

灰土・埴壤土（長野）、洪積土・壤土（福島）及び火山灰土・埴土（埼玉）を用いて、メトキシフェノジド、分解物 B 及び C2 を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。

結果は表 6 に示されている。分解物 B 及び C2 はほとんど検出されなかった。（参照 2）

表 6 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			メトキシフェノジド	メトキシフェノジド + 分解物 B、C2
圃場試験	200 <sup>D</sup> g ai/ha ×3	火山灰土・壤土（岩手）	6	7
		沖積土・埴壤土（石川）	9	9
		沖積土・埴壤土（福島）	10	10
		火山灰土・埴壤土	6	7
	400 <sup>SC</sup> g ai/ha ×3	洪積土・壤土	24	26
		火山灰土・壤土（長野）	21	18
		火山灰土・埴土	42	45
		沖積土・埴壤土	21	24
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・壤土（岩手）	27	64
		沖積土・埴壤土（石川）	47	60
		沖積土・埴壤土（福島）	42	60
		火山灰土・埴壤土	44	72
	0.4 mg/kg	洪積土・埴土	65	70
		火山灰土・埴壤土	35	42
		火山灰土・埴土	67	69
		沖積土・埴壤土	52	61

\*：圃場試験では D：粉剤、SC：フロアブル剤、容器内試験では純品を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

メトキシフェノジド、代謝物 B 及び C1 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。メトキシフェノジドの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 13.9 mg/kg であった。代謝物 B 及び C1 の最高値は、稲わらを除くと、B では最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.06 mg/kg、C1 では最終散布 7 及び 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.03 mg/kg であった。（参照 2、19）

## (2) 後作物残留試験

[ari-<sup>14</sup>C]メトキシフェノジド及び[ari-<sup>13</sup>C]メトキシフェノジド、[bri-<sup>14</sup>C]メトキシフェノジド及び[bri-<sup>13</sup>C]メトキシフェノジド並びに[but-<sup>14</sup>C]メトキシフェノジド及び[but-<sup>13</sup>C]メトキシフェノジドを混合して5%乳剤を調整し、砂壌土に2,240 g ai/ha (約750 g ai/haを3~4日間隔で3回)の処理量で直接散布した後、最終処理31、91及び364日後にそれぞれカラシ、はつかだいこん及び冬小麦を植え付け、後作物残留試験が実施された。試料として、植え付け33~157日後の未成熟植物、カラシ及びはつかだいこんでは植え付け47~170日後、冬小麦では226~257日後の成熟植物が用いられた。

メトキシフェノジドの残留値は、それぞれの試料中で植え付け31日後に最大となり、カラシの葉、はつかだいこんの葉及び根、冬小麦の茎葉及び茎で0.009~0.033 mg/kg存在し、その後減少した。(参照5、7、8)

## (3) 魚介類における最大推定残留値

メトキシフェノジドの公共用水域における水産PEC及びBCFを基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メトキシフェノジドの水産PECは0.33 µg/L、BCFは10、魚介類における最大推定残留値は0.017 mg/kgであった。(参照13)

## (4) 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛(3頭)を用い、メトキシフェノジドを16 mg/頭/日(1日摂取量の4倍量)で7日間連続強制カプセル経口投与し、メトキシフェノジド及び代謝物Bを分析対象化合物とした乳汁移行試験が実施された。

投与開始日から最終投与7日後まで搾乳した試料中において、メトキシフェノジド及び代謝物Bはすべて定量限界未満(<0.01 mg/kg)であった。(参照2)

## (5) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、メトキシフェノジドを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表7に示されている(別紙4)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からメトキシフェノジドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたブロッコリーを含むすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表7 食品中より摂取されるメトキシフェノジドの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児 (1~6歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者(65歳以上) (体重: 54.2kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	110	69	103	118

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表8に示されている。(参照2)

表8 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5 雌 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし	
中枢神経系	自発運動	ICR マウス	雄 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	ヘキソバルビタール 睡眠	ICR マウス	雄 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	最大電撃 痙攣	ICR マウス	雄 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	鎮痛作用	ICR マウス	雄 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	体温	SD ラット	雄 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
骨格筋 (懸垂試験)	ICR マウス	雄 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし	
自律神経系 (瞳孔径)	SD ラット	雄 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし	
呼吸・循環器系	ビーグル 犬	雄 3	0、3、10、30 (静脈内)	10	30	呼吸数激増、 呼吸不全のため2例死亡	
消化器系 (胃腸管内輸送能)	SD ラット	雄 5	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし	
血液系	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、0.001、0.01、 0.1、1 mg/ml ( <i>in vitro</i> )	0.1 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml で 1.8% の溶血 率
	血液凝固系	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、20、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし

