

Distr.: General  
11 August 2010Arabic  
Original: Englishاتفاقية استكهولم  
بشأن  
الملوثات العضوية الثابتة

لجنة استعراض الملوثات العضوية

الاجتماع السادس

جنيف، ١١ - ١٥ تشرين الأول/أكتوبر ٢٠١٠  
البند ٦ (ج) من جدول الأعمال المؤقت\*النظر في مشاريع موجزات المخاطر: آثار الإندوسلفان  
السلبية على صحة البشر

## آثار الإندوسلفان السلبية على صحة البشر

## مذكرة من الأمانة

١ - اعتمدت لجنة استعراض الملوثات العضوية الثابتة بموجب مقررها ل. ا. م - ٥/٥ موجز مخاطر بشأن الإندوسلفان (UNEP/POPS/POPRC.5/10/Add.2). وقررت اللجنة بموجب الفقرة ٢ من ذلك المقرر أن تدعو الفريق العامل المخصص للإندوسلفان الذي أعد موجز المخاطر أن يستكشف أي معلومات أخرى عن آثار الإندوسلفان السلبية على صحة البشر، وأن ينقح، إذا لزم الأمر، موجز المخاطر لكي تنظر فيه اللجنة في اجتماعها السادس.

٢ - يحتوى مرفق المذكرة الحالية معلومات مقدمة استجابة لهذه الدعوة. والمعلومات مقدمة بالصيغة التي وردت بها ولم يتم تحريرها رسمياً.

## الإجراء الذي يحتمل أن تتخذه اللجنة

٣ - قد ترغب اللجنة في تنقيح موجز المخاطر، مشفوعاً بأي تعديلات قد تراها ملائمة، مع الأخذ في الاعتبار بالمعلومات المذكورة في مرفق المذكرة الحالية.

## ١ - اقتراح من الولايات المتحدة الأمريكية

## موجز مخاطر

"الإندوسلفان مادة غير مولدة للسرطان ولا يظهر أي إمكانية لتوليد الطفرات. ولم تحدث أي زيادة في تواتر ظهور الأورام في الدراسات المتعلقة بتوليد السرطان في أي من الفئران أو الجرذان. ويصنف الإندوسلفان على أنه مادة لا تظهر دليلاً على التسبب في حدوث السرطان في البشر. وقد أوفت الدراسات المتعلقة بتوليد الطفرات باشتراطات البيانات الخاصة باختبار القدرة على توليد الطفرات، ولا يوجد أي انشغال بشأن الآثار المطفرة في الخلايا الجسدية. وفي دراسات توليد الطفرات المختبرية أو في الجسم الحي، كان كل من التحليل المعياري للطفرة الأمامية للورم الليمفاوي في الفئران والتحليل المعياري لتخليق الحامض النووي الديوكسيرايبوزي (الدنا) (DNA) غير المجدول سلبين".

## ٢ - اقتراح من شبكة العمل الدولية لمبيدات الآفات (PAN Int) والشبكة الدولية للقضاء على الملوثات العضوية الثابتة (IPEN)

تنقح ص: ٢٥ من الوثيقة UNEP/POPS/POPRC.5/10/Add.2 على النحو التالي:

