

## No. 24 メトキシクロール

ポジティブリスト制度施行に伴う  
暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品  
及び飼料添加物に係る食品健康影響評価  
に関する調査

### 調査報告書

平成25年1月

(株) 東レリサーチセンター

# 目 次

ページ

1. 調査の概要 .....	1
2. 作業内容 .....	1
2. 1  専門家を選定等.....	1
2. 2  翻訳 .....	2
2. 3  評価書の情報の整理 .....	3
3. 調査期間 .....	3
4. 調査結果 .....	3

## 1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）の評価書が我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後、評価を行うべき農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、JMPRにおける評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
24	メトキシクロール	農薬/動物薬・殺虫剤

### 2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壤中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成 25 年 1 月現在)

## 2. 2 翻訳

JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA における評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表 3 に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第 4 版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

**表 3 調査対象の評価書**

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
24	メトキシクロール	031. Methoxychlor (FAO Meeting Report PL/1965/10/1)	メトキシクロール_JMPR_01
		415. Methoxychlor (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)	メトキシクロール_JMPR_02

## 2. 3 評価書の情報の整理

JMPR における評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① JMPR の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ 評価書における毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

## 3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

## 4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書（表 3）について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」（以下、「和訳版」）を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

# 添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 2 報

- メトキシクロール \_JMPR\_01
- メトキシクロール \_JMPR\_02

## メトキシクロールの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 031. Methoxychlor (FAO Meeting Report PL/1965/10/1))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	マウス	-	LD50: 1850(mg/kg 体重)	2(2)	3(3)
急性毒性 (経口)	ラット	-	LD50: 5000-7000(mg/kg 体重)	2(2)	3(3)
急性毒性 (経口)	ヒツジ	-	LD50: >2000(mg/kg 体重)	2(2)	3(3)
急性毒性 (経口)	ヒツジ	-	LD50: >500(mg/kg 体重)	2(2)	3(3)
亜急性毒性 (経口)	ラット	100、1000、 30000 ppm(45 日 間)	100ppm は成長への影響なし。1000ppm は成長はわずかに停滞。30000ppm では、ほとんど成長なし。30000ppm 投与群では対照群に比べて不均一に臓器重量の減少。精巣は、重量の減少が著しかった。	2(2)	3(3)
亜急性毒性 (経口)	ラット	10000ppm (30 日以上)	ペアフィード試験 雄では、精巣、精囊と前立腺の著しい重量減退、嚢包性尿細管腎症がみられた。	2(2)	3(3)
亜急性毒性 (経口)	ウサギ	200 mg/kg 日(4-15 日)	唯一認められた症状は下痢と食欲不振。	2(3)	3(4)
慢性毒性 (経口)	イヌ	20、100、300 mg/kg 日 (1 年間)	死亡例なし。血液像と臓器重量は正常で。組織病理学的変化なし。	2(3)	3(4)
慢性毒性 (経口)	ラット	25、200、 1600 ppm (2 年間)	25 ppm、200 ppm では成長に影響なし、1600ppm では軽度の成長抑制。寿命の減少なし。臓器重量と血液像は正常、組織病理学的検査では、有意な変化なし。	2(2)	4(4)
結論	毒性影響を引き起こさない用量 ラット: 餌料中 200ppm、1 日あたり 10 mg/kg 体重に相当			3	4
結論	ヒト ADI= 0-0.10 mg/kg 体重			3	4

(FAO Meeting Report No. PL/1965/10/1

WHO/Food Add./27.65

## EVALUATION OF THE TOXICITY OF PESTICIDE RESIDUES IN FOOD

本文書の内容は、1965年3月15-22日にローマで開催された、FAO農業における農薬委員会とWHO農薬残留専門家委員会の合同会議による審議の結果である<sup>1</sup>。

国際連合 食料農業機関

世界保健機関

1965

### メトキシクロール

#### 化学名

1, 1, 1-trichloro-2, 2-di-(p-methoxyphenyl) ethane;  
2, 2-di-4-anisyl, 1, 1, 1, trichloroethane,  
di-(p-methoxyphenyl)-trichloromethyl methane;  
2, 2-di (p-methoxyphenyl)-1, 1, 1, -trichloroethane.

