okelo D, Makawiti DW, Odongo H (1995b) In vivo and in vitro effects of graded doses of the pesticide heptachlor on female sex steroid hormone production in rats. *Comparative Biochemistry and Physiology C, Comparative Pharmacology*, 111(2):191–196.

OECD (1992) *Report of the OECD workshop on the extrapolation of laboratory aquatic toxicity data to the real environment*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development, pp. 1–43 (OECD Environment Monograph No. 59; <http://www.oecd.org>).

OECD (1995) *Guidance document for aquatic effects assessment*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development, pp. 1–118 (OECD Environment Monograph No. 92; <http://www.oecd.org>).

Offenberg JH, Eisenreich SJ, Gigliotti CL, Chen LC, Xiong JQ, Quan C, Lou X, Zhong M, Gorczynski J, Yiin L-M, Illacqua V, Liroy PJ (2004) Persistent organic pollutants in dust that settled indoors in lower Manhattan after September 11, 2001. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 14:164–172.

Okoumassoun LE, Averill-Bates D, Gagne F, Marion M, Denizeau F (2002) Assessing the estrogenic potential of organochlorine pesticides in primary cultures of male rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes using vitellogenin as a biomarker. *Toxicology*, 178(3):193–207.

Okoumassoun LE, Averill-Bates D, Marion M, Denizeau F (2003) Possible mechanisms underlying the mitogenic action of heptachlor in rat hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 193(3):356–369.

Osibanjo O (2003) Organochlorines in Nigeria and Africa. In: *The handbook of environmental chemistry. Vol. 3. Part O. Persistent organic pollutants*. Berlin-Heidelberg, Springer, pp. 321–354.

Osuna-Flores I, Riva MC (2002) Organochlorine pesticide residue concentrations in shrimps, sediments, and surface water from Bay of Ohiura, Topolobampo, Sinaloa, Mexico. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 68:532–539.

PANNA (1997) *PANUPS: Velsicol ceases production of chlordane and heptachlor*. San Francisco, CA, Pesticide Action Network North America, 23 May 1997, pp. 1–2 (<http://panna.org/>).

Paschal EH, Roan CC, Morgan DP (1974) Evidence of excretion of chlorinated hydrocarbon pesticides by the human liver. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 12(5):547–554.

Paumgartten FJ, Cruz CM, Chahoud I, Palavinskias R, Mathar W (2000) PCDDs, PCDFs, PCBs, and other organochlorine compounds in human milk from Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*, 83(3):293–297.

Peirano WB (1980) *Heptachlor — maximum acceptable limit in drinking water (a criteria document prepared for the World Health Organization)*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency [cited in IPCS, 1984].

Podowski AA, Banerjee BC, Feroz M, Dudek MA, Willey RL, Khan MAQ (1979) Photolysis of heptachlor and *cis*-chlordane and toxicity of their photoisomers to animals. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 8:509–518.

Polkowska Z, Gorecki T, Namiesnik J (2002) Quality of roof runoff waters from an urban region (Gdansk, Poland). *Chemosphere*, 49:1275–1283.

Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S (2000) A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*, 21:435–440.

Probst G, McMahon R, Hill L, Thompson C, Epp J, Neal S (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environmental Mutagenesis*, 3:11–32.

Purkerson-Parker S, McDaniel KL, Moser VC (2001) Dopamine transporter binding in the rat striatum is increased by gestational, perinatal, and adolescent exposure to heptachlor. *Toxicological Sciences*, 64(2):216–223.

Quinsey PM, Donohue DC, Ahokas JT (1995) Persistence of organochlorines in breast milk of women in Victoria, Australia. *Food and Chemical Toxicology*, 33(1):49–56.

Quintana PJ, Delfino RJ, Korrick S, Ziogas A, Kutz FW, Jones EL, Laden F, Garshick E (2004) Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environmental Health Perspectives*, 112(8):854–861.

Radomski JL, Davidow B (1953) The metabolite of heptachlor: its estimation, storage, and toxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 107(3):266–272.

- Rashid K, Mumma R (1986) Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 21:319–334.
- Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Guo H, Reedy VE, Smith EM (2003) Organochlorines and risk of prostate cancer. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(7):692–702.
- Rogan WJ, Ragan NB (1994) Chemical contaminants, pharmacokinetics, and the lactating mother. *Environmental Health Perspectives*, 102(Suppl. 11):89–95.
- Rogan WJ, Blanton P, Portier C, Stallard E (1991) Should the presence of carcinogens in breast milk discourage breast feeding? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 13:228–240.
- Romero MLL, Dorea JG, Granja ACC (2000) Concentrations of organochlorine pesticides in milk of Nicaraguan mothers. *Archives of Environmental Health*, 55(4):274–278.
- Rought SE, Yau PM, Schnier JB, Chuang LF, Chuang RY (1998) The effects of heptachlor, a chlorinated hydrocarbon insecticide, on p53 tumor suppressor in human lymphocytes. *Toxicology Letters*, 94:29–36.
- Rought SE, Yau PM, Chuang LF, Doi RH, Chuang RY (1999) Effects of the chlorinated hydrocarbons heptachlor, chlordane, and toxaphene on retinoblastoma tumor suppressor in human lymphocytes. *Toxicology Letters*, 104:127–135.
- Rought SE, Yau PM, Guo XW, Chuang LF, Doi RH, Chuang RY (2000) Modulation of CPP 32 activity and induction of apoptosis in human CEMx174 lymphocytes by heptachlor, a chlorinated hydrocarbon insecticide. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 14(1):42–50.
- Ruch RJ, Fransson R, Flodstrom S, Warngard L, Klaunig JE (1990) Inhibition of hepatocyte gap junctional intercellular communication by endosulfan, chlordane and heptachlor. *Carcinogenesis*, 11(7):1097–1101.
- Saeed T, Sawaya WN, Ahmad N, Rajagopal S, Dashti B, Al-Awadhi S (2000) Assessment of the levels of chlorinated pesticides in breast milk in Kuwait. *Food Additives and Contaminants*, 17(12):1013–1018.

Savage EP, Keefe TJ, Tessari JD, Wheeler HW, Applehans FM, Goes EA, Ford SA (1981) National study of chlorinated hydrocarbon insecticide residues in human milk, USA. I. Geographic distribution of dieldrin, heptachlor, heptachlor epoxide, chlordane, oxychlordane, and mirex. *American Journal of Epidemiology*, 113(4):413–422.

Schimmel SC, Patrick JM, Forester J (1976) Heptachlor: toxicity to and uptake by several estuarine organisms. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1(6):955–965.

Schlenk D, Sapozhnikova Y, Baquirian JP, Mason A (2002) Predicting chemical contaminants in freshwater sediments through the use of historical biochemical endpoints in resident fish species. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(10):2138–2145.

Schmitt CJ (2002) Organochlorine chemical residues in fish from the Mississippi River Basin, 1995. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 43:81–97.

Schmitt CJ, Zajicek JL, May TW, Cowman DF (1999) Organochlorine residues and elemental contaminants in U.S. freshwater fish, 1976–1986: National Contaminant Biomonitoring Program. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology*, 162:43–104.

Schoettger RA (1970) Acute toxicity of pesticides to freshwater invertebrates. *Progress in Sport Fishery Research*, 106:2–40.

Siegel BZ (1988) *Heptachlor epoxide in mothers' milk in Hawaii 1981–1984 and its relationship to the recall of contaminated dairy products on Oahu in 1982. Pesticide Hazard Assessment Project, completion report*. Honolulu, HI, University of Hawaii, Pacific Biomedical Research Center [cited in Baker et al., 1991].

Sim M, Forbes A, McNeil J, Roberts G (1998) Termite control and other determinants of high body burden cyclodiene insecticides. *Archives of Environmental Health*, 53(2):114–121.

Simmon V, Kauhanen K, Tardiff R (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 2:249–258.

Simpson CD, Wilcock RJ, Smith TJ, Wilkins AL, Langdon AG (1995) Determination of octanol–water partition coefficients for the major components of technical chlordane. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 55:149–153.

Skopp S, Oehme M, Fürst P (2002) Enantiomer ratios, patterns and levels of toxaphene congeners in human milk from Germany. *Journal of Environmental Monitoring*, 4(3):389–394.

Smialowicz RJ, Williams WC, Copeland CB, Harris MW, Overstreet D, Davis BJ, Chapin RE (2001) The effects of perinatal/juvenile heptachlor exposure on adult immune and reproductive system function in rats. *Toxicological Sciences*, 61(1):164–175.

Stansley W, Roscoe DE (1999) Chlordane poisoning of birds in New Jersey, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18(9):2095–2099.

Stansley W, Roscoe ED, Hawthorne E, Meyer R (2001) Food chain aspects of chlordane poisoning in birds and bats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 40:285–291.

Steichen J, Koelliker J, Grosh D, Heiman A, Yearout R, Robbins V (1988) Contamination of farmstead wells by pesticides, volatile organics and inorganic chemicals in Kansas. *Ground Water Monitoring Review*, 8:153–160.

Strucinski P, Ludwicki JK, Góralczyk K, Czaja K, Olszewski W, Jethon J, Baranska J, Hernik A (2002) Levels of organochlorine insecticides in breast adipose tissue of Polish women, 1997–2001. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 53(3):221–230.

Stubin AI, Brosnan TM, Porter KD, Jimenez L, Lochan H (1996) Organic priority pollutants in New York City municipal wastewater: 1989–1993. *Water Environment Research*, 68:1037–1044.

Stuetz W, Prapamontol T, Erhardt JG, Classen HG (2001) Organochlorine pesticide residues in human milk of a Hmong hill tribe living in Northern Thailand. *Science of the Total Environment*, 273(1–3):53–60.

- Suter GW, Tsao CL (1996) *Toxicological benchmarks for screening of potential contaminants of concern for effects on aquatic biota on Oak Ridge Reservation: 1996 revision*. Oak Ridge, TN, Oak Ridge National Laboratory (ES/ER/TM-96/R2).
- Takahashi W, Saidin D, Takei G, Wong L (1981) Organochloride pesticide residues in human milk in Hawaii, 1979–80. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 27(4):506–511.
- Tashiro S, Matsumura F (1978) Metabolism of *trans*-nonachlor and related chlordane components in rat and man. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 7:113–127.
- Telang S, Tong C, Williams GM (1982) Epigenetic membrane effects of a possible tumor promoting type on cultured liver cells by the non-genotoxic organochlorine pesticides chlordane and heptachlor. *Carcinogenesis*, 3(10):1175–1178.
- Teufel M, Niessen KH, Sartoris J, Brands W, Lochbuhler H, Waag K, Schweizer P, von Oelsnitz G (1990) Chlorinated hydrocarbons in fat tissue: analyses of residues in healthy children, tumor patients, and malformed children. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 19(5):646–652.
- Thomas R (1990) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods: Environmental behavior of organic compounds*. New York, McGraw-Hill Book Company, pp. 15.1–15.34.
- Tsushimoto G, Chang CC, Trosko J, Matsumura F (1983) Cytotoxic, mutagenic and cell–cell communication inhibitory properties of DDT, lindane and chlordane on Chinese hamster cells in vitro. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 12:721–730.
- Turgut C (2003) The contamination with organochlorine pesticides and heavy metals in surface water in Küçük Menderes River in Turkey, 2000–2002. *Environment International*, 29(1):29–32.
- UNEP (1996) *UNEP survey on sources of POPs: a report prepared for an IFCS expert meeting on persistent organic pollutants, Manila, Philippines, 17–19 June 1996*. United Nations Environment Programme, pp. 1–25 (<http://www.chem.unep.ch/pops/indxhtmls/manexp3.html>).

Urieta I, Jalon M, Eguileor I (1996) Food surveillance in the Basque country (Spain). II. Estimation of the dietary intake of organochlorine pesticides, heavy metals, arsenic, aflatoxin M1, iron and zinc through the total diet study, 1990/91. *Food Additives and Contaminants*, 13(1):29–52.

USEPA (1980) *Ambient water quality criteria for heptachlor*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Criteria and Standards Division, 115 pp. (PB81-117632; EPA-440/5-80-052).