## الآثار السلبية على صحة الإنسان

ثمة شواهد جمة على أن الإندوسلفان يمكن أن تكون له سمية جينية. وقد خلص التقييم الذي اضطلع به الاتحاد الأوروبي وكندا والولايات المتحدة الأمريكية إلى أن الإندوسلفان مادة غير مولدة للسرطان. بيد أن Bajpayee et al (٢٠٠٦) وجد أن التعرض لجرعات غير مميتة من الإندوسلفان ومستقلباته يحفز إتلاف الحامض النووي الديوكسيرايبوزي (DNA) والطفرات. ورغم أن مساهمة المستقلبات في السمية الجينية للمركب الأم في بكتيريا السالمونيلا وخلايا الثدييات غير واضحة وأن المسارات المؤدية إلى حدوث الطفرات في البكتيريا وإتلاف الحامض النووي الديوكسيرايبوزي بخلايا الثدييات هي مسارات متباينة فيما يبدو، فإن السمية الجينية ظهرت في ديدان الأرض والنمل الأبيض (Li et al، ٢٠٠٩)<sup>(١)</sup> والسوطيات الدوارة، و *Karenia mikimotoi* و *Alexanrium minutum*، والمشطور، و *Akcha et al* (٢٠٠٨)<sup>(٢)</sup>، وأسلة جذور نبتة *Bidens laevis* العيانية في الأراضي الرطبة (Peres et al، ٢٠٠٨)<sup>(٣)</sup>، والمحولات المشتقة من خلايا الكبد (Hashizume et al، ٢٠١٠)<sup>(٤)</sup> وخلايا Hep G2 (Li et al، ٢٠١٠)<sup>(٥)</sup>.

(١) Liu W, Zhu L-S, Wang J, Wang J-H, Xie H, Yan Song Y. 2009. Assessment of the genotoxicity of endosulfan in earthworm and white clover plants using the comet assay. Arch Environ Contam Toxicol (2009) 56:742-746

(٢) Akcha F, Arzul G, Rousseau S, Bardouil M. 2008. Comet assay in phytoplankton as biomarker of genotoxic effects of environmental pollution. Mar Environ Res. 2008 Jul;66(1):59-61

(٣) Pérez DJ, Menone ML, Camadro EL, Moreno VJ. 2008. Environ Pollut. 2008 Jun;153(3):695-8.

(٤) Genotoxicity evaluation of the insecticide endosulfan in the wetland macrophyte *Bidens laevis* L Hashizume T, Yoshitomi S, Asahi S, Uematsu R, Matsumura S, Chatani F, Oda H. 2010. Advantages of human hepatocyte-derived transformants expressing a series of human cytochrome P450 isoforms for genotoxicity examination. Tox Sci, online May 27, doi:10.1093/toxsci/kfq154

وقد استُحثَّ إتلاف الحامض النووي الديوكسيرايبوزي في ديدان الأرض والنمل الأبيض والنبات العيانية؛ واستُحثَّت النواة الدقيقة في *Bidens laevis* والمتحولات المشتقة من خلايا الكبد. وقد خلص Silva and Beauvai (٢٠١٠) إلى أن الإندوسلفان يعتبر سميّاً جينياً استناداً إلى شواهد السمية الجينية في الفحوص الخاصة بالطفرة الجينية، والانحرافات الصبغية وإتلاف الحامض النووي الديوكسيرايبوزي في دراسات الأدبيات المفتوحة رغمًا عن أن الفحوص الأخرى كانت سلبية.<sup>(٦)</sup>

وقدمت آراء متضاربة بشأن احتمال حدوث إخلال في عمل الغدد الصماء. وتشير معلومات حديثة إلى أن الإندوسلفان يحاكي عمل هرمون الاستراديول (٢) الذي لا يؤثر على الرحم معزراً الافتراض القائل بأن الإندوسلفان هو استروجين خارجي واسع الانتشار (Varayoud et al.، ٢٠٠٨) يعمل من خلال صيغة غشائية لمستقبل الاستروجين ألفا في خلايا الغدة النخامية وله القدرة على تحفيز تدفق أيونات الكالسيوم عن طريق القنوات من النوع (لام) ما ينتج عنه إفراز هرمون البرولاكتين (Watson et al.، ٢٠٠٧)، كما أنه أيضاً مضاد لعمل البروجسترون (Chatterjee et al.، ٢٠٠٨). ويغير من مستويات دوران البرولاكتين وهرمون اللوتيتزين، وهرمون النمو، وهرمون تحفيز الثيرويد. (Caride et al.، ٢٠١٠).<sup>(٧)</sup>