\*: 溶媒には、溶血性試験では1%アラビアゴム、他はすべてPEGが用いられた。

—: 最小毒性量は設定できず

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

メトキシフェノジド（原体）及び代謝物 B を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 9 及び 10 に示されている。（参照 2、3、5～8）

表 9 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	下痢、糞中に白色物質 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 6 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.3	>4.3	

表 10 急性毒性試験結果概要（代謝物 B）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

### (2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

神経行動学的検査において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で平均後肢握力の低下が認められたが、雌にみられなかったこと、他の検査項目に異常がみられなかったこと等により、偶発的な所見と考えられた。また、神経病理学的検査においては、検体投与に関連した肉眼的及び組織学的所見は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2～8）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。メトキシフェノジドは眼に対し軽度の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 2、3、5、7、8)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250、1,000、5,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少並びに肝比重量増加が認められた。5,000 ppm 以上投与群の雌雄で門脈周囲性肝細胞肥大、同群の雄で肝比重量増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で門脈周囲性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 69.3 mg/kg 体重/日、雌: 72.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5、8)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、70、700、2,500 及び 7,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。この変化に統計学的有意差はみられなかったが、雌雄とも同じ傾向が認められたことから、投与に関連した変化と考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制傾向が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄: 428 mg/kg 体重/日、雌: 589 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5、8)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、15、50、500 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5,000 ppm 投与群の雄で RBC 及び Hb 減少、メトヘモグロビンの増加がみられたが、雌ではいずれの投与群でも検体投与の影響はみられなかった。

15 ppm 投与群については、試験終了時 (試験開始 13 週後) にさらに検体濃度を 15,000 ppm として 6 週間飼育したが、この群に投与に関連した明らかな影響は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で RBC 減少等が認められ、雌では毒性所見が認められなかったので、無毒性量は雄で 500 ppm (21.4 mg/kg

体重/日)、雌で本試験の最高用量 5,000 ppm (209 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群にも毒性影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄: 1,320 mg/kg 体重/日、雌: 1,580 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2、3、6~8)

#### (5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、75、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、計 20 日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度な体重増加抑制がみられたが、統計学的有意差はないことから毒性学的意義のある影響とは考えられなかった。また、同群の雄では 4 週目に摂餌量の有意な低下が認められたが、持続的な変化ではないことから毒性学的意義のある影響とは考えられなかった。その他、検体投与に関連した変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3~8)

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、300、3,000 及び 30,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

肝マクロファージの色素沈着にはヘモジデリンの存在が確認された。骨髄の細胞密度の亢進は、脂肪性空胞の減少、RBC (造血系細胞含む) の増加によるものであった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 9.8 mg/kg 体重/日、雌: 12.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5、7、8)

表 11 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有核赤血球増加</li> <li>・メトヘモグロビン増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝及び脾マクロファージ色素沈着亢進</li> <li>・骨髄細胞密度の亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 増加</li> <li>・有核赤血球増加</li> <li>・メトヘモグロビン増加</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・肝及び脾マクロファージ色素沈着亢進</li> <li>・骨髄細胞密度の亢進</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少、PLT 増加</li> <li>・T.Bil 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少</li> <li>・Ht 及び Hb 減少</li> <li>・T.Bil 増加</li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、200、8,000 及び 20,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄で慢性進行性腎症により生存率の低下がみられたため、生存数が 17 匹となった試験 89 週にこの群の生存動物はすべてと殺された。その他の投与群でも生存数が 16 匹に減少した時点でと殺されたため、群によって投与期間は 95～99 週となった。