USFWS (1975) *Lethal dietary toxicities of environmental pollutants to birds*. Washington, DC, United States Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, pp. 1–61 (Special Scientific Report – Wildlife No. 191).

van der Oost R, Opperhuizen A, Satumalay K, Heida H, Vermeulen NPE (1996) Biomonitoring aquatic pollution with feral eel (*Anguilla anguilla*). I. Biota–sediment ratios of PCBs, OCPs, PCDDs and PCDFs. *Aquatic Toxicology*, 35:21–46.

van Maanen JMS, de Vaan MAJ, Veldstra AWF, Hendrix WPAM (2001) Pesticides and nitrate in groundwater and rainwater in the province of Limburg in the Netherlands. *Environmental Monitoring and Assessment*, 72(1):95–114.

Vazquez-Moreno L, Langure A, Orantes C, Flores ME, Bermudez MC (1999) Incidence of pesticide residues in adipose tissue of beef, pork, and poultry from plants located in northwestern Mexico. *Journal of Muscle Foods*, 10(4):295–303.

Velsicol Corporation (1959) Unpublished report [cited in JMPR, 1992].

Verschuieren K (1996) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 3rd ed. New York, John Wiley & Sons.

Wagman N, Strandberg B, Van Bavel B, Berqvist P-A, Öberg L, Rappe C (1999) Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in household composts and earthworms (*Eisenia foetida*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18(6):1157–1163.

Waizenegger W, Kypke K, Feteroll B, Hahn J, Sohnius E, Feucht M (1998) Humanmilch-Untersuchungen 1980–1996: chlorganische Pestizide, polychlorierte

- Biphenyle und Nitromoschusverbindungen. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau: Zeitschrift für Lebensmittelkunde und Lebensmittelrecht*, 94(4):120–122.
- Walker JB, Seddon L, McMullen E, Houseman J, Tofflemire K, Corriveau A, Weber JP, Mills C, Smith S, van Oostdam J (2003) Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *Science of the Total Environment*, 302(1–3):27–52.
- Wallace JC, Brzuzy LP, Simonich SL, Visscher SM, Hites RA (1996) Case study of organochlorine pesticides in the indoor air of a home. *Environmental Science & Technology*, 30(9):2715–2718.
- Wang HH, MacMahon B (1979) Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor. *Journal of Occupational Medicine*, 21:745–748.
- Wango EO, Onyango DW, Odongo H, Okindo E, Mugweru J (1997) In vitro production of testosterone and plasma levels of luteinising hormone, testosterone and cortisol in male rats treated with heptachlor. *Comparative Biochemistry and Physiology C, Comparative Pharmacology*, 118(3):381–386.
- Wania F, Shen L, Lei YD, Teixeira C, Muir DCG (2003) Development and calibration of a resin-based passive sampling system for monitoring persistent organic pollutants in the atmosphere. *Environmental Science & Technology*, 37(7):1352–1359.
- Ward E, Schulte P, Grajewski B, Anderson A, Patterson D, Turner W, Jellum E, Deddens J, Friedland J, Roeleveld N, Waters M, Butler M, DiPietro E, Needham L (2000) Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case–control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 9(12):1357–1367.
- Warne MS (1998) *Critical review of methods to derive water quality guidelines for toxicants and a proposal for a new framework*. Canberra, Environment Australia (Supervising Scientist Report 135).
- Wassermann M, Tomatis L, Wassermann D, Day NE, Groner Y, Lazarovici S, Rosenfeld D (1974) Epidemiology of organochlorine insecticides in the adipose tissue of Israelis. *Pesticides Monitoring Journal*, 8:1–7.

Wassermann M, Nogueira DP, Tomatis L, Mirra AP, Shibata H, Arie G, Cucos S, Wassermann D (1976) Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 15:478–484.

Wazeter FX, Goldenthal EI, Geil RG, Howell DG, Dean WP (1971a) *30-day range-finding study in mice*. Unpublished report, International Research and Development Corporation (submitted to WHO by Velsicol Chemical Corp., Rosemont, IL) [cited in JMPR, 1992].

Wazeter FX, Geil RG, Goldenthal EI, Cookson KM, Howell DG (1971b) *Two-year oral study in beagle dogs*. International Research and Development Corporation (Unpublished Report No. 163-048, submitted to WHO by Velsicol Chemical Corp., Rosemont, IL) [cited in JMPR, 1992].

Wazeter FX, Geil RG, Goldenthal EI, Howell DG (1971c) *Two-generation reproduction and teratology study in beagle dogs*. International Research and Development Corporation (Unpublished Report No. 163-048, submitted to WHO by Velsicol Chemical Corp., Rosemont, IL) [cited in JMPR, 1992].

Weisbrod AV, Shea D, Moore MJ, Stegeman JJ (2000a) Bioaccumulation patterns of polychlorinated biphenyls and chlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in Northwest Atlantic pilot whales. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 19(3):667–677.

Weisbrod AV, Shea D, Moore MJ, Stegeman JJ (2000b) Organochlorine exposure and bioaccumulation in the endangered Northwest Atlantic right whale (*Eubalaena glacialis*) population. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 19(3):654–666.

Weisgerber I, Klein W, Korte F (1972) Beiträge zur ökologischen Chemie. XLII: Verteilung und Umwandlung von Heptachlor-<sup>14</sup>C in Weisskohl und Weizen. *Chemosphere*, 1(2):89–94.

Weseloh DV, Hughes KD, Ewins PJ, Best D, Kubiak T, Shieldcastle MC (2002) Herring gulls and great black-backed gulls as indicators of contaminants in bald eagles in Lake Ontario, Canada. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(5):1015–1025.

Wiberg K, Letcher RJ, Sandau CD, Norstrom RJ, Tysklind M, Bidleman TF (2000) The enantioselective bioaccumulation of chiral chlordane and  $\alpha$ -HCH contaminants in the polar bear food chain. *Environmental Science & Technology*, 34(13):2668–2674.

Wiberg K, Bergman A, Olsson M, Roos A, Blomkvist G, Haglund P (2002) Concentrations and enantiomer fractions of organochlorine compounds in Baltic species hit by reproductive impairment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(12):2542–2551.

Williams DT, LeBel GL, Junkins E (1988) Organohalogen residues in human adipose autopsy samples from six Ontario municipalities. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 71(2):410–414.

Williams GM, Numoto S (1984) Promotion of mouse liver neoplasms by the organochlorine pesticides chlordane and heptachlor in comparison to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Carcinogenesis*, 5(12):1689–1696.

Williams GM, Mori H, McQueen CA (1989) Structure–activity relationship in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutation Research*, 221:263–286.

Yamashita N, Urushigawa Y, Masunaga S, Walash MI, Miyazaki A (2000) Organochlorine pesticides in water, sediment and fish from the Nile River and Manzala Lake in Egypt. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 77(4):289–303.

Yao Z-W, Jiang GB, Xu HZ (2002) Distribution of organochlorine pesticides in seawater of the Bering and Chukchi sea. *Environmental Pollution*, 116(1):49–56.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987) *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 9:1–110.

Zhang ZL, Hong HS, Zhou JL, Huang J, Yu G (2003) Fate and assessment of persistent organic pollutants in a water and sediment from Minjiang River Estuary, southeast China. *Chemosphere*, 52(9):1423–1430.

Zheng T, Hoford TR, Tessari J, Mayne ST, Zahm SH, Owens PH, Zhang B, Ward B, Carter D, Zhang Y, Zhang W, Dubrow R, Boyle P (2000) Oxychlordane and

*trans*-nonachlor in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, 5(3):153–160.

Zhong W, Xu D, Chai Z, Mao X (2003) 2001 survey of organochlorine pesticides in retail milk from Beijing, P. R. China. *Food Additives and Contaminants*, 20(3):254–258.

Zhu J, Norstrom RJ, Muir DCG, Ferron LA, Weber J-P, Dewailly E (1995) Persistent chlorinated cyclodiene compounds in ringed seal blubber, polar bear fat, and human plasma from northern Québec, Canada: Identification and concentrations of photoheptachlor. *Environmental Science & Technology*, 29:267–271.

## APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

ADI	acceptable daily intake
AOPWIN	Atmospheric Oxidation Program for Microsoft Windows
AP-1	activator protein-1
BOD	biological oxygen demand
BOD <sub>5</sub>	5-day biological oxygen demand
CAS	Chemical Abstracts Service
CI	confidence interval
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
DNA	deoxyribonucleic acid
EC <sub>50</sub>	median effective concentration
ECD	electron capture detection
EPI	Estimation Programs Interface (suite of models)
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
GABA	<i>gamma</i> -aminobutyric acid
GABA <sub>A</sub>	<i>gamma</i> -aminobutyric acid type A
GABAergic	activated by GABA
GC	gas chromatography
GD	gestational day
HC <sub>p</sub>	hazardous concentration for p% of the species
HC <sub>1</sub> (50)	the hazardous concentration to protect 99% of species with 50% confidence
HC <sub>5</sub> (50)	the hazardous concentration to protect 95% of species with 50%

	confidence
HRGC	high-resolution gas chromatography
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICSC	International Chemical Safety Card
Ig	immunoglobulin
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPCS	International Programme on Chemical Safety
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues
.oc	soil sorption coefficient
.ow	octanol/water partition coefficient
LC <sub>50</sub>	median lethal concentration
LD <sub>50</sub>	median lethal dose
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level
LOEC	lowest-observed-effect concentration
MAPK	mitogen-activated protein kinase
mRNA	messenger ribonucleic acid
MS	mass spectrometry
ND	not detected
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NOEC	no-observed-effect concentration
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OR	odds ratio

PCBs	polychlorinated biphenyls
PIC	Prior Informed Consent
PLC <sub><i>gamma</i>1</sub>	phospholipase C gamma-1
PND	postnatal day
SMR	standardized mortality ratio
USA	United States of America
USEPA	United States Environmental Protection Agency
UV	ultraviolet
WHO	World Health Organization

## APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENTS

### **IPCS (1984)**

A WHO Task Group on Environmental Health Criteria for organochlorine pesticides other than DDT met in Geneva from 28 November to 2 December 1983. The Task Group reviewed and revised the draft criteria document on heptachlor and made an evaluation of the health risks of exposure to heptachlor. The drafts of this document were prepared by Dr D.C. Villeneuve of Canada and Dr S. Dobson of the United Kingdom.

The Environmental Health Criteria monograph on heptachlor is available on the Internet at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc38.htm>.

### **IARC (2001)**

Heptachlor (and chlordane) were evaluated by IARC in Volume 79 of the IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.

A summary of the data reported and the evaluation are available on the Internet at: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol79/79-12.html> and <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol79/79-12.html>.

Only the summary and evaluation (section 5) are available. The whole monograph, which includes other chemicals as well, is available for purchasing from the WHO bookshop.

### **JMPR (1992)**

The JMPR monograph on heptachlor, published as part of the 1991 evaluations of pesticide residues in food, is available on the Internet at: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr13.htm>.

### APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on heptachlor was sent for review to IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montreal, Canada

R. Benson, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

J. Chapman, Department of Environment & Conservation, Lidcombe, New South Wales, Australia

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

I. Desi, University of Szeged, Szeged, Hungary

L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

E. Frantik, Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

H. Gibb, Sciences International, Alexandria, VA, USA

P. Howe, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

L. Maltby, University of Sheffield, Western Bank, United Kingdom

H.V.T. Santonen, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

H. Savolainen, Ministry of Social Affairs & Health, Tampere, Finland

P. Schulte, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

R. Smith, Hydrobiology Pty Ltd, Brisbane, Australia

J.L. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

U. Stenius, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

## APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Hanoi, Viet Nam

28 September – 1 October 2004

### Members

Mr D.T. Bai, Centre of Environmental Protection & Chemical Safety, Institute of Industrial Chemistry, Hanoi, Viet Nam

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health of József Fodor National Centre of Public Health, Budapest, Hungary

Ms C.W. Fang, National Institute of Occupational Safety and Health Malaysia, Selangor, Malaysia

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of São Paulo, São Paulo, Brazil

Dr C.L. Geraci, Document Development Branch, Centers for Disease Control and Prevention / National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr H. Gibb, Sciences International, Alexandria, VA, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton,  
Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr S. Ishimitsu, Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National  
Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine,  
Hanover, Germany

Dr S. Kunarattanapruke, Food & Drug Administration, Ministry of Public Health,  
Nonthaburi, Thailand

Dr Y. Liang, Department of Occupational Health, Fudan University School of Public  
Health, Shanghai, China

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Environmental Health Directorate,  
Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi,  
Kenya

Dr O. Sabzevari, Food and Drug Quality Control Laboratories, Ministry of Health and  
Medical Education, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

Mr P. Watts, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme,  
Sydney, New South Wales, Australia

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

#### **Secretariat**

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization,  
Geneva, Switzerland

## APPENDIX 5 — Some recent studies on Environmental Levels of Heptachlor and Heptachlor Epoxide

The authors are aware that the tables included in this appendix are not a comprehensive listing of environmental levels of heptachlor and heptachlor epoxide, nor are all details (e.g. number of samples) recorded. The various isomers of heptachlor epoxide are sometimes measured separately in environmental sampling. For simplicity, the details are not given here. The intention was to gain an overview of the actual extent of environmental contamination with heptachlor and heptachlor epoxide one or two decades after their restriction of use in many countries. Only in a few tables was there any attempt to collect older data.