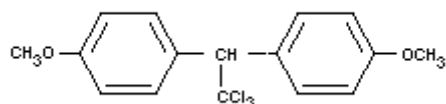
#### 別名

DMDT; dimethoxy-DT; mar late.

#### 実験式

$C_{16}H_{15}O_2Cl_3$

#### 構造式



<sup>1</sup> Report of the second joint meeting of the FAO Committee on Pesticides in Agriculture and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, FAO Meeting Report No. PL/1965/10; WHO/Food Add./26.65



## 生物学データ

### 生化学的側面

メトキシクロールは、未変化体で排出されず、代謝を経てヒドロキシフェニル誘導体を産生するように思われる (von Oettingen & Sharpless, 1946)。

メトキシクロールは、急速に肝臓で解毒され、腸に排出される代謝物を産生し、糞便で体内から排泄される。この速い解毒作用とやや遅い胃腸の吸収により、メトキシクロールの哺乳類における経口毒性の低さと組織貯蔵(storage)の低さが説明される (Weikel, 1957)。

一部の組織と脂肪への貯蔵(storage)が起こり、4週間で最大に達する；貯蔵(storage)した物質は暴露終了後2-4週間で移動する (Kunze et al., 1950; Metcalf, 1955)。

メトキシクロールは、乳牛に最大7000ppmの濃度まで経口投与した場合でも乳汁にはほとんど排出されない性質を示した。800ppmと7000ppmの量では、16週で乳汁中にそれぞれ0.13ppmと2.14ppmが検出された (Gannon et al., 1959)。メトキシクロールの代謝の速度(rate)と完全性(completeness)は、低い貯蔵(storage)と蓄積(accumulation)によるものであろう。

### 急性毒性

動物	経路	LD <sub>50</sub> mg/kg 体重	参考文献
マウス	経口	1850	Domenjoz, 1946
ラット	経口	5000-7000	Hodge et al., 1950 Lehman, 1951 Smith et al., 1946
ヒツジ	経口	>2000	Negherbon, 1959 Welch, 1948
Steer	経口	>500	Negherbon, 1959 Welch, 1948

(表中の“Steer”については、参考文献が上と同じであることから Sheep の OCR 読み取りミスの可能性が高い)。

### 短期毒性試験

ラット. 1群雌雄各10匹からなる離乳ラットに、メトキシクロールを100、1000、30000ppmを含

む飼料を 45 日間投与した。100ppm では成長に対して影響はなかった。1000ppm では、成長はわずかに停滞した。30000ppm では、ほとんど成長がなかった。10000ppm では、30 日以上のペアフィード試験により、食餌摂取の低下により著しい成長減退を示した(訳注:本パラグラフ第 1 文に、10000ppm の記述はない)。

100ppm 群と 1000ppm 群に死亡例はなかった。30000ppm 投与群では、雌雄ともに 10 匹中 8 匹のラットが死亡した。血液像(blood picture)は正常であった。剖検では、100 ppm 投与群 と 1000 ppm 投与群のラットにおいて臓器重量に有意な違いはなかった。30000ppm 投与群では、対照群に比べて不均一に臓器重量の減少が認められた。精巣については、重量の減少が著しかった。精原細胞期(spermatogonial phase)を過ぎて明らかに精子形成抑制を示した精巣を除き、検査した臓器の病理組織学的変化の形跡はなかった; 精原細胞とセルトリ細胞は比較的正常であった; 一次精母細胞(primary spermatocytes)の数は、壊死の形跡を伴い変動した。より成熟した生殖細胞(germ cells)はなかった(Hodge et al., 1950)。