### ٣ - اقتراح من منظمة "حياة المحاصيل" (CropLife)

#### السمية الجينية

يجب على الجهات القائمة بتسجيل مبيدات الآفات مثل MAI أن تمتثل للمعايير الصارمة الخاصة بالاضطلاع بالدراسات الإلزامية التي تعالج توليد الطفرة. كما يجوز لأطراف أخرى، مهتمة بسمية مبيدات الآفات، أن تطلع بفحوص، غير أنه يجوز لهذه الأطراف أن تمتثل أو لا تمتثل لما هو ملائم من "المبادئ التوجيهية لإجراء الفحوص"، ويجوز أن تجرى هذه الفحوص بموجب اللوائح التجريبية "للممارسات المختبرية الجيدة" (GLPs) أو لا تجرى بموجبها.

وتبين الدراسات الممتثلة للمبادئ التوجيهية للممارسات المختبرية الجيدة أن الإندوسلفان مادة غير مولدة للطفرة عندما تمت دراستها في الخميرة (وهي بمثابة معايرة تحليلية لإصلاح الحامض النووي الديوكسيرايبوزي الحافظ للجينات وطفرة أمامية على حد سواء)، والتحليل المعياري للطفرة الأمامية للورم الليمفاوي في الفئران، وخلايا كبد الجرذان الأولية من أجل تخليق الحامض النووي الديوكسيرايبوزي غير الجدول، أو النويات الدقيقة في كل من ذكور وإناث الفئران (Cifone and Myhr, 1984a) و Cifone and Myhr 1984b و Mellano and Milone 1984a و Mellano and Milone 1984b).

وقد قضت وكالة حماية البيئة في الولايات المتحدة الأمريكية (US EPA) بأن الإندوسلفان ليس مادة مولدة للطفرة (الإندوسلفان ليس بمادة مولدة للطفرة أو السرطان، وكالة حماية البيئة في الولايات المتحدة،

(٥) Li D, Liu J, Li J. 2010. Genotoxic evaluation of the insecticide endosulfan based on the induced

GADD153-GFP reporter gene expression. Environ Monit Assess. 2010 Jul 14. [Epub ahead of print].

(٦) Silva MH, Beauvais SL. 2010. Human health risk assessment of endosulfan. I: Toxicology and hazard

identification. Regulatory Toxicology and Pharmacology 56 4–17.

(٧) Caride A, Lafuente A, Cabaleiro T. 2010. Endosulfan effects on pituitary hormone and both nitrosative

and oxidative stress in pubertal male rats. Toxiol Letts [Epub May 12]

٢٠٠٢). وقد أوفت دراسات توليد الطفرات المقدمة باشتراطات البيانات الخاصة بفحص توليد الطفرات، وليس هناك ما يثير الانشغال بشأن التأثير المضر في الخلايا الجسدية. وفي دراسات توليد الطفرات في المختبرات أو في الخلايا الحية، كان كل من التحليل المعياري للطفرة الأمامية للورم الليمفاوي في الفئران والتحليل المعياري لتخليق الحامض النووي الديوكسيرايبوزي (الدنا) غير المجدول سلبين. " (US EPA، ٢٠١٠).

ويشير اجتماع الخبراء المشترك بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية بشأن مخلفات مبيدات الآفات (JMPR) إلى أنه لم يكن هناك أي دليل في النطاق العريض من التحليلات المعيارية بشأن السمية الجينية، في المختبرات وفي الجسم الحي على حد سواء، عن سمية جينية في معظم التحليلات المعيارية (MacGregor، ١٩٩٨، الجدول ١).

وقد خلص الاتحاد الأوروبي (EU 1999 و EU 2001) استناداً إلى بيانات من دراسات تم القيام بها بواسطة مواد تقنية ذات مواصفات محددة بوضوح إلى أن الإندوسلفان ليس مادة مولدة للطفرات (يمكن القول بأن الإندوسلفان ليس مادة مولدة للطفرات في المختبرات وفي الخلايا الحية بالنسبة للخلايا الجسدية. ورغماً عن ذلك فإن بعض النتائج الإيجابية التي تم الحصول عليها في الدراسات التي أجريت في الخلايا الحية بواسطة خلايا جرثومية تفيد بتولد للطفرات وبخاصة في بزرزات النطفة). ولم يمكن تأكيد هذا الزعم في دراسة السمية العصبية التطورية التي تم تقييمها مؤخراً، حيث لم تتم ملاحظة أي آثار على المعلمات التكاثرية (إنتاج المني - العدد والحركية والشكل الظاهري) عند أي مستوى من الجرعات (Anderson and Facey، ٢٠٠٧).