<b>Overview of tables</b>	
Table	
A5-1	Air
A5-2	Water
A5-3	Sediment
A5-4	Soil
A5-5	Fish
A5-6	Other aquatic organisms
A5-7	Birds and bird eggs
A5-8	Amphibians and reptiles
A5-9	Mammals
A5-10	Food
A5-11	Human blood, serum, and plasma
A5-12	Breast milk
A5-13	Human adipose tissue
A5-14	Breast adipose tissue

Table A5-1: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in ambient and indoor air.

Compound	Where found	Year	Concentration (pg/m <sup>3</sup> )	Reference
<b>Ambient air</b>				
Heptachlor	Ambient air, south Norwegian coast	1991	1–7.4	Buser & Müller (1993)
Heptachlor epoxide	Ambient air, various locations, USA (Muscle Shoals, Alabama; Point Petre, Lake Ontario; Lake Superior)	1992–1996	7.3–20	Bidleman et al. (1998b)
Heptachlor	Air samples, northern Alabama, USA	January–October 1996	4–54 (mean 26)	Jantunen et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Air samples, northern Alabama, USA	January–October 1996	4–43 (mean 16)	Jantunen et al. (2000)
Heptachlor	Lake Superior, USA	1996–1997	1	Jantunen et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Lake Superior, USA	1996–1997	7	Jantunen et al. (2000)
Heptachlor	Air, Senga Bay (Lake Malawi, southern Africa)	1997–1998	44	Karlsson et al. (2000a)
Heptachlor	Ambient air, Hong Kong	2000–2001	ND–85	Louie & Sin (2003)
Heptachlor epoxide	Ambient air, Hong Kong	2000–2001	ND	Louie & Sin (2003)
Heptachlor	Air above muck crop	2000	38 (3 cm)	Meijer et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Air above soya bean crops	2000	25 (150 cm) – 550 (3 cm)	Meijer et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Annual mean air concentration, Alert, Canada	2000–2001	0.2	Wania et al. (2003)
Heptachlor	Ambient air, Belmopan, inland station	December 1995 – August 1996	0.8–3.3	Alegria et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Ambient air, Belmopan, inland station	December 1995 – August 1996	2.1–4.8	Alegria et al. (2000)
Heptachlor	Ambient air, Belize City, coastal station	December 1995 – August 1996	0.2–1.2	Alegria et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Ambient air, Belize City, coastal station	December 1995 – August 1996	2.0–5.9	Alegria et al. (2000)
<b>Indoor air</b>				
Heptachlor	Indoor air, Bloomington, Indiana, USA	1979–1986	4–110 ng/m <sup>3</sup> (basement) 3–86 (first floor)	Anderson & Hites (1989)
Heptachlor	Outdoor air, house, Bloomington, Indiana, USA	1994–1995	<0.05 ng/m <sup>3</sup>	Wallace et al. (1996)
Heptachlor	Indoor air, Bloomington, Indiana, USA	1994–1995	0.5–3.3 ng/m <sup>3</sup>	Wallace et al. (1996)
Heptachlor	Indoor air, USA (Pennsylvania, Ohio, Indiana, Illinois)	1996–1997	ND–79 ng/m <sup>3</sup>	Leone et al. (2000)
Heptachlor epoxide + oxychlorane	Indoor air, USA (Pennsylvania, Ohio, Indiana, Illinois)	1996–1997	ND–4.4 ng/m <sup>3</sup>	Leone et al. (2000)

ND: not detected, below detection limits

Table A5-2: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in water samples.

Compound	Where found	Year	Concentration	Reference
<b>Rainwater</b>				
Heptachlor	Rainwater, Netherlands	1998–1999	2–4 ng/l	van Maanen et al. (2001); Hamers et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Rainwater, Netherlands	1998–1999	3–9 ng/l	van Maanen et al. (2001); Hamers et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Precipitation from various sites in the Gdansk region, Poland	1998	0.05–3.28 ng/l 0.09–0.58 ng/l (range of means)	Grynkiewicz et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Runoff water from roofs in Gdansk, Poland	November 1999 – April 2000	Up to 1.49 ng/l	Polkowska et al. (2002)
Heptachlor	Precipitation in Senga Bay, Lake Malawi, southern Africa	1997–1998	73 pg/l	Karlsson et al. (2000a)
Heptachlor epoxide	Precipitation in Senga Bay, Lake Malawi, southern Africa	1997–1998	11 pg/l	Karlsson et al. (2000a)
<b>Drinking-water</b>				
Heptachlor	332 wells, California, USA	1997–1998	ND	CEPA (2000)
Heptachlor epoxide	335 wells, California, USA	1997–1998	ND	CEPA (2000)
Heptachlor	1% of tested wells in Kansas, USA	1985–1986	0.025 µg/l	Steichen et al. (1988)
Heptachlor	New York City, NY, USA; municipal treatment facilities, influent and effluent	1989–1993	0.02–0.5 µg/l	Stubin et al. (1996)
<b>Surface water</b>				
Heptachlor	Filtered water samples, Nile River and Manzala Lake, Arab Republic of Egypt	1993–1994	ND–8 pg/l	Yamashita et al. (2000)
Heptachlor	River Nile, Cairo, Arab Republic of Egypt	1991		Abou-Arab et al. (1995)
		Winter	2.4–3.5 ng/l	
		Summer	5.9–10.3 ng/l	
Heptachlor	Manzala Lake, Arab Republic of Egypt	1991		Abou-Arab et al. (1995)
		Winter	6.0–15.6 ng/l	
		Summer	6.5–30.0 ng/l	
Heptachlor epoxide	Surface water from Lake Malawi, southern Africa	1996	0.1–11 pg/l	Karlsson et al. (2000a)
Heptachlor	Surface waters in city, Ibadan	1980s	4–202 ng/l; mean 72 ng/l	Osibanjo (2003)
Heptachlor	Other rivers in Nigeria		ND–11 ng/l	
Heptachlor	Groundwater, Ibadan, Oyo State, Nigeria		290–17 500 ng/l; mean 2256 ng/l	Osibanjo (2003)
Heptachlor	Rivers and lakes, Hanoi, Viet Nam	1998–1999	<0.025–50.8 ng/l	Hung & Thiemann (2002)
Heptachlor epoxide	Rivers and lakes, Hanoi, Viet Nam	1998–1999	<0.025–31.3 ng/l	Hung & Thiemann (2002)
Heptachlor	Groundwater sample from Mar del Plata, Argentina	n.g.	15 ng/l	Massone et al. (1998)
Heptachlor epoxide	Water samples from streams and public standpipe at Akumadan, Ghana	n.g.	15 ng/l	Ntow (2001)
Heptachlor epoxide	Surface water, Bay of Ohuira, Mexico	1995–1996	20–230 ng/l	Osuna-Flores & Riva (2002)
Heptachlor	Surface water, Bay of Ohuira, Mexico	1995–1996	10–1480 ng/l	Osuna-Flores & Riva (2002)
Heptachlor	Surface water samples, Küçük Menderes River, West Turkey	May 2000 – January 2002	ND–181 ng/l	Turgut (2003)
Heptachlor epoxide	Surface water samples, Küçük Menderes River, West Turkey	May 2000	ND–297 ng/l	Turgut (2003)
Heptachlor	Minjiang River Estuary, south-east China; water and porewater	1999	90 ng/l and 963 ng/l	Zhang et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Minjiang River Estuary, south-east China, water and porewater	1999	33 ng/l and 67 ng/l	Zhang et al. (2003)

Table A5-2 (Contd)

Compound	Where found	Year	Concentration	Reference
Heptachlor	Surface water and groundwater, San Juan, Argentina	1996–1997	968 ng/l (mean)	Baudino et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Surface water and groundwater, San Juan, Argentina	1996–1997	378 ng/l	Baudino et al. (2003)
Heptachlor	Samples of water from five different points around Göksu Delta, Turkey	1991–1993	ND–62 000 ng/l; mean 15 000 ng/l	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Samples of water from five different points around Göksu Delta, Turkey	1991–1993	ND–52 000 ng/l; mean 19 000 ng/l	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Water samples from canals and drains, El-Haram Giza, Arab Republic of Egypt	1996	3600–12 110 ng/l	El-Kabbany et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Water samples from canals and drains, El-Haram Giza, Arab Republic of Egypt	1996	10 700–27 800 ng/l	El-Kabbany et al. (2000)
<b>Seawater</b>				
Heptachlor epoxide	Chukchi Sea	1993–1994	6.3 pg/l	Jantunen & Bidleman (1998)
Heptachlor epoxide	Western Arctic Ocean	1994	14.8 pg/l	Jantunen & Bidleman (1998)
Heptachlor epoxide	Near Spitsbergen and Greenland Sea	1994	6.6 pg/l	Jantunen & Bidleman (1998)
Heptachlor	Bering and Chukchi seas	1999	25–146 pg/l	Yao et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Bering and Chukchi seas	1999	17–223 pg/l	Yao et al. (2002)
Heptachlor	Straits of Johore between Singapore and Malaysia	n.g.	233 ng/l	Basheer et al. (2002)
<b>Wastewater</b>				
Heptachlor epoxide	Raw wastewater, municipal wastewater treatment plant, Thessaloniki, Greece	n.g.	82–1100 ng/l; median 200 ng/l	Katsoyiannis & Samara, 2004
Heptachlor epoxide	Secondary sedimentation effluent, municipal wastewater treatment plant, Thessaloniki, Greece	n.g.	6–120 ng/l; median 13 ng/l	Katsoyiannis & Samara, 2004

ND: not detected. below detection limits; n.g.: not given

Table A5-3: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in sediment.

Compound	Where found	Year	Concentration (ng/g dry weight) <sup>a</sup>	Reference
Heptachlor	Arizona, USA	2000	Up to 6.3	Schlenk et al. (2002)
Heptachlor	North-western Mexico (coastal lagoons, agricultural drains)	1998	1.16–4.25 (maximum 49)	González-Farías et al. (2002)
Heptachlor epoxide	North-western Mexico (coastal lagoons, agricultural drains)	1998	ND–20.1 (maximum 64.5)	González-Farías et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Lake sediments sampled in Mexico	1996	3 (mean)	Armenta-Arteaga & Elizalde-González (2003)
Heptachlor	Sediments, coastal station, northern Baltic Sea	1991	<0.020–<0.030	Stansley & Roscoe (1999)
Heptachlor epoxide	Sediments from streams, and public standpipe, Akumadan, Ghana	n.g.	0.50	Ntow (2001)
Heptachlor epoxide	Sediment, Bay of Ohuira, Mexico	1995–1996	20–132	Osuna-Flores & Riva (2002)
Heptachlor	Sediment, Bay of Ohuira, Mexico	1995–1996	<20–57	Osuna-Flores & Riva (2002)
Heptachlor	Mean concentrations in sediments from Mar Chiquita lagoon tributaries, Argentina	1995–1996	1 ng/g organic carbon	Menone et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Mean concentrations in sediments from Mar Chiquita lagoon tributaries, Argentina	1995–1996	944 ng/g organic matter	Menone et al. (2001)
Heptachlor	Minjiang River Estuary, south-east China, sediment	1999	1.8	Zhang et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Minjiang River Estuary, south-east China, sediment	1999	1.3	Zhang et al. (2003)
Heptachlor	Sediments of Amsterdam freshwater sites	1991	1–2 ng/g organic matter	van der Oost et al. (1996)
Heptachlor epoxide	Sediments of Amsterdam freshwater sites	1991	1–9 ng/g organic matter	van der Oost et al. (1996)
Heptachlor	Sediments of coastal lagoons of the Pacific coast of Nicaragua	1995	ND–65.4	Carvalho et al. (1999)
Heptachlor	Sediments, Port Jackson, Sydney, Australia	1995	ND–24.4	Birch & Taylor (2000)
Heptachlor epoxide	Sediments, Port Jackson, Sydney, Australia	1995	ND–14.8	Birch & Taylor (2000)
Heptachlor	Lekki Lagoon, Nigeria	n.g.	ND–1845; mean 64	Osibanjo (2003)
Heptachlor	Sediments from five different points around Göksu Delta, Turkey	1991–1993	1377 (541–2612)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Sediments from five different points around Göksu Delta, Turkey	1991–1993	244 (ND–718)	Ayas et al. (1997)

ND: not detected, below detection limits; n.g.: not given

<sup>a</sup> Unless otherwise given.