離乳雄ラットの飼料に 10000ppm のメトキシクロールを添加したペアフィード試験では、精巣、精嚢(seminal vesicles)と前立腺(prostate)の著しい重量減退が見出された。これらの影響は、結果として生じる雄の生殖システムの発達における欠乏(欠損)とともに、脳下垂体前葉向性腺ホルモン(anterior pituitary gonadotrophins)の生成を阻害するエストロゲンの作用によってもたらされるものであろう。さらに、嚢包性尿細管腎症(Cystic tubular nephropathy)も観察された(Tullner & Edgcomb, 1962)。

ウサギ. 毎日 200 mg/kg 体重を経口投与したウサギを 4-15 日後にと殺した。唯一認められた症状は、下痢(diarrhoea)と食欲不振(anorexia)であった(Smith et al., 1946; Von Oettingen, 1955)。2あるいは3mlの30%溶液(ジメチルフタレート中)を1週間あたり5日間、13週間皮膚に塗布した。組織病理学的検査では、肝臓の脂肪変性(fatty degeneration)と中枢神経系(central nervous system)の病変が認められた。1ml あるいはそれ以下の処置に影響はなかった(Haag et al., 1950)。

イヌ. 1群2匹のイヌに、1日あたり 20、100、300 mg/kg 体重の用量で、1年間飼育した。死亡例はなかった。血液像と臓器重量は正常であった。組織病理学的変化はなかった。

#### 長期毒性試験

ラット. 1群雌雄各 25 匹のラットに 2 年間、25、200、1600 ppm のメトキシクロールを含む飼料を食餌投与した。食餌中 25 ppm と 200 ppm の用量では成長に影響はなかったが、1600ppm では軽度の成長抑制があった。寿命の減少はなかった。臓器重量と血液像は基本的に正常で組織病理学的検査では、有意な変化がないことを示した(Hodge et al., 1952)。

#### 報告された試験に関するコメント

報告された研究によると、ラットはイヌより感受性が高いと思われる。ラット試験はライフスパン

をカバーしており、ヒトにおける1日摂取許容量の推定に用いることができるかもしれない。

## 評価

ラットにおける毒性影響を引き起こさないレベル

ラットの最大無作用量は、餌料中 200ppm であり、1日あたり 10 mg/kg 体重に相当する。

ヒトにおける一日摂取許容量の推定

0-0.10 mg/kg 体重

望ましい追加研究

生化学的試験。ラット以外の動物種における長期の毒性試験。繁殖試験。

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Methoxychlor (ICSC)

Methoxychlor (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)

Methoxychlor (IARC Summary & Evaluation, Volume 5, 1974)

Methoxychlor (IARC Summary & Evaluation, Volume 20, 1979)

**原文目次**

EVALUATION OF THE TOXICITY OF PESTICIDE RESIDUES IN FOOD .....	1
METHOXYCHLOR.....	1
BIOLOGICAL DATA.....	2
Biochemical aspects .....	2
Acute toxicity .....	3
Short-term studies .....	3
Long-term studies .....	4
Comments on the experimental studies reported.....	4
EVALUATION .....	5
REFERENCES .....	5