وتحاول معظم الوكالات التنظيمية مثل الاتحاد الأوروبي ووكالة حماية البيئة في الولايات المتحدة والوكالة التنظيمية لإدارة الآفات (PMRA) واجتماعات الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية (JMPR) إدماج البيانات الجماعية وتقديم المحصلة النهائية والأسس التي انبنت عليها والتي تعكس المخاطر الفعلية. وعندما يتم تحليل هذه البيانات الجماعية عن الإندوسلفان لاستنباط مسبباتها، فإنه يمكن لنا أن نخلص إلى أنه لا توجد أي مخاطر متصلة لتوليد الطفرات من التعرض للإندوسلفان.

الجدول ١: نتائج التحليلات المعيارية للسمية الجينية للإندوسلفان (ماكغريغور، ١٩٩٨)

خارج الجسم الحي				
نقطة النهاية	الغرض من الاختبار	الجرعة (أقل جرعة مؤثرة أو أعلى جرعة مؤثرة) (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي)	النتيجة	المرجع
السمية التفاضلية	السلالتان H17 و M45 ذواتا التركيب الجيني المغاير المنتميتان للبكتيريا الباسيلية <i>B. subtilis</i>	٢٠٠٠ ميكروغم/القرص	سالبة (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي)	(شيراسو ١٩٧٨)
الطفرة العكسية	السلالات TA100، TA155، TA1537، TA1538، TA98 المنتمية لبكتيريا السالمونيلا <i>S. typhimurium</i> ، والبروتيتان <i>uvrA</i> و <i>WP2</i> الموجودان داخل بكتيريا الإشريكية <i>E. coli</i>	٥٠٠٠ ميكروغم/مل	سالبة (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي وعند توفره)	(شيراسو ١٩٧٨)

خارج الجسم الحي				
التحول الجيني	السلالة D4 المنتمة لنوع الخميرة <i>S. cerevisiae</i>	٥٠٠٠ ميكروغم/مل	سالبة (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي وعند توفره)	(ميلانو وميلون (١٩٨٤
الطفرة الأمامية	الخميرة الإنشطارية <i>S. pombe</i>	٥٠٠ ميكروغم/مل	سالبة (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي وعند توفره)	(ميلانو وميلون (١٩٨٤ ب)
التخليق غير المنظم للحامض النووي الديوكسيريبيوزي	الخلايا الكبدية الأولية في ذكور سلالة الفئران F344	٥١ ميكروغم/مل	سالبة (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي)	(سيفون وماير (١٩٨٤
الطفرة الجينية	الورم الليمفاوي في خلايا L5178Y بالفئران، موضع العقدة الذيلية	٧٥ ميكروغم/مل	سالبة (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي وعند توفره)	(سيفون وماير (١٩٨٤ ب)
الانحراف الكروموسومي	الخلايا الليمفاوية البشرية	٢٠٠ ميكروغم/مل	سالبة (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي وعند توفره)	(أسكويت وبيلي (١٩٨٩
الانحراف الكروموسومي	الخلايا الليمفاوية البشرية	٢٠٠ ميكروغم/مل	سالبة	(بيروفانو وميلون (١٩٨٦
داخل الجسم الحي				
نقطة النهاية	الغرض من الاختبار	الجرعة (أقل جرعة مؤثرة أو أعلى جرعة مؤثرة) (عند انعدام التنشيط الأيضي الخارجي)	النتيجة	المرجع
تكوين النويّات	التصوير بالرنين النووي المغناطيسي لخلايا نخاع العظم في الفئران	٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، مرة واحدة عن طريق الفم	سالبة	(جنغ وآخرون (١٩٨٣
تكوين النويّات	التصوير بالرنين النووي المغناطيسي لخلايا نخاع العظم في الفئران	١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، مرة واحدة عن طريق الفم	سالبة	(مولر (١٩٨٨
الانحراف الكروموسومي	خلايا نخاع العظم في الجرذان المهقاة	٥٥ ملغم/كغم خمس مرات عن طريق الفم	سالبة	(دكشيث وداتا (١٩٧٨
الطفرة المميّنة السائدة	ذكور الفئران السويسرية	١٦,٦٦ ملغم/كغم من وزن الجسم، خمس مرات داخل البريتون	نتيجة غير قاطعة	(باندي وآخرون (١٩٩٠
الطفرة المميّنة السائدة	ذكور الفئران المهقاة من السلالة Balb/c	٠,٦٤ ملغم/كغم من وزن الجسم، مرة واحدة داخل البريتون وخمس مرات داخل البريتون	سالبة	(دزونكاسا وهينر (١٩٩١
الشكل الظاهري للحيامن	الفئران	١٦,٦٦ ملغم/كغم من وزن الجسم، خمس مرات داخل البريتون	موجبة	(باندي وآخرون (١٩٩٠
الشكل الظاهري للحيامن	الجسم الحي للفئران	٣ ملغم/كغم من وزن الجسم، خمس وثلاثون مرة داخل البريتون	موجبة	(حان وسينها (١٩٩٦