Table A5-4: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in soil.

Compound	Where found	Year	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ = $\text{ng}/\text{g}$ = $\text{ppb}$ )	Reference
Heptachlor	Corn belt, USA	1995–1996	ND–56	Aigner et al. (1998)
Heptachlor epoxide	Corn belt, USA	1995–1996	ND–40	Aigner et al. (1998)
Heptachlor	Agricultural area of the Göksu Delta, Turkey	1991–1993	4777 (792–9616)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Agricultural area of the Göksu Delta, Turkey	1991–1993	174 (ND–453)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Non-agricultural area of the Göksu Delta, Turkey	1991–1993	735 (93–1823)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Non-agricultural area of the Göksu Delta, Turkey	1991–1993	180 (70–444)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Dune area of the Göksu Delta, Turkey	1991–1993	474 (216–912)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Dune area of the Göksu Delta, Turkey	1991–1993	32 (ND–183)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Natural soil from south-eastern region of Argentina	1999	4.42 (0–15 cm) 1.29 (15–30 cm) 1.51 (45–55 cm)	Miglioranza et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Natural soil from south-eastern region of Argentina	1999	13.5 (0–15 cm) 0.08 (15–30 cm) ND (45–55 cm)	Miglioranza et al. (2003)
Heptachlor	Agricultural soil from south-eastern region of Argentina	1999	2.71 (0–15 cm) 0.74 (15–30 cm) 0.92 (45–55 cm)	Miglioranza et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Agricultural soil from south-eastern region of Argentina	1999	0.06 (0–15 cm) ND (15–30 cm) ND (45–55 cm)	Miglioranza et al. (2003)
Heptachlor	Abd-el-aal and El-Zomor Giza, El-Moheet drain, Kafer Hakim, Arab Republic of Egypt	1996	ND	El-Kabbany et al. (2000)
Heptachlor epoxide	El-Zomor Giza, Arab Republic of Egypt	1996	2.5	El-Kabbany et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Abd-el-aal (land side) and Kafer Hakim, Arab Republic of Egypt	1996	ND	El-Kabbany et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Abd-el-aal (seaside), Arab Republic of Egypt	1996	4.3	El-Kabbany et al. (2000)
Heptachlor epoxide	El-Moheet drain (El-Maryotia), Arab Republic of Egypt	1996	13.0	El-Kabbany et al. (2000)
Heptachlor	Chulla North Province, Republic of Korea	1996	<0.1–2.8	Kim & Smith (2001)
Heptachlor epoxide	Chulla North Province, Republic of Korea	1996	1.38–48.0	Kim & Smith (2001)

ND: not detected, below detection limits

Table A5-5: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in fish.

Compound	Where found	Year	Concentration (ng/g wet weight = ppb)*	Reference
Heptachlor	Various fish in USA	1976–1977	780 maximum	Schmitt et al. (1999)
		1986	100 maximum	
Heptachlor epoxide	Common carp, Mississippi River Basin, USA	1995	80 maximum	Schmitt (2002)
Heptachlor/heptachlor epoxide	Fish in Australia	1970	ND	Connell et al. (2002)
		1980s	4900 maximum	
		1990s	59 maximum	
Heptachlor	Adipose tissue of carp ( <i>Cyprinus carpio</i> ) from Göksu Delta, Turkey	1991–1993	1867 mean (range: 1314–2446), lipid weight	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Adipose tissue of carp ( <i>Cyprinus carpio</i> ) from Göksu Delta, Turkey	1991–1993	615 mean (range: 431–1824), lipid weight	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Sculpin tissue from the Puget Sound and Willamette basins	1995	6.9	Black et al. (2000)
Heptachlor	Ganges perch ( <i>Lates calceifer</i> ) from the Ganges Estuary, Bangladesh	1996–1997	ND–221	Jabber et al. (2001)
Heptachlor	Muscles of catfish, from the Bay of Bengal	1997–1998	126–284	Das et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Various fish, Gulf of Gdansk, Poland	1992	0.09–0.17	Falandysz et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Various fish, Gulf of Gdansk, Poland	1992	1.1–4.3 ng/g lipid weight	Falandysz et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Various species of sturgeon, Caspian Sea, samples from Islamic Republic of Iran, Azerbaijan, Turkmenistan, Kazakhstan	2001–2002	1.6–3.8 ng/g lipid weight	Kajiwara et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Cod ( <i>Gadus morhua</i> ), Barents Sea, Kvaløya, Norway	1995	4.8–5.8	Karlsson et al. (2000b)
Heptachlor	Various fish, Lake Superior	1994	<0.2–1.3	Kucklick & Baker (1998)
Heptachlor epoxide	Various fish, Lake Superior	1994	<2–13.6	Kucklick & Baker (1998)
Heptachlor	Various fish, Karachi Coast area, Pakistan	ca. 1998	ND–36.4	Munshi et al. (2001)
Heptachlor	Eel from six Amsterdam freshwater sites	1991	6–36 ng/g lipid weight	van der Oost et al. (1996)
Heptachlor epoxide	Eel from six Amsterdam freshwater sites	1991	5–8 ng/g lipid weight	van der Oost et al. (1996)
Heptachlor epoxide	Muscle of Baltic salmon, River Dalälven, Sweden	1995	12 ng/g lipid weight	Wiberg et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Fish, urban area, Wichita, Kansas	n.g.	ND–0.8	Eaton & Lydy (2000)
Heptachlor	Fish, north-western Florida/south-western Alabama	1996	0.65	Lewis et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Fish, north-western Florida/south-western Alabama	1996	<0.03	Lewis et al. (2002)
Heptachlor	Various fish, White Sea, Russian Federation	1998–2001	0.03–0.79	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Various fish, White Sea, Russian Federation	1998–2001	<0.01–1.03	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Arctic cod, Resolute Bay area of the Canadian Arctic	1992–1993	13–16 ng/g lipid	Wiberg et al. (2000)
Heptachlor	Fish samples from Nile River, Arab Republic of Egypt	1993–1994	0.07–0.12 ng/g	Yamashita et al. (2000)
Heptachlor	Fish sample from Manzala Lake, Arab Republic of Egypt	1993–1994	ND–0.18 ng/g	Yamashita et al. (2000)

LOD: limit of detection; ND: not detected, below detection limits; n.g.: not given

\* Unless otherwise given.

Table A5-6: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in aquatic organisms other than fish.

Compound	Where found	Year	Concentration	Reference
Heptachlor	<i>Anadara tuberculosa</i> (mollusc), marine (estuarine), Nicoya Gulf, Pacific Ocean	1988–1991	<0.01–29.9 ng/g dry weight	Castillo et al. (1997)
Heptachlor	Several species of bivalve, marine (coastal), Pacific and Caribbean coasts	1991	<0.01–1.75 ng/g dry weight	Castillo et al. (1997)
Heptachlor/ heptachlor epoxide	Aquatic invertebrates in Australia	1990s	330 ng/g wet weight	Connell et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Blue mussel and crab from the Gulf of Gdansk, Baltic Sea	1992	0.03 ng/g fresh weight	Falandysz et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Blue mussel and crab from the Gulf of Gdansk, Baltic Sea	1992	0.9–2.6 ng/g lipids	Falandysz et al. (2001)
Heptachlor epoxide	<i>Brachiodontes</i> mussel, Egyptian Red Sea coast	2000	3–84 ng/g wet weight	Khaled et al. (2004)
Heptachlor epoxide	<i>Mytilus edulis</i> in New Bedford Harbor, Massachusetts, USA	n.g.	ND–130 ng/g lipid	Hofelt & Shea (1997)
Heptachlor epoxide	Shrimp from Bay of Ohuira, Mexico	1995–1996	ND–58 ng/l	Osuna-Flores & Riva (2002)
Heptachlor	Shrimp from Bay of Ohiura, Mexico	1995–1996	18–127 ng/l	Osuna-Flores & Riva (2002)
Heptachlor	Mussel, Karachi Coast area, Pakistan	ca. 1998	3.1–18.2 ng/g	Munshi et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Spider crab ( <i>Hyas araneus</i> ), White Sea, Russian Federation	1999–2000	0.59–0.73 ng/g lipid weight	Muir et al. (2003)
Heptachlor	Spider crab ( <i>Hyas araneus</i> ), White Sea, Russian Federation	1999–2000	0.05–0.30 ng/g lipid weight	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Whelk ( <i>Buccinum undatum</i> ), White Sea, Russian Federation	1999–2000	<0.01 ng/g lipid weight	Muir et al. (2003)
Heptachlor	Whelk ( <i>Buccinum undatum</i> ), White Sea, Russian Federation	1999–2000	<0.01 ng/g lipid weight	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Isopod ( <i>Mesidothea entomon</i> ), White Sea, Russian Federation	1999–2000	0.27 ng/g lipid weight	Muir et al. (2003)
Heptachlor	Isopod ( <i>Mesidothea entomon</i> ), White Sea, Russian Federation	1999–2000	0.13 ng/g lipid weight	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Zooplankton (Copepoda), White Sea, Russian Federation	1999–2000	0.02–0.55 ng/g lipid weight	Muir et al. (2003)
Heptachlor	Zooplankton (Copepoda), White Sea, Russian Federation	1999–2000	<0.01–0.09 ng/g lipid weight	Muir et al. (2003)

ND: not detected, below detection limits; n.g.: not given

\* Unless otherwise given.

Table A5-7: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in birds and bird eggs.