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v065pr31.htm>

**略称等**

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

## メトキシクロールの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 415. Methoxychlor (Pesticide residues in food: 1977 evaluations))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ラット	-	LD50: 雌 3460(mg/kg 体重)	3	3
催奇形性 (経口)	ラット	0、34.6、138、 242、346 mg/kg	妊娠 6 日から 15 日まで経口投与。 242 および 346 mg/kg では、対照群より も多い吸収胎がみられた。242 mg/kg 群 を除いて、胎児重量は低かった。外表、 内臓および骨格異常は見られなかった。	1	1
発がん性 試験 (経口)	ラット	最大 1600 ppm ( 80 mg/kg bw/ 日に相当)	3つの実験では、発がん性の証拠は得ら れなかった。	1	1
発がん性 試験 (経口)	ラット	最大 2000ppm(10 0 mg/kg bw/ 日に相当)	肝臓腫瘍が認められた 4 番目の実験結 果からは、結論を導きだせなかった。	1	1
発がん性 試験 (経皮、皮 下)	マウス	-	腫瘍は報告されていない。	1	1
発がん性 試験 (経口)	マウス	雄 :1750、 3500 ppm、 雌: 1000、 2000 ppm(78 週 間)、次の 15 週間は通常 の餌)	発がん性のエビデンスは得られず。	2	2
発がん性 試験 (経口)	ラット	雄: 360-500 と 720-1000 ppm (78 週 間)、次の 33 週間は通常 の餌 ) 雌 :750ppm と 1500 ppm (78 週間)	血管肉腫に関して、雄(低用量 9、高用 量 2)は、それぞれの対照群雄や対照群 雌と比較して、すべての部位でこれらの 腫瘍の発生率が増加。雌では、異常な腫 瘍や自然発生がんの異常な発生なし。腫 瘍の発生は、統計的有意ではなかった。	2	2
結論	毒性影響を引き起こさない用量 ラット: 食餌中 200 mg/kg、10 mg/kg bw に相当			3	4
結論	ヒト ADI= 0-0.1 mg/kg 体重			3	4

**METHOXYCHLOR JMPR 1977**説明

本農薬は、1965年(FAO/WHO 1965)の合同会議により、ADIが評価された。生化学、ラット以外の動物種による長期試験、生殖毒性試験が求められていた。

前回の評価以来、急性毒性と催奇形性の新しいデータが示され、以下のモノグラフ補遺において提示、まとめられた。

**1日摂取許容量の評価****生化学的側面**

マウスでは、経口投与した標識メトキシクロールは、24時間以内に98.3%の程度まで排出された。2-(p-hydroxyphenyl)-2-(p-methoxyphenyl)-1,1,1-trichloroethaneと2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethaneが同定された(Metcalf et al., 1970)。

**毒性試験**催奇形性試験

妊娠ラットにメトキシクロールを0、34.6、138、242、346 mg/kgの用量で、妊娠6日から15日まで経口投与した<sup>\*</sup>。242および346 mg/kgでは、対照群よりも多い吸収胚(resorptions in animals)がみられた。242 mg/kg群を除いて、胎児重量は低かった。外表、内臓および骨格異常は見られなかった(Ravert and Parke, 1976)。

発がん性試験

IARCにより召集された専門家集団は、ラットによる4つの経口試験とマウスによる2つの皮膚塗布と皮下投与試験の評価により、以下の結論を出した。

メトキシクロールは、ラットでのみ経口での試験が行われた。飼料中濃度が最大1600 ppm(80 mg/kg体重/日に相当)までを含む3つの実験では、発がん性の証拠は得られなかった。報告に不備があったため、飼料中に最大2000 ppm(100 mg/kg体重/日に相当)を投与したラットで肝臓腫瘍が認められた4番目の実験結果からは、結論を導きだせなかった。これら4つの実験から得られたデータでは、現時点ではメトキシクロールの発がん性があると評価されなかった。

---

<sup>\*</sup> 原文では、"rats received oral closes of"と書かれているが、"oral doses of"と解釈した。

限られた皮膚塗布と皮下投与(単回投与<sup>※</sup>)の報告では、腫瘍は報告されていない(IARC, 1974)

その後、追加研究が行われた：

1群50匹の雄B6C3F1マウス2群に1750と3500ppm、50匹の雌B6C3F1マウス2群に1000と2000ppmのメトキシクロールを78週間混餌投与した。次の15週間は通常の餌を与えた。2000ppmは、許容用量の最大であった。雌雄20匹を対照群とした。雌においてのみ用量に依存しての<sup>\*\*\*</sup>15-20%の体重減少が観察されたが、生存率に対する影響はなかった。

雄では、実測生存率は十分であり、81週を超えて、高用量群で69%、低用量群で58%、対照群で45%が生じた。雌では、実測生存率は高く、試験期間の終了までに、高用量群で98%、低用量群で90%、対照群で85%が生じた。