## اختلال وظائف الغدد الصماء

كانت مسببات اختلال وظائف الغدد الصماء موضع تركيز الكثير من الوكالات التنظيمية، فمثلاً، استحدثت وكالة حماية البيئة في الولايات المتحدة الأمريكية "برنامج فرز مسببات اختلال وظائف الغدد الصماء" (EDSP) لتحديد ما إن كان من الممكن أن يكون لمواد كيميائية معينة تأثير في البشر أو الحياة الوحشية مماثل للتأثير الذي يحدث بواسطة "هرمون الاستروجين الذي يحدث بشكل طبيعي". ويستخدم برنامج الفرز نهجاً من مرحلتين: المرحلة الأولى عبارة عن الفرز، والمرحلة الثانية عبارة عن الفحص. والإندوسلفان من بين مجموعة من ٥٨ مبيداً للآفات في القائمة الأولية لبرنامج الفرز. وقدمت MAI رداً شاملاً، "معلومات علمية وثيقة الصلة أخرى" على أوامر فحص صادرة عن وكالة حماية البيئة، تقوم الوكالة في الوقت الحاضر باستعراضها.

ويجدر بالذكر أن الكثير من نقاط النهاية المثيرة للانفعال في برنامج الفرز يجري معالجتها بالفعل من قبل الدراسات الإرشادية القائمة، مثلاً، تعمل دراسة التكاثر المتعدد الأجيال والسمية التطورية على تقييم نفس أنسجة خلايا الغدد الصماء في الحيوانات المعرضة في شتى مراحل عمرها (في الرحم، وفيما بعد الولادة، وفي مرحلة البلوغ). ولذلك، فحتى بدون وجود بيانات مجموعة من فحوص فرز محققة لمسببات اختلال وظائف الغدد الصماء (المرحلة الأولى عمليات فرز والمرحلة الثانية فحوصات)، فإن هناك قدراً طيباً من بيانات سمية وثيقة الصلة مجموعة من فحوص للحيوانات بشأن الإندوسلفان تم الاضطلاع بها بالفعل وتقييمها بواسطة الهيئات التنظيمية علاوة على العلماء المستقلين.