Compound	Where found	Year	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{kg} = \text{ng}/\text{g} = \text{ppb}$ )	Reference
Heptachlor	Liver of coots ( <i>Fulica atra</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	107 (ND–217)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Liver of coots ( <i>Fulica atra</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	272 (ND–415)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Adipose tissue of coots ( <i>Fulica atra</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	1765 (ND–3176)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Adipose tissue of coots ( <i>Fulica atra</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	679 (217–1320)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Egg of coots ( <i>Fulica atra</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	218 (ND–596)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Egg of coots ( <i>Fulica atra</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	186 (ND–278)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Liver of mallards ( <i>Anas platyrhynchos</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	343 (ND–715)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Liver of mallards ( <i>Anas platyrhynchos</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	412 (ND–611)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Adipose tissue of mallards ( <i>Anas platyrhynchos</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	2545 (ND–5729)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Adipose tissue of mallards ( <i>Anas platyrhynchos</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	2744 (336–4622)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Egg of mallards ( <i>Anas platyrhynchos</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	95 (ND–122)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Egg of mallards ( <i>Anas platyrhynchos</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	119 (ND–322)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Liver of little egret ( <i>Egretta garzetta</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	222 (ND–445)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Liver of little egret ( <i>Egretta garzetta</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	428 (215–642)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Adipose tissue of little egret ( <i>Egretta garzetta</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	409 (ND–818)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Adipose tissue of little egret ( <i>Egretta garzetta</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	1247 (ND–2495)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor	Egg of little egret ( <i>Egretta garzetta</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	980 (ND–2621)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Egg of little egret ( <i>Egretta garzetta</i> ), Göksu Delta, Turkey	1991–1993	406 (ND–1494)	Ayas et al. (1997)
Heptachlor epoxide	Eggs of great black-backed gulls ( <i>Larus marinus</i> ), Lake Ontario, Canada	1993–1994	90–140 (wet weight)	Weseloh et al. (2002)
cis-Heptachlor epoxide	Fat of Laysan albatross ( <i>Phoebastria immutabilis</i> ), Sand and Eastern islands, Midway Atoll in central North Pacific	1994–1995	24 (wet weight)	Muir et al. (2002)
Heptachlor	Fat of Laysan albatross, Sand and Eastern islands, Midway Atoll in central North Pacific	1994–1995	2.1 (wet weight)	Muir et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Fat of black-footed albatross ( <i>Phoebastria nigripes</i> ), Sand and Eastern islands, Midway Atoll in central north Pacific	1994–1995	33.3 (wet weight)	Muir et al. (2002)
Heptachlor	Fat of black-footed albatross ( <i>Phoebastria nigripes</i> )	1994–1995	2.2 (wet weight)	Muir et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Black-footed albatross ( <i>Phoebastria nigripes</i> ), egg pool	1994–1995	3.4 (wet weight)	Muir et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Northern royal albatross ( <i>Diomedea sanfordi</i> ), eggs	1994–1995	1.17 (wet weight)	Muir et al. (2002)

Table A5-7 (Contd)

Compound	Where found	Year	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{kg} = \text{ng}/\text{g} = \text{ppb}$ )	Reference
Heptachlor epoxide	Brains of common grackles ( <i>Quiscalus quiscula</i> ), Scotch Plains, New Jersey, USA	1998–1999	9–630 (wet weight)	Stansley et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Brains of various birds, New Jersey, USA	1997	2500–8700 (wet weight)	Stansley & Roscoe (1999)
Heptachlor epoxide	Great blue heron ( <i>Ardea herodias</i> ) eggs, 10 colonies, Upper Mississippi River, USA	1993	20–100 (wet weight)	Custer et al. (1997a)
Heptachlor epoxide	Double-crested cormorant ( <i>Phalacrocorax auritus</i> ) eggs and sibling embryos, Green Bay, Wisconsin, USA	June 1995	50 (wet weight)	Custer et al. (1997b)
Heptachlor epoxide	Eggs of bald eagles ( <i>Haliaeetus leucocephalus</i> ) from the Aleutian Islands, Alaska, USA	1993–1994	<10–30	Anthony et al. (1999)
Heptachlor epoxide	Eggs of northern goshawk ( <i>Accipiter gentilis</i> ), La Segarra, north-eastern Spain	1988–1999	ND–49 (wet weight)	Manosa et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Eggs of Eurasian buzzard ( <i>Buteo buteo</i> ), La Segarra, north-eastern Spain	1988–1999	1–233 (wet weight)	Manosa et al. (2003)

ND: not detected, below detection limits; n.g.: not given

Table A5-8: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in amphibians, reptiles, and annelids.

Compound	Where found	Year	Concentration (ng/g wet weight)	Reference
Heptachlor	Frogs ( <i>Rana forsteri</i> ), Costa Rican wildland	1998	32	Klemens et al. (2003)
Heptachlor	Toads ( <i>Bufo marinus</i> ), Costa Rican wildland	1998	6	Klemens et al. (2003)
Heptachlor	10 eggs of bullsnake ( <i>Pituophis melanoleucus</i> ) after 6 weeks in organochlorine-contaminated nest	n.g.	8.4	Cañas & Anderson (2002)
Heptachlor	Turtles ( <i>Kinosternon scorpioides</i> ), Costa Rican wildland	1998	7	Klemens et al. (2003)
Heptachlor	Turtles ( <i>Rhinoclemmys pulcherrima</i> ), Costa Rican wildland	1998	17	Klemens et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Snapping turtle eggs ( <i>Chelydra serpentina</i> ), three sites, Canada	1998	ND–3.5	de Solla et al. (2002)
Heptachlor	Earthworm ( <i>Eisenia foetida</i> ), Sweden	n.g.	<0.2–<0.6	Wagman et al. (1999)
Heptachlor epoxide	Earthworm ( <i>Eisenia foetida</i> ), Sweden	n.g.	<0.4–0.2	Wagman et al. (1999)

ND: not detected, below detection limits; n.g.: not given

Table A5-9: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in mammals.

Compound	Where found	Year	Concentration (ng/g lipid weight) <sup>a</sup>	Reference
Heptachlor	Northwest Atlantic pilot whales ( <i>Globicephala melas</i> ); whales stranded in Massachusetts, USA	1990–1996	39 (mean)	Weisbrod et al. (2000a)
Heptachlor epoxide	Northwest Atlantic pilot whales ( <i>Globicephala melas</i> ); whales stranded in Massachusetts, USA	1990–1996	56 (mean)	Weisbrod et al. (2000a)
Heptachlor	Right whale ( <i>Eubalaena glacialis</i> ); Bay of Fundy, Canada; southern coast of Georgia; Cape Cod Bay, Massachusetts, USA	Summer 1994 and 1996 Winter 1997	236 (mean) 1287 (mean)	Weisbrod et al. (2000b)
Heptachlor epoxide	Right whale ( <i>Eubalaena glacialis</i> ); Bay of Fundy, Canada; southern coast of Georgia; Cape Cod Bay, Massachusetts, USA	Summer 1994 and 1996 Winter 1997	177 (mean) 901 (mean)	Weisbrod et al. (2000b)
Heptachlor epoxide	Blubber of ring seals ( <i>Phoca hispida</i> ), in the Canadian Arctic	1998	Mean 49 ng/g wet weight (90% lipid)	Fisk et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Harp seal ( <i>Phoca groenlandica</i> ) pups, White Sea, Russian Federation	1993	53–126	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Harp seal pups, White Sea, Russian Federation	1998	20–48	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Bearded seal ( <i>Eringnathus barbatus</i> ), males, White Sea, Russian Federation	1998–2001	14–39	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Harp seal ( <i>Phoca groenlandica</i> ), adult females, White Sea, Russian Federation	1998–2001	9–40	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Juvenile ringed seal ( <i>Phoca hispida</i> ), males and females, White Sea, Russian Federation	1998	9–62	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Juvenile/adult ringed seal, females, NW Onega Bay, White Sea, Russian Federation	2001	<0.1	Muir et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Juvenile/adult ringed seal, males, NW Onega Bay, White Sea, Russian Federation	2001	<0.1	Muir et al. (2003)
Heptachlor	Ringed seal blubber adipose samples, northern Alaska, USA	1996	<2.1	Kucklick et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Tinged seal blubber adipose samples, northern Alaska, USA	1996	29–187	Kucklick et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Tinged seal blubber, Resolute Bay area, Canadian Arctic	1992–1993	41–60	Wiberg et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Polar bear fat, Resolute Bay area, Canadian Arctic	1992–1993	140–300	Wiberg et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Polar bear liver, Resolute Bay area, Canadian Arctic	1992–1993	660–2200	Wiberg et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Seal blubber, northern Quebec, Canada	1990–1991	91	Zhu et al. (1995)
Heptachlor epoxide	Bear fat, northern Quebec, Canada	1989–1990	475 (mean)	Zhu et al. (1995)
Heptachlor	Polar bear adipose sample, northern Alaska, USA	1996	<2	Kucklick et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Polar bear adipose sample, northern Alaska, USA	1996	61–164	Kucklick et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Follicular fluid; cattle, sheep, goat, pig; Makedonia and Thessalia, Greece	n.g.	0.2–59 ng/ml	Kamarianos et al. (2003a)
Heptachlor epoxide	Seminal plasma; boar, bull, ram, goat, Makedonia and Thessalia, Greece	n.g.	ND–0.4 ng/ml	Kamarianos et al. (2003b)

ND: not detected, below detection limits; n.g.: not given

<sup>a</sup> Unless otherwise given.

Table A5-10: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in food.

Compound	Where found	Year	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ = $\text{ng}/\text{g}$ = $\text{ppb}$ ) <sup>a</sup>	Reference
Heptachlor/ heptachlor epoxide	Various herbs, collected in Arab Republic of Egypt	n.g.	13–124	Abou-Arab & Abou Donia (2001)
Heptachlor epoxide	Tea, collected in Arab Republic of Egypt	n.g.	68	Abou-Arab & Abou Donia (2001)
Heptachlor	Ginseng samples, bought in USA, Europe, and Asia	n.g.	ND–16.3	Huggett et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Ginseng samples, bought in USA, Europe, and Asia	n.g.	ND–22.8	Huggett et al. (2000)
Heptachlor	Medicinal plants; markets in Dakar, Senegal	September– November 1994	2.25–17	Diop et al. (1999)
Heptachlor	Oranges; mandarins; markets in Dakar, Senegal	September– November 1994	10; 9	Diop et al. (1999)
Heptachlor	Tomatoes; markets in Dakar, Senegal	September– November 1994	42	Diop et al. (1999)
$\Sigma$ Heptachlor + heptachlor epoxide	Cabbage, end of season, different markets of Jaipur City, Rajasthan, India	1993–1996	16 076	Bakore et al. (2002)
$\Sigma$ Heptachlor + heptachlor epoxide	Spinach, end of season; markets of Jaipur City, Rajasthan, India	1993–1996	9414	Bakore et al. (2002)
$\Sigma$ Heptachlor + heptachlor epoxide	Cauliflower at the end of the season; markets of Jaipur City, Rajasthan, India	1993–1996	1524	Bakore et al. (2002)
$\Sigma$ Heptachlor + heptachlor epoxide	Okra at the end of the season; markets of Jaipur City, Rajasthan, India	1993–1996	9298	Bakore et al. (2002)
$\Sigma$ Heptachlor + heptachlor epoxide	Tomatoes at the end of the season; markets of Jaipur City, Rajasthan, India	1993–1996	15 856	Bakore et al. (2002)
$\Sigma$ Heptachlor + heptachlor epoxide	Potatoes at the end of the season; markets of Jaipur City, Rajasthan, India	1993–1996	3812	Bakore et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Winter squash, frozen, USA	1997	9	CU (1999)
Heptachlor epoxide	Winter squash, fresh, USA	1998	4	CU (1999)
Heptachlor epoxide	Strawberries, fresh, USA	1998	2	CU (1999)
Heptachlor epoxide	Tomatoes from farms in Akumadan, Ghana	1998–2000	1.7	Ntow (2001)
$\Sigma$ Heptachlor + heptachlor epoxide	Tomato, Buenos Aires province, Argentina	2000–2001	2.6	Gonzalez et al. (2003)
Heptachlor	Lucin (vegetable), Karachi Coast area, Pakistan	ca. 1998	2.4	Munshi et al. (2001)
Heptachlor	Tomato, Karachi Coast area, Pakistan	ca. 1998	1.3	Munshi et al. (2001)
Heptachlor	Brinjal, Karachi Coast area, Pakistan	ca. 1998	1.0	Munshi et al. (2001)
Heptachlor	Cow milk, Karachi Coast area, Pakistan	ca. 1998	0.5 $\text{ng}/\text{g}$ lipid	Munshi et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Cow milk, Oahu, Hawaii, USA	1981–1982	Up to 1200 $\text{ng}/\text{g}$ fat Up to 5000	Baker et al. (1991) Le Marchand et al. (1986)

Table A5-10 (Contd)

Compound	Where found	Year	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ = $\text{ng}/\text{g}$ = $\text{ppb}$ ) <sup>a</sup>	Reference
Heptachlor	Cow milk, Jaipur City, Rajasthan, India	1993–1996	Seasonal range: 10–30 $\mu\text{g}/\text{g}$ milk fat	John et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Cow milk, Jaipur City, Rajasthan, India	1993–1996	1.4–12.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ milk fat	John et al. (2001)
Heptachlor	Animal meat and fat, different locations in Australia	1992	0.06–3.3 $\text{ng}/\text{g}$ lipid (mean 1.1 $\text{ng}/\text{g}$ lipid)	Kannan et al. (1994)
Heptachlor epoxide	Animal meat and fat, different locations in Australia	1992	1.4–180 $\text{ng}/\text{g}$ lipid (mean 26 $\text{ng}/\text{g}$ lipid)	Kannan et al. (1994)
Heptachlor epoxide	Beef fat, Australia	1993	194	Armishaw et al. (1998)
Heptachlor	Beef fat, north-western Mexico	1996–1997	100–200 $\text{ng}/\text{g}$ lipid	Vazquez-Moreno et al. (1999)
Heptachlor	Poultry fat, north-western Mexico	1996–1997	100 $\text{ng}/\text{g}$ lipid	Vazquez-Moreno et al. (1999)
Heptachlor	Infant food, Nigeria	n.g.	0.09 (ND–0.87)	Osibanjo (2003)
Heptachlor	Infant food, Italy	n.g.	9.80 (ND–72)	Osibanjo (2003)

ND: not detected, below detection limits; n.g.: not given

<sup>a</sup> Unless otherwise given.