投与に関連した臓器の損傷はなかった。腫瘍発症率は全てのグループで同程度であった。雄では、肝細胞がんが対照群の23%で認められ、低用量群で19%、高用量群で19%であった。雌では、対照群と高用量群において肝細胞がんは認められず、低用量群の発生率が6%であった。したがって、本研究はB6C3F1マウスにおいて、メトキシクロールの発がん性のエビデンスは得られなかった(NCI, 1977)。

1群50匹の雄Osborne-Mendelラット2群に、78週間、360-500と720-1000ppmのメトキシクロールを混餌投与した。その後33週間通常の餌を与えた。50匹の雌ラット2群には、78週間、750ppmと1500ppmを投与した。各性別20匹を対照群とした。

体重増加は、両方の群で5-25%抑制された。生存率への影響は記録されなかった：雄の高用量群の86%、低用量群の74%、対照群の85%が少なくとも100週間生存した。雌の全ての群は、90%以上が100週間生存した。

炎症性(Inflammatory)、変性(degenerative)そして増殖性(proliferative)の病変は、老齢のOsborne-Mendelラットに自然に起こる病変として、対照群と投与群で同様の数や種類が認められた。腫瘍に関しては、血管肉腫が著しく高い発生率で認められた唯一の腫瘍であった。

血管肉腫(hemangiosarcomas)は、対照群の雄で1/20、低用量群の雄で6/44、高用量群の雄で2/44、そして対照群の雌で1/20の脾臓に発生した。血管肉腫は、低用量群の雄で2/50に皮下腫瘍(subcutaneous masses)として、また、低用量群の雄で1/50に腹部の組織腫瘍(tissue mass)として発生した。従って、血管肉腫に関して、メトキシクロールを投与した雄ラット(低用量9、高用量2)は、それぞれの対照群雄や対照群雌と比較して、すべての部位でこれらの腫瘍の発生率が増加した。

<sup>※</sup> 原文では、simple-doseと書かれているが、single-doseの間違いと解釈した。

<sup>\*\*\*</sup> 原文では、close-relatedと書かれているが、dose-relatedの間違いと解釈した。



1例の対象群の雌における脾臓の血管肉腫を例外として、雌ラットでは、異常な腫瘍や自然発生がんの異常な発生はなかった。これら腫瘍の発生は、統計的に有意ではなかった。

#### 急性毒性

種	性別	経路	LD <sub>50</sub>	参考文献
ラット	雌	経口	3460	Terrell & Parke, 1976

#### **コメント**

本会合によりいくつかの新しい研究について検討された。

メトキシクロールは、主にメチルエーテルの加水分解により極性フェノールに分解(degrade)され、速やかに排出される。

メトキシクロールは、ラットでは潜在的な催奇形性を示さない。

ラットとマウスを用いた用量が最大 3500pm までのいくつかの発がん性研究では、陰性であった。したがって、1965年に制定したヒトにおける ADI は、変更せずに維持する。

#### **毒性学的評価**

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：食餌中 200 mg/kg、10 mg/kg 体重に相当

#### **ヒトにおける 1 日摂取許容量の推定**

0-0.1 mg/kg 体重

以下も参照：

Toxicological Abbreviations

Methoxychlor (ICSC)

Methoxychlor (FAO Meeting Report PL/1965/10/1)

Methoxychlor (IARC Summary & Evaluation, Volume 5, 1974)

Methoxychlor (IARC Summary & Evaluation, Volume 20, 1979)

**原文目次**

METHOXYCHLOR JMPR 1977 .....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
BIOCHEMICAL ASPECTS .....	1
TOXICOLOGICAL STUDIES .....	1
Special study on teratogenicity.....	1
Special studies on carcinogenicity .....	1
Acute Toxicity.....	3
COMMENTS.....	3
TOXICOLOGICAL EVALUATION .....	4
ESTIMATE OF ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR HUMANS .....	4
REFERENCES .....	4
<a href="http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v077pr37.htm">http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v077pr37.htm</a>	

**略称等**

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
WHO	World Health Organization	世界保健機関