وفي تقييم لرحاحة الأدلة قام به بلونكيت (Plunkett، ٢٠٠٨) بالنظر في جميع البيانات المتاحة (المنشورة في بيانات الدراسات المخبرية والدراسات في الجسم الحي، والبيانات البشرية المنشورة، وبيانات السمية غير المنشورة المقدمة كجزء من عملية تسجيل لمبيدات الآفات)، تم التذليل على أن فعالية الإندوسلفان في الدراسات المخبرية المتاحة منخفضة جداً، حيث تبلغ الفعالية ما يقل بما يتراوح بين  $10^5$  و  $10^6$  مرة عن الهرمونات التي تحدث بشكل طبيعي بل وعن الاستروجين النباتي الموجود في طعام البشر. وبالإضافة إلى ذلك، فإن دراسات السمية الإرشادية التي أجريت في الجسم الحي بينت بشكل ثابت أن الإندوسلفان غير سام لأجهزة الغدد الصماء، حتى بعد التعرض له طوال العمر، وأن الآثار الملاحظة كانت محدودة على حالات كانت ظروف التعرض فيها غير واقعية بالمقارنة مع حالات التعرض البشري.

وقد خلص الاتحاد الأوروبي (EU، ١٩٩٩ و EU، ٢٠٠١) إلى أن الإندوسلفان لا يفي بالمعايير كمادة مسببة لاختلال وظائف الغدد الصماء: لم يتم العثور على أي آثار على الغدد الصماء، والنظم التكاثرية أو النظم الهيئية جنسياً في الدراسات في الجسم الحي عند جرعات تسبب سمية واضحة. وعلاوة على ذلك، فقد أفيد بأنه لا يمكن الاضطلاع بتقييم كامل للإندوسلفان كمادة مسببة لاختلال وظائف الغدد الصماء إلى أن يتم إنشاء إجراءات فحص مقبولة من الجميع والتحقق من صحتها.

وقد وجدت "سلطة مبيدات الآفات والأدوية البيطرية الأسترالية" في تقييمها السمي للإندوسلفان (APVMA، ٢٠٠٣) أن قدرة الإندوسلفان على إحداث اختلال لوظائف الغدد الصماء لا تمثل خطراً له شأنه على صحة البشر. بموجب ضوابط الإدارة والمعايير الصحية القائمة.

وختاماً، فموجز سمية الإندوسلفان محدد ومعروف جيداً. وبعد النظر في جميع البيانات المتاحة، فإن الدليل المرجح يبين أن الإندوسلفان ليس مركباً مسبباً لاختلال وظائف الغدد الصماء عند تركيزات وثيقة الصلة بيئياً.

وتنظر MAI بعين التقدير إلى ما يبذله الفريق العامل المخصص من جهود ومن بحث، آخذاً التعليقات المقدمة في اعتباره عند صياغة موجز مخاطر موضوعي ومتقن ومستند إلى العلم.