雄でみられた慢性進行性腎症は、20,000 ppm 投与群の雌でも発生頻度が増加傾向を示した。同群の雌ではさまざまな組織（心臓、動脈、腎臓及び胃）への鉱質沈着、線維性骨栄養症、胃の炎症等がみられたが、これらは慢性進行性腎症に起因する二次的変化と考えられた。また、20,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加（全動物で 5.7%）したが、変異肝細胞巣の増加等を伴わず、発生頻度が背景データの範囲内（1.4～21.7%）であったことから、偶発的な変化と考えられた。200 及び 8,000 ppm 投与群の雌で乳腺腺癌が対照群に比べ有意に増加（全動物で 23～25%）したが、用量相関性が認められず、発生頻度が背景データの範囲内（0～32%）であったことから、偶発的な変化と考えられた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：10.2 mg/kg 体重/日、雌：11.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2～8）

表 12 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・メトヘモグロビン増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・慢性進行性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Ht 及び Hb 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・メトヘモグロビン増加</li> <li>・肝及び腎比重量増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化</li> <li>・腎盂上皮細胞過形成</li> </ul>
8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Ht 及び Hb 減少</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞肥大</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、70、2,800 及び 7,000 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

死亡率には、対照群と投与群で差はみられなかった。体重、摂餌量、血液学的検査、臓器重量、肉眼的及び組織学的病理検査いずれにおいても投与に関連した変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,350 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2～8）

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加、雌で肝細胞肥大が認められ、児動物では検体投与の影響が認められなかった。無毒性量は親動物の雌雄で 200 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：19.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：20.4 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 20,000 ppm（P 雄：1,550 mg/kg 体重/日、P 雌：1,820 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1,960 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：2,040 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）



表 13 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・クッパー細胞色素沈着	・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び空胞化	・肝絶対及び比重量増加
	2,000ppm 以上	・肝比重量増加	・肝細胞肥大	2,000ppm 以下 毒性所見なし	・肝細胞肥大
	200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	20,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び対照群の 2 例に腎盂拡張が認められたが、用量相関性がみられなかったこと等から、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2～8）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2～8）

## 1.3. 遺伝毒性試験

メトキシフェノジドの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来細胞を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び ICR マウスを用いた小核試験並びに代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。いずれの試験結果も陰性であったことから、メトキシフェノジド及び代謝物 B に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2~5、7、8)

表 14 遺伝毒性試験概要 (原体及び代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
メトキシフェノジド	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①50~5,000 µg/7° V-ト(+/-S9) ②160~1,600 µg/7° V-ト(+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験②	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①156~5,000 µg/7° V-ト(+/-S9)	陰性
		HGPRT 遺伝子突然変異試験	CHO 細胞	0.5~100 µg/mL(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	CHO 細胞	①50、100、150 µg/mL (+/-S9) (処理 18 時間後に細胞採取) ②50、100、150 µg/mL (+/-S9) (処理 42 時間後に細胞採取)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5~7 匹)	500、2,500、5,000 mg/kg (単回経口投与) (処理 24 及び 48 時間後に採取)	陰性
代謝物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①50~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9) ②160~1,600 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) イヌにおける血液毒性回復性試験

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)] で観察された血液学的影響について、可逆性又は回復性の有無及び時期を調べるため、ビーグル犬 (一群雄 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0 及び 30,000 ppm) 投与による回復試験が実施された。投与期間は 4 週間とし、その後 4 週間基礎試料を与え、回復期間とされた。

検体投与終了時 (試験開始 4 週間) には、投与群で RBC 及び Hb 低下並びにメトヘモグロビン増加が認められたが、回復期間終了時には、検体投与群と対照群の間で血液学的検査項目に差は認められなかった。

以上より、メトキシフェノジドのイヌにおける血液毒性は、検体の投与中止後 4 週間以内に回復すると考えられた。(参照 2、3、7、8)

## (2) 肝薬物代謝酵素誘導能及び甲状腺機能試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] の用量設定試験 (試験期間 2 週間、最小毒性量 1,000 ppm)、90 日間亜急性毒性試験 (最小毒性量 5,000 ppm) 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] (最小毒性量 8,000 ppm) において、長期毒性試験の最小毒性量がより短期の試験の最小毒性量に比して高かった。この理由を検討するため、SD ラット (一群雌 12 匹) を用いた 4 週間混餌 (原体 : 0、250、8,000 及び 20,000 ppm) 投与による肝組織中グルタチオン含量測定試験、肝薬物代謝酵素誘導能及び甲状腺機能試験が実施された。なお、各群 6 匹を投与開始 2 週後に中間と殺し、各種検査に供された。