Table A5-11: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in human blood and plasma.

Compound	Source	Year	Concentration	Reference
Heptachlor	Detected in the blood of 19% of 112 residents from El Paso, Texas, USA	1982–1983	Mean 3.1 $\text{ng}/\text{ml}$ (range, ND–9.9 $\text{ng}/\text{ml}$ )	Mossing et al. (1985)
Heptachlor	Columbia, Missouri Breast Cancer Serum Bank, USA		20% of 105 cases and 19.2% of 208 controls had $\geq$ LOD of 0.33 $\text{ng}/\text{g}$	Dorgan et al. (1999)
Heptachlor epoxide	Columbia, Missouri Breast Cancer Serum Bank, USA		All 105 cases and all 2089 controls were $<$ LOD of 0.29 $\text{ng}/\text{ml}$	Dorgan et al. (1999)
Heptachlor	Serum, breast cancer study, Washington County, Maryland, USA; 74 cases, 147 controls	1975–1994	Cases: 0 $\text{ng}/\text{g}$ lipid (mean) Controls: 0 $\text{ng}/\text{g}$ lipid (mean)	Cantor et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Serum, breast cancer study, Washington County, Maryland, USA; 74 cases, 147 controls	1975–1994	Cases: 111.2 $\text{ng}/\text{g}$ lipid (mean) Controls: 103.6 $\text{ng}/\text{g}$ lipid (mean)	Cantor et al. (2003)
Heptachlor	Serum, breast cancer study; Naples, Italy; 170 cases, 190 controls	1997–1998	Cases: 2.86 $\text{ng}/\text{ml}$ Controls: 1.16 $\text{ng}/\text{ml}$	Dello Iacovo et al. (1999)
Heptachlor	Blood, breast cancer study; Jaipur City, India; 135 cases, 50 controls	n.g.	Cases: 274–877 $\text{ng}/\text{ml}$ Controls: ND–164 $\text{ng}/\text{ml}$	Mathur et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Plasma, Canada (northern Quebec)		51 $\text{ng}/\text{g}$ (lipid weight)	Zhu et al. (1995)
Heptachlor epoxide	Umbilical cord blood plasma, 400 children, Arctic Canada	1994–1999	ND–0.20 $\text{ng}/\text{ml}$	Walker et al. (2003)
Heptachlor epoxide	Maternal blood plasma, 385 women, Arctic Canada	1994–1999	ND–0.70 $\text{ng}/\text{ml}$ ; mean 0.06 $\text{ng}/\text{ml}$	Walker et al. (2003)

LOD: limit of detection; ND: not detected, below detection limits; n.g.: not given

Table A5-12: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in human breast milk.

Compound	Source	Year	Concentration (ng/g = ppb on milk fat basis) <sup>a</sup>	Reference
Heptachlor/ heptachlor epoxide	International	1970s	2–720	IPCS (1984)
Heptachlor epoxide	USA total	1979	91 ± 125 (63% of 1436 women)	Savage et al. (1981)
Heptachlor epoxide	USA	1991	10; 90th percentile = 100	Rogan et al. (1991)
Heptachlor epoxide	Oahu, Hawaii, USA	1982	Maximum >250; mean 123	Baker et al. (1991)
Heptachlor epoxide	Women of Hawaii, USA, and neighbouring islands	1979–1980	31–36 (mean)	Takahashi et al. (1981)
Heptachlor epoxide	Canada	1986	11 (mean)	Mes et al. (1993)
Heptachlor epoxide	Former West Germany	Since 1984	<20 (mean)	Waizenegger et al. (1998)
Heptachlor epoxide	Al-Kharj, Saudi Arabia	1995–1996	20 (mean)	Al-Saleh et al. (1998)
Heptachlor epoxide	Victoria, Australia	n.g.	61 (mean)	Quinsey et al. (1995)
Heptachlor epoxide	Victoria, Australia	1991–1992	7 (median) 170 (maximum)	Sim et al. (1998)
Heptachlor epoxide	Germany	1998–1999	<2–12	Skopp et al. (2002)
Heptachlor epoxide	Turkey	1995–1996	72 (mean)	Cok et al. (1997)
Heptachlor	Nicaragua	1994–1995	6	Romero et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Nicaragua	1994–1995	1	Romero et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Kuwait	Late 1990s	0.6–0.7; 1.3 (mean)	Saeed et al. (2000)
Heptachlor	Northern Thailand	1998	4.3 ng/ml milk = 210 ng/g (mean)	Stuetz et al. (2001)
Heptachlor epoxide	Northern Thailand	1998	4.4 ng/ml milk = 360 ng/g (mean)	Stuetz et al. (2001)
Heptachlor	Amman, Jordan	1989–1990	700 (median)	Alawi et al. (1992)
Heptachlor	Whole study, Jordan	1993–1994	130 (mean)	Alawi & Khalil (2002)
Heptachlor	Whole study, Jordan	2000	230 (mean)	Alawi & Khalil (2002)
Heptachlor epoxide	Amman, Jordan	1989–1990	580 (median)	Alawi et al. (1992)
Heptachlor epoxide	Several cities, Jordan	1993–1994	600 (mean)	Alawi & Khalil (2002)
Heptachlor epoxide	Several cities, Jordan	2000	320 (mean)	Alawi & Khalil (2002)
Heptachlor	Nigeria	n.g.	<10–380; mean 60 ng/g	Osibanjo (2003)
Heptachlor epoxide	Rio de Janeiro County, Brazil	1992	8 ng/g milk fat	Paumgarten et al. (2000)
Heptachlor epoxide	Dniprodzerzhinsk and Kyiv, Ukraine	1993–1994	<14–244 (median = 16)	Gladen et al. (2003)

n.g.: not given

<sup>a</sup> Unless otherwise given.

Table A5-13: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in human adipose tissue.

Compound	Source	Year	Concentration (ng/g fat)	Reference
Heptachlor epoxide	General population adipose tissue	1960s to 1970s	10–460	IARC (1991)
Heptachlor epoxide	Adipose tissue, six Ontario communities, Canada	1984	2–150 (males) 3–107 (females)	Williams et al. (1988)
Heptachlor epoxide	Adipose tissue, Osaka, Japan	1986–1987	24–72	Kashimoto et al. (1989)
Heptachlor	183 children, Germany	1985–1988	6 (mean) 87 (maximum)	Teufel et al. (1990)
Heptachlor epoxide	183 healthy children, German	1985–1988	4 (mean) 86 (maximum)	Teufel et al. (1990)
Heptachlor epoxide	North Texas, USA	1987–1988	37 (mean; age 21–40 years) 73 (mean; age 41–60 years) 142 (mean; 61+ years)	Adeshina & Todd (1990)
Heptachlor epoxide	From cadavers, USEPA survey	1969–1983		Quintana et al. (2004)
	175 Non-Hodgkin's lymphoma cases		Mean 120 for cases	
	481 controls		Mean 103 for controls	
Heptachlor epoxide	From surgical operations, Manisa, Turkey	1995–1996	Mean 121; range 30–316	Cok et al. (1998)
Heptachlor	50 patients (5–96 years old); males and females, Jordan	1996	<0.5–1610	Alawi et al. (1999)
Heptachlor epoxide	50 patients (5–96 years old); males and females, Jordan	1996	<0.5–1840	Alawi et al. (1999)

Table A5-14: Concentrations of heptachlor and heptachlor epoxide in human breast adipose tissue.

Compound	Source	Year	Mean concentration (ng/g adipose tissue)	Reference
Heptachlor epoxide	Breast cancer study, Connecticut, USA (cases)	1987	136 ± 53 (cases) 121 ± 53 (controls)	Falck et al. (1992)
Heptachlor epoxide	Breast cancer study, Finland	1985–1986	30 ± 20 (cases) 20 ± 20 (controls)	Mussalo-Rauhamaa et al. (1990)
Heptachlor epoxide	Breast cancer study, São Paulo, Brazil	n.g.	274 (cases) 44 (controls)	Wassermann et al. (1976)
Heptachlor	Poland; non-cancer patients aged 15–74 years (43% positive)	1997–2001	Median 2.5; maximum 80	Strucinski et al. (2002)

n.g. = not given

## APPENDIX 6: GENETIC AND RELATED EFFECTS OF HEPTACHLOR AND HEPTACHLOR EPOXIDE

Table A6-1: Genetic and related effects of heptachlor.<sup>a</sup>

Test system	Result <sup>b</sup>		Dose <sup>c</sup> (LED/HID)	Reference
	Without exogenous metabolic system	With exogenous metabolic system		
<i>In vitro</i>				
<i>Salmonella typhimurium</i> TA1538, TA1978, differential toxicity	–	NT	2000 µg/disk	Rashid & Mumma (1986)
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, reverse mutation	NT	–	5000 µg/plate	Simmon et al. (1977)
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, G46, C3076, D3052, reverse mutation	–	–	NR	Probst et al. (1981)
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535, TA98, reverse mutation	–	(+) <sup>d</sup>	10 µg/plate	Gentile et al. (1982)
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, reverse mutation	–	–	5000 µg/plate	Moriya et al. (1983)
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535, TA1537, TA98, reverse mutation	–	–	333 µg/plate	Zeiger et al. (1987)
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA102, TA98, TA97, reverse mutation	–	–	1000 µg/plate	Mersch-Sundermann et al. (1988)
<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1536, TA1537, TA1538, reverse mutation	–	–	1000 µg/plate	Marshall et al. (1976)
<i>Escherichia coli</i> WP2, K12, differential toxicity	–	NT	2000 µg/disc	Rashid & Mumma (1986)
<i>E. coli</i> WP2, WP2 uvrA <sup>-</sup> , reverse mutation	–	–	NR	Probst et al. (1981)
<i>E. coli</i> WP2, <i>hcr</i> reverse mutation	–	–	5000 µg/plate	Moriya et al. (1983)
ColE1 plasmid DNA strand breaks (from <i>E. coli</i> K12 ColE1)	–	NT	100	Griffin & Hill (1978)
<i>Bacillus subtilis</i> <i>rec</i> strains, differential toxicity	–	–	356 µg/ml	Matsui et al. (1989)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4, gene conversion	–	–	NR	Gentile et al. (1982)
Unscheduled DNA synthesis, rat, mouse, and Syrian hamster primary hepatocytes in vitro	–	NT	3.7	Maslansky & Williams (1981)
Unscheduled DNA synthesis, Fischer 344 rat primary hepatocytes in vitro	–	NT	3.7	Probst et al. (1981)
Unscheduled DNA synthesis, rat primary hepatocytes in vitro	–	NT	3.7	Williams et al. (1989)
Gene mutation, mouse lymphoma L5178Y cells, Tk locus in vitro	+	NT	25	McGregor et al. (1988)
Gene mutation, rat liver epithelial ARL cells in vitro, <i>Hprt</i> locus	–	NT	37	Telang et al. (1982)
Unscheduled DNA synthesis, human VA-4 fibroblasts in vitro	–	+	37	Ahmed et al. (1977)
Inhibition of intercellular communication, rat liver epithelial ARL cells in vitro	+	NT	0.37	Telang et al. (1982)
Inhibition of intercellular communication, Chinese hamster V79 cells in vitro	+	NT	10 µg/ml	Kurata et al. (1982)
Inhibition of intercellular communication, male Fischer 344 rat primary hepatocytes in vitro	+	NT	18.7	Ruch et al. (1990)
Inhibition of intercellular communication, male B6C3F1 mouse primary hepatocytes in vitro	+	NT	18.7	Ruch et al. (1990)

Table A6-1 (Contd)

Test system	Result <sup>b</sup>		Dose <sup>c</sup> (LED/HID)	Reference
	Without exogenous metabolic system	With exogenous metabolic system		
Inhibition of intercellular communication, human breast epithelial cells in vitro	+	NT	10	Nomata et al. (1996)
<i>In vivo</i>				
<i>Drosophila melanogaster</i> , sex-linked recessive lethal mutations	-		1 ng, injection	Benes & Šram (1969)
Gene mutation, <i>lacI</i> transgenic mouse liver assay in vivo	-		20 mg/kg of diet, 120 days	Gunz et al. (1993)
Dominant lethal mutation, male ICR/Ha Swiss mice	-		24 ip × 1; 10 po × 5	Epstein et al. (1972)
Dominant lethal mutation, CD-1 mice	-		7.5 and 15	Arnold et al. (1977)*

HID: highest ineffective dose; ip: intraperitoneal; LED: lowest effective dose; NR: not reported; NT: not tested; po: oral

<sup>a</sup> From IARC (2001); \* from JMPR (1992).