## المراجع

- APVMA (2003). The reconsideration of approval of the active constituent endosulfan, registrations of products and their associated labels. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. [http://www.apvma.gov.au/chemrev/endosulfan\\_draft\\_final\\_TPintro.pdf](http://www.apvma.gov.au/chemrev/endosulfan_draft_final_TPintro.pdf)
- Anderson, D. G. and J. Facey (2007). Endosulfan - Developmental Neurotoxicity Feeding Study in Rats (EPA Review). Reregistration Branch 2, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs, OPPTS, US EPA, Washington, DC. Memorandum to Tracy Perry, SRRD (7508P), D327215. TXR# 0054486; DP Barcode: D327215; MRID 46968301. Docket No.: OPP-2002-0262-0058.1, March 15, 2007. <http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocketDetail&d=EPA-HQ-OPP-2002-0262>
- Asquith, J. C., Baillie, J. H. (1989). Endosulfan substance technical (code Hoe 002671 0I ZD95 0005). Metaphase analysis of human lymphocytes. Toxicol Laboratories, United Kingdom. Report no. Toxicol Report No. m/hl/1307. Hoechst document A40411. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany. March 16, 1989.
- Cifone, M. A., Myhr, B. C. (1984a). Evaluation of HOE 002671-Substance Technical in the Rat Primary Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay. Litton Bionetics, Inc. 5516 Nicholson Lane, Kensington, MD 20895. Report no. LBI Project No.: 20991. Hoechst document No. A29800. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, November 1984.
- Cifone, M. A., Myhr, B. C. (1984b). Mutagenicity evaluation of Hoe 002671 - substance Technical in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay. Litton Bionetics, Inc. 5516 Nicholson Lane, Kensington, MD 20895. Report no. LBI Project No.: 20980 (120989). Hoechst document No. A29801. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, November 1984.
- Dikshith, T. S., Datta, K. K. (1978). Endosulfan: Lack of cytogenetic effects in male rats. Industrial Toxicology Research Centre. Report no. Document No. A17140. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.
- Dzwonkowska, A., Hubner, H. (1991). Studies on commercial insecticides with the dominant lethal mutations test. *Pol J Occup Med Environ Health* 4(1): 43-53.
- EU (1999). Endosulfan Monograph. Annex B. Toxicology and Metabolism (B-6). Volume III. Chapter 6. 318 Pages. December 1999.
- EU (2001). Endosulfan Monograph. Addendum to Annex B. Toxicology and Metabolism (B-6). Volume III. Chapter 6. 178 Pages. May 2001.
- Jung, Weigand, Kramer (1983). Micronucleus test in male and female mice after oral administration: Hoe 002671 active ingredient technical. Report no. 83.0108. October 3, 1983.
- Khan, P. K., Sinha, S. P. (1996). Ameliorating effect of vitamin C on murine sperm toxicity induced by three pesticides (endosulfan, phosphamidon and mancozeb). *Mutagenesis* 11(1): 33-36.
- McGregor, D. B. (1998). Endosulfan (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological). Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR). <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr08.htm>
- Mellano, D., Milone, M. F. (1984a). Study of the mutagenic activity of the Compound Endosulfan-Technical (Code Hoe 002671) with *Saccharomyces cerevisiae* - Gene conversion DNA Repair test. Instituto di Recherche Biomediche. Hoechst document No. A29313. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, June 18, 1984

Mellano, D., Milone, M. F. (1984b). Study of the mutagenic activity in vitro of the Compound Endosulfan-Technical (Code Hoe 002671) with *Schizosaccharomyces pombe*. Instituto di Recherche Biomediche. Report no. A29312. No. M 708, 18 June 1984, from. Hoechst document No. A29312. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, June 18, 1984. Müller, W. (1988). Endosulfan-substance technical (code: Hoe 002671 01 ZD95 0005). Micronucleus test in male and female NMRI mice after oral administration. Pharma Research Toxicology and Pathology. Hoechst document No. A38059. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.

Pandey, N., Gundevia, F., Prem, A. S., Ray, P. K. (1990). Studies on the genotoxicity of endosulfan, an organochlorine insecticide, in mammalian germ cells. *Mutat. Res.* 242(1): 1-7.

Pirovano, R., Milone, M. F. (1986). Study of the capacity of the test article endosulfan, substance technical to induce chromosome aberrations in human lymphocytes cultured in vitro. RBM. Report no. Experiment No. m 822. Hoechst document A33127. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany., MARCH 20, 1986.

Plunkett L.M. (2008). Endosulfan and endocrine disruption-Human risk characterization, prepared for Makhteshim-Agan, July 2008.

Shirasu, Y., Moriya, M. & Ohta, T. (1978). Microbial mutagenicity testing on endosulfan. Institute of Environmental Toxicology, Japan. Hoechst document No. A21215, submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.

US EPA (2002). Reregistration Eligibility Decision for Endosulfan. Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7508C), United States Environmental Protection Agency. Report no. EPA 738-R-02-013. November 2002. [http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/endosulfan\\_red.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/endosulfan_red.pdf)

US EPA (2010). Endosulfan. The Health Effects Division's Human Health Risk Assessment. EPA DP Barcode: D372569. June 2010. 134 pages. Docket No.: EPA-HQ-OPP-2002-0262-0178; <http://www.regulations.gov>

---