全試験群で死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量に変化はみられなかった。

血清中検体濃度及び肝組織中グルタチオン含量の測定では、血中の検体濃度は投与開始 2 週後より 4 週後で低い値を示した。しかし、肝組織中グルタチオン含量については、対照群と比較して 20,000 ppm 投与群で、投与 2 週後には GSH 及び GSSG がともに増加した。また、投与 4 週後には、GSH の増加はみられたが GSSG は対照群と同等であった。これらの結果から、メトキシフェノジドを反復投与した場合、肝臓におけるグルタチオン関連酵素系が亢進される可能性が示唆された。

甲状腺に関しては、20,000 ppm 投与群で投与 4 週後に  $T_4$  濃度の低下、投与 2 及び 4 週後に TSH 濃度の上昇傾向、8,000 ppm 以上投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められた。肝臓に関しては、20,000 ppm 投与群で肝ミクロソーム画分の UDPGT の増加、門脈周囲性肝細胞肥大及び好酸性化、8,000 ppm 以上投与群で肝絶対重量及び比重量増加、肝腫大、肝ミクロソームタンパク量の増加、CYP3A2 の増加及び CYP2B1 の減少並びに門脈周囲性肝細胞肥大が認められた。

以上の結果から、メトキシフェノジドはラットにおいて CYP3A2 及び UDPGT を誘導する可能性が示唆された。本試験における無毒性量は、250 ppm (18.6 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

## (3) 肝薬物代謝酵素誘導能試験 (マウス)

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] の用量設定試験 (試験期間 2 週間、無毒性量 1,000 ppm)、90 日間亜急性毒性試験 (無毒性量 2,500 ppm) 及び 18 カ月間発がん性試験 [11. (3)] (無毒性量 7,000 ppm) において、長期毒性試験の無毒性量がより短期の試験の無毒性量に比して高かった。この理由を検討するため、ICR マウス (一群雌 12 匹) を用いた 4 週間混餌 (原体 : 0、100、2,500 及び 7,000 ppm) 投与による肝組織中グルタチオン含量測定及び肝薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。なお、各群 6 匹を投

与開始 2 週後に中間と殺し、各種検査に供された。

全試験群で死亡はみられず、一般状態、体重及び摂餌量にも変化はみられなかった。肝重量にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

肝組織中グルタチオン含量については、対照群と比較して 7,000 ppm 投与群で、投与 2 週後に GSH 及び GSSG がともに増加傾向を示したが、投与 4 週後には GSH 及び GSSG は対照群と同等であり、検体投与の影響は認められなかった。

7,000 ppm 投与群では、肝腫大、肝ミクロソーム画分の P450 含量の増加、門脈周囲性肝細胞好酸性化が認められた。2,500 ppm 以上投与群では肝ミクロソーム画分の ECOD 及び PROD 活性上昇並びに CYP3A 及び CYP2B の増加が認められた。2,500 ppm 投与群では投与 2 週後に門脈周囲性肝細胞好酸性化がみられたが、投与 4 週後には認められなかった。

以上の結果から、メトキシフェノジドはマウスにおいて酵素誘導剤である可能性が示唆された。本試験における無毒性量は、100 ppm (13.8 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メトキシフェノジド」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したメトキシフェノジドを用いた動物体内運命試験において、ラットに経口投与されたメトキシフェノジドは速やかに吸収、排泄された。吸収率は 61.6~69.6%と算出された。主に胆汁を経由して糞中に排泄され、投与後 24 時間の糞中に 58.2~77.1%TAR が排泄された。親化合物は糞中からのみ検出された。尿及び糞中の主要代謝物は B 及び F の他、D、H、I、K 及び L であった。

<sup>14</sup>C で標識したメトキシフェノジドを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物であった。代謝物として B、C1、C2、F、H 及び BG が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

メトキシフェノジド、代謝物 B 及び C1 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メトキシフェノジドの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 13.9 mg/kg であった。代謝物 B 及び C1 の最高値は、稲わらを除くと B では最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.06 mg/kg、C1 では最終散布 7 及び 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.03 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留量は 0.017 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メトキシフェノジド投与による影響は、主に血液、肝臓及び腎臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をメトキシフェノジド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 15 に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 9.8 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.098 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.098 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。