<sup>b</sup> +, positive; (+), weak positive; -, negative.

<sup>c</sup> In vitro tests, µg/ml; in vivo tests, mg/kg body weight per day, unless otherwise noted.

<sup>d</sup> Technical grade.

Table A6-2: Genetic and related effects of heptachlor epoxide.\*

Test system	Result <sup>b</sup>		Dose <sup>c</sup> (LED/HID)	Reference
	Without exogenous metabolic system	With exogenous metabolic system		
<i>Aspergillus nidulans</i> , forward mutation	-	NT	10 450	Crebelli et al. (1986)
<i>A. nidulans</i> , mitotic crossing-over	-	NT	10 000	Crebelli et al. (1986)
<i>A. nidulans</i> , aneuploidy	-	NT	10 000	Crebelli et al. (1986)
<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1536, TA1537, TA1538, reverse mutation	-	-	1000 µg/plate	Marshall et al. (1976)
Unscheduled DNA synthesis, human VA-4 fibroblasts in vitro	-	+	3.9	Ahmed et al. (1977)
Inhibition of intercellular communication (dye transfer), rat liver WB F344 cells in vitro	+ <sup>d</sup>	NT	10	Matesic et al. (1994)
Inhibition of intercellular communication, human breast epithelial cells in vitro	+ <sup>d</sup>	NT	1	Nomata et al. (1996)

HID: highest ineffective dose; LED: lowest effective dose; NT: not tested

<sup>a</sup> From IARC (2001).

<sup>b</sup> +, positive; -, negative.

<sup>c</sup> In vitro tests, µg/ml; in vivo tests, mg/kg body weight per day.

<sup>d</sup> Loss of intercellular communication was characterized by a substantial, sustained loss of connexin 43 immunostaining within 15–60 min of treatment; at least in human cells, there was no reduction of connexin 43 mRNA.

**APPENDIX 7 — OUTLINE OF THE SPECIES SENSITIVITY DISTRIBUTION  
METHOD  
(DUTCH STATISTICAL EXTRAPOLATION METHOD) USED TO DERIVE  
GUIDANCE VALUES FOR HEPTACHLOR FOR THE PROTECTION OF AQUATIC  
SPECIES**

**Introduction**

The traditional approach to using single-species toxicity data to protect field ecosystems has been to apply standardized assessment factors, safety factors, or application factors to the lowest toxicity figure for a particular chemical. The magnitude of these safety factors depends on whether acute or chronic toxicity figures are available and the degree of confidence that one has in whether the figures reflect the field situation. Most of the factors are multiples of 10, and larger factors are applied where there is less certainty in the data. For example, a factor of 1000 is generally used for acute data. This factor of 1000 includes a factor of 10 for extrapolating from laboratory to field, a further factor of 10 for a limited data set, and a factor of 10 for conversion of an acute end-point to a chronic end-point.

Concerns have often been raised as to the arbitrary nature of assessment factors (Chapman et al., 1998) and the fact that they do not conform to risk assessment principles. OECD (1992) recommended that assessment factors be used only when there are inadequate data to allow statistical extrapolation methods to be used.

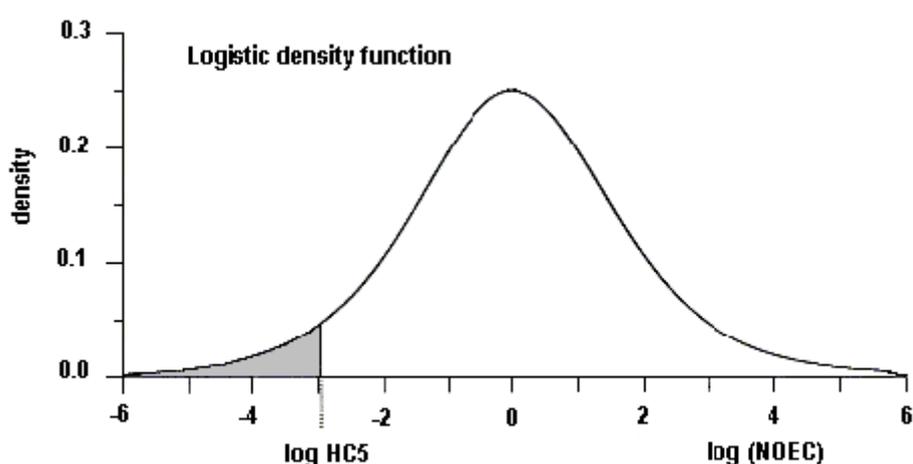
The following sections briefly outline the statistical extrapolation method used to derive the heptachlor guidance values for the protection of freshwater and marine aquatic organisms for this CICAD. Much of the text is taken directly from the *Australian and New Zealand Guidelines for Fresh and Marine Water Quality* (ANZECC/ARMCANZ, 2000).

**Use of statistical extrapolation methods**

New methods using statistical risk-based approaches have been developed over the last decade for deriving guideline (trigger) values. These are based on calculations of a statistical distribution of laboratory ecotoxicity data and attempt to offer a predetermined level of protection, usually 95%. The approach of Aldenberg & Slob (1993) has been adopted in the Netherlands, Australia, and New Zealand for guideline

derivation and is recommended for use by the OECD. It was chosen because of its theoretical basis, its ease of use, and the fact that it has been extensively evaluated. Warne (1998) compared in detail the risk-based and assessment factor approaches used in various countries.

The Aldenberg & Slob (1993) method uses a statistical approach to protect 95% of species with a predetermined level of confidence, provided there is an adequate data set. This approach uses available data from all tested species (not just the most sensitive species) and considers these data to be a subsample of the range of concentrations at which effects would occur in all species in the environment. The method may be applied if toxicity data, usually chronic NOEC values, are available for at least five different species from at least four taxonomic groups. Data are entered into a computer program and generally fitted to a log-logistic distribution. A hazardous concentration for  $p$  per cent of the species ( $HC_p$ ) is derived.  $HC_p$  is a value such that the probability of selecting a species from the community with a NOEC lower than  $HC_p$  is equal to  $p$  (e.g. 5%,  $HC_5$ ).  $HC_5$  is the estimated concentration that should protect 95% of species. A level of uncertainty is associated with this derived value, and so values with a given confidence level (e.g. 50% or 95%) are computed in the program by attaching a distribution to the error in the tail (Figure A7-1). The ANZECC/ARMCANZ (2000) guidelines use the median of 50% confidence.



**Fig. A7-1: The Dutch statistical approach for the derivation of guidance (trigger) values (from Aldenberg & Slob, 1993).**

HC<sub>5</sub> is estimated by dividing the geometric mean of the NOEC values for  $m$  species by an extrapolation factor  $K$  (OECD, 1995), where:

$$. = \exp^{(.m \times K)}$$

and where:

- $S_m$  is the sample standard deviation of natural logarithm of the NOEC values for  $m$  species,
- $K$  is the one-sided tolerance limit factor for a logistic or normal distribution (from computer simulations).

The Aldenberg & Slob (1993) extrapolation method is based on several critical assumptions, outlined below. Many of these are common to other statistical distribution methods:

- The ecosystem is sufficiently protected if theoretically 95% of the species in the system are fully protected.
- The distribution of the NOECs is symmetrical (not required in the ANZECC/ARMCANZ [2000] modification).
- The available data are derived from independent random trials of the total distribution of sensitivities in the ecosystem.
- Toxicity data are distributed log-logistically, i.e. a logistic distribution is the most appropriate to use.
- There are no interactions between species in the ecosystem.
- NOEC data are the most appropriate data to use to set ambient environmental guidelines.
- NOEC data for five species are a sufficient data set.

### **Modification of the Aldenberg & Slob (1993) approach**

The Aldenberg & Slob (1993) approach assumes the data are best fitted to a log-logistic distribution. For some data sets, however, a better fit is obtained with other models. By using a program developed by CSIRO Biometrics, the data are compared with a range of statistical distributions called the Burr family of distributions, of which the log-logistic distribution is one case. The program determines the distribution that best fits the available toxicity data and calculates the HC<sub>5</sub> with 50% confidence

(ANZECC/ARMCANZ, 2000); this method has been used to calculate the HC<sub>5</sub> for heptachlor.

### **Application to the data set for heptachlor**

For both the freshwater and marine risk assessments, acute LC<sub>50</sub> values were each converted to chronic NOEC values using an acute to chronic ratio of 10 (ANZECC/ARMCANZ, 2000); it would be better to use experimentally derived acute to chronic conversion factors, but these were not available for heptachlor. It should be noted that the algal EC<sub>50</sub> values were regarded as chronic. These chronic values were then each converted to chronic NOECs by applying a factor of 5, according to ANZECC/ARMCANZ (2000) guidelines, prior to the species sensitivity distribution being undertaken.

### **Freshwater guidance value**

Twenty-three freshwater data were used from Table 8 (section 10.1), and from these data were developed calculated chronic NOECs (see Table A7-1). Non-standard test end-points such as total cell volume reduction and deformations were not included. Geometric means of multiple test results from the same species over the same time period were calculated.

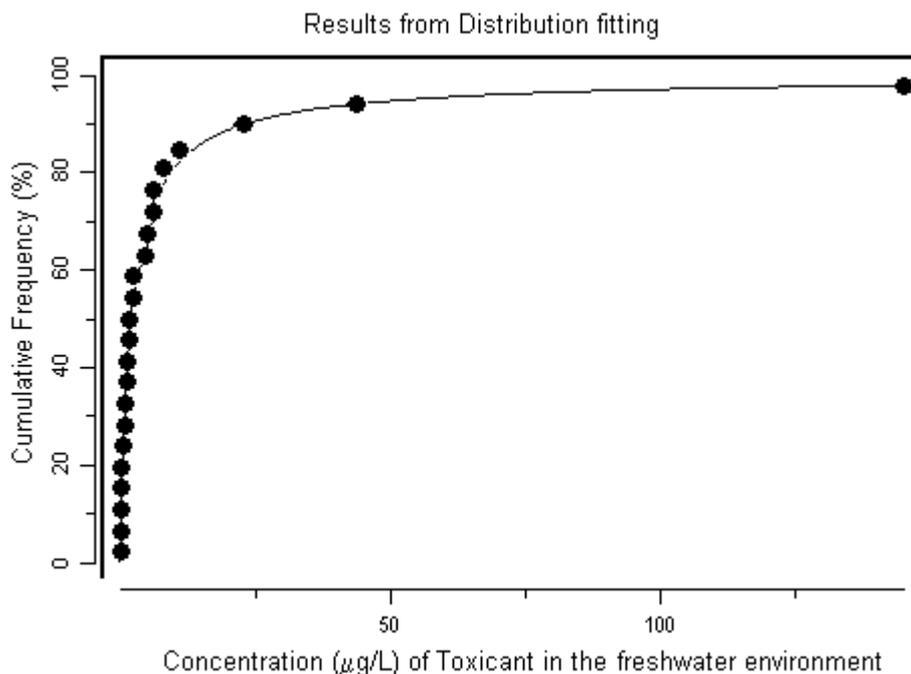
Using the calculated chronic NOECs, the HC<sub>5</sub>(50) — i.e. the hazardous concentration to protect 95% of species with 50% confidence — was 0.08 µg of heptachlor per litre. However, heptachlor has a log *K*<sub>ow</sub> of greater than 4; therefore, it has the potential to bioaccumulate. To account for this, the HC<sub>1</sub>(50) value has been used to recalculate a moderate-reliability guidance value. Using the calculated chronic NOECs, the HC<sub>1</sub>(50) — i.e. the hazardous concentration to protect 99% of species with 50% confidence — was 0.01 µg of heptachlor per litre. This is a "safe" value to ensure protection against chronic toxicity for most species (see Figure A7-2).

Table A7-1: Toxicity end-points and calculated chronic NOECs used in the derivation of a freshwater guidance value for heptachlor.

Organism	End-point	Heptachlor concentration (µg/l)	Calculated chronic NOEC (µg/l)
<b>Algae</b>			
Green alga ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	96-h EC <sub>50</sub> (growth inhibition)	27	5.4
<b>Invertebrates</b>			
Water flea ( <i>Daphnia magna</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	80	8
Water flea ( <i>Simocephalus serrulatus</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	61.3 <sup>a</sup>	6.1
Amphipod ( <i>Gammarus fasciatus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	47.3 <sup>a</sup>	4.7
Amphipod ( <i>Gammarus lacustris</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	29	2.9
Crayfish ( <i>Orco-nectes nais</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	0.5	0.05
Grass shrimp ( <i>Palaemonetes kadiakensis</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	1.8	0.2
Snail ( <i>Aplexa hypnorum</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	1450	145
Stonefly ( <i>Glaassenia sabulosa</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	2.8	0.3
Stonefly ( <i>Pteronarcella badia</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	0.9	0.09
Stonefly ( <i>Pteronarcys californica</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	1.1	0.1
<b>Fish</b>			
Rainbow trout ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	12.6 <sup>a</sup>	1.3
Northern pike ( <i>Esox lucius</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	6.2	0.6
Japanese medaka ( <i>Oryzias latipes</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	14	1.4
Bluegill sunfish ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	15.7 <sup>a</sup>	1.6
Redear sunfish ( <i>Lepomis microlophus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	17	1.7
Guppy ( <i>Poecilia reticulata</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	110	11
Fathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> )	60-day NOEC	0.86	0.86 <sup>b</sup>
Goldfish ( <i>Carassius auratus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	230	23
Channel catfish ( <i>Ictalurus punctatus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	25	2.5
Black bullhead ( <i>Ictalurus melas</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	63	6.3
Largemouth bass ( <i>Micropterus salmoides</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	10	1
<b>Amphibians</b>			
Fowler's toad ( <i>Bufo woodhousei fowleri</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	435	43.5

<sup>a</sup> Geometric mean.

<sup>b</sup> Taken directly and not calculated.



**Fig. A7-2: Probability curve for heptachlor in the freshwater environment using derived data from Table A7-1.**

### Marine water guidance value

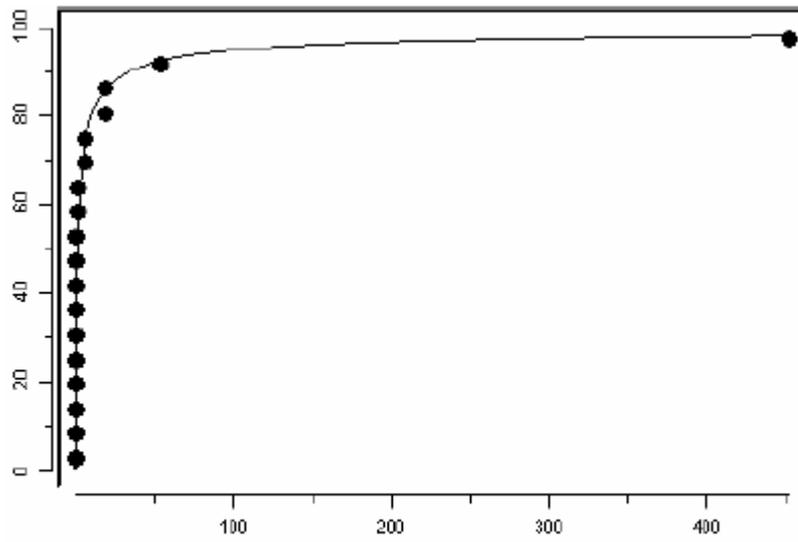
Eighteen marine data were used from Table 8 (section 10.1), and from these data chronic NOECs were estimated (Table A7-2). Geometric means of multiple test results from the same species over the same time period were calculated. A short-term 18-week fish test LOEC (mortality) was not included.

Using the calculated chronic NOECs, the HC<sub>5</sub>(50) — i.e. the hazardous concentration to protect 95% of species with 50% confidence — was 0.03 µg of heptachlor per litre. However, heptachlor has a log *K*<sub>ow</sub> of greater than 4; therefore, it has the potential to bioaccumulate. To account for this, the HC<sub>1</sub>(50) value has been used to recalculate a moderate-reliability guidance value. Using the calculated chronic NOECs, the HC<sub>1</sub>(50) — i.e. the hazardous concentration to protect 99% of species with 50% confidence — was 0.005 µg of heptachlor per litre. This is a "safe" value to ensure protection against chronic toxicity for most species (see Figure A7-3).

Table A7-2: Toxicity end-points and calculated chronic NOECs used in the derivation of a marine guidance value for heptachlor.

Organism	End-point	Heptachlor concentration (µg/l)	Calculated chronic NOEC (µg/l)
<b>Algae</b>			
Green alga ( <i>Dunaliella tertiolecta</i> )	96-h EC <sub>50</sub> (growth inhibition)	2260	452
Green alga ( <i>Skeletonema costatum</i> )	96-h EC <sub>50</sub> (growth inhibition)	93	18.6
Green alga ( <i>Porphyridium cruentum</i> )	96-h EC <sub>50</sub> (growth inhibition)	270	54
<b>Invertebrates</b>			
Eastern oyster ( <i>Crassostrea virginica</i> )	96-h EC <sub>50</sub> (shell growth)	8.1 <sup>a</sup>	0.8
Blue crab ( <i>Callinectes sapidus</i> )	48-h EC <sub>50</sub>	68	6.8
Mysid shrimp ( <i>Mysidopsis bahia</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	3.4	0.3
Korean shrimp ( <i>Palaemon macrodactylus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	15	1.5
Pink shrimp ( <i>Penaeus duorarum</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	0.06 <sup>a</sup>	0.006 <sup>a</sup>
Sand shrimp ( <i>Crangon septemspinosa</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	8	0.8
Grass shrimp ( <i>Palaemonetes vulgaris</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	22 <sup>a</sup>	2.2
Hermit crab ( <i>Pagurus longicarpus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	60	6.0
<b>Fish</b>			
Striped bass ( <i>Morone saxatilis</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	3	0.3
Spot croaker ( <i>Leiostomus xanthurus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	0.85 <sup>a</sup>	0.085
American eel ( <i>Anguilla rostrata</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	10	1.0
Northern puffer ( <i>Sphoeroides maculatus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	190	19
Pinfish ( <i>Lagodon rhomboides</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	4	0.4
Sheepshead minnow ( <i>Cyprinodon variegatus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	6.6 <sup>a</sup>	0.7
Striped mullet ( <i>Mugil cephalus</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	3.3	0.3

<sup>a</sup> Geometric mean.



**Fig. A7-3: Probability curve for heptachlor in the marine environment using derived data from Table A7-2.**

ヘプタクロル		国際化学物質安全性カード		ICSC番号:0743
<p>ヘプタクロル HEPTACHLOR 1,4,5,6,7,8,8-Heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindene 1,4,5,6,7,8,8-Heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methano-1H-indene 3,4,5,6,8,8a-Heptachlorodicyclopentadiene <math>C_{10}H_6Cl_7</math> 分子量:373.3</p> <p>CAS登録番号:76-44-8 RTECS番号:PC0700000 ICSC番号:0743 国連番号:2761 EC番号:602-046-00-2</p>				
災害／ 暴露のタイプ	一次災害／ 急性症状	予防	応急処置／ 消火薬剤	
火災	不燃性。 有機溶剤を含む液体製剤は引火性のあることがある。 火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時:適切な消火薬剤を使用する。	
爆発				
身体への暴露		粉塵の拡散を防ぐ！ あらゆる接触を避ける！		
吸入	痙攣、振戦	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。	
皮膚	吸収される可能性あり！ 「吸入」参照。	保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。	
眼		安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。	
経口摂取	「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙しない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。吐かせる(意識がある場合のみ)。水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。安静。医療機関に連絡する。	
漏洩物処理		貯蔵	包装・表示	
<ul style="list-style-type: none"> <li>この物質を環境中に放出してはならない。</li> <li>こぼれた物質を密閉式容器内に押し入れる;濡らせてもよい場合は、粉塵を避けるために濡らせてから押し入れる。</li> <li>残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。</li> <li>自給式呼吸器付化学保護衣。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>消火により生じる流出物を収容するための用意。</li> <li>強力な酸化剤、金属類、食品や飼料から離しておく。</li> <li>密封。</li> <li>換気のよい場所に保管。</li> <li>乾燥。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>食品や飼料と一緒に輸送してはならない。</li> <li>重度の海洋汚染物質。</li> <li>EU分類</li> <li>記号: T, N</li> <li>R: 24/25-33-40-50/53</li> <li>S: (1/2)-36/37-45-60-61</li> <li>国連危険物分類(UN Hazard Class):6.1</li> <li>国連包装等級(UN Packing Group):II</li> </ul>	
重要データは次ページ参照				
ICSC番号:0743 <span style="float: right;">Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety &amp; the Commission of the European Communities © IPCS/CEC 1993</span>				

ヘプタクロル		国際化学物質安全性カード		ICSC番号:0743
重 要 デ ー タ	物理的状态: 外観: 特徴的な臭気のある、白色の結晶あるいは黄褐色のろう状の固体	暴露の経路: 体内への吸収経路: 粉末が凝集した粉塵の吸入、経皮、経口摂取		
	物理的危険性:  化学的危険性: 160°C以上に加熱すると分解し、塩化水素を含む有毒なフュームを生じる。強力な酸化剤と反応する。金属を侵す。	吸入の危険性: 20°Cではほとんど気化しないが、とくに粉末の場合、拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。		
物理的性質	許容濃度: TLV:0.05 mg/m³(TWA) (皮膚); A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との間違は不明な物質)(ACGIH 2004) MAK:(吸入性成分) 0.5 mg/m³; 皮膚吸収(H); ピーク暴露限度カテゴリー: II(2); 発がん性カテゴリー: 3B; (DFG 2004) (訳注: 詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)	短期暴露の影響: 中枢神経系に影響を与えることがある。		
	・沸点以下160°Cで分解する ・融点: 95~96°C ・密度: 1.6 g/cm³ ・水への溶解性: 溶けない	長期または反復暴露の影響: 肝臓に影響を与えることがある。人で発がん性を示す可能性がある。		
環境に関するデータ	<ul style="list-style-type: none"> <li>水生生物に対して毒性が非常に強い。</li> <li>食物連鎖において、たとえば魚類、乳汁で生物濃縮が起こることがある。</li> <li>水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。</li> <li>通常の使用方法でも環境中へ放出される。不適切な廃棄などによるさらなる放出を避けるよう十分注意すること。</li> </ul>			
注				
<ul style="list-style-type: none"> <li>他の融点: 46~74°C(工業用)</li> <li>市販の製剤に用いられている溶剤が、この物質の物性および毒性を変化させることがある。</li> <li>暴露の程度によっては、定期検診を勧める。</li> <li>作業衣を家に持ち帰ってはならない。</li> </ul>				
Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード): TEC(R)-61GT7-II				
付加情報				
ICSC番号:0743 更新日:2003.05		ヘプタクロル		
© IPCS, CEC, 1993				

訳注: 掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。