

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 ₅₀ (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 ₅₀ (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 ₅₀ (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。そのほか、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"> ・有核赤血球増加 ・メトヘモグロビン増加 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝及び脾マクロファージ色素沈着亢進 ・骨髄細胞密度の亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・有核赤血球増加 ・メトヘモグロビン増加 ・MCV 及び MCH 増加 ・肝及び脾マクロファージ色素沈着亢進 ・骨髄細胞密度の亢進
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少、PLT 増加 ・T.Bil 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・Ht 及び Hb 減少 ・T.Bil 増加
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）への鉍質沈着、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、変異肝細胞巢の増加等を伴わず、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"> ・生存率低下 ・メトヘモグロビン増加 ・肝絶対重量増加 ・慢性進行性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Ht 及び Hb 減少 ・PLT 増加 ・メトヘモグロビン増加 ・肝及び腎比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化 ・腎盂上皮細胞過形成
8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・GGT 増加 ・肝比重量増加 ・門脈周囲性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・GGT 増加 ・門脈周囲性肝細胞肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験（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 か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、F₁ 雄：19.1 mg/kg 体重/日、F₁ 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、F₁ 雄：1,960 mg/kg 体重/日、F₁ 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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		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	in vitro	Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①50~5,000 µg/7° レット(+/-S9) ②160~1,600 µg/7° レット(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①			
	復帰突然変異試験②	Escherichia coli (WP2 uvrA 株)	①156~5,000 µg/7° レット(+/-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
in vivo	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	in vitro	S. typhimurium (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①50~5,000 µg/7° レット (+/-S9) ② 160 ~ 1,600 µg/7° レット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. 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週間後)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週間後に中間と殺し、各種検査に用いられた。

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週間後より4週間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週間後にはGSH及びGSSGがともに増加した。また、投与4週間後には、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週間後に T_4 濃度の低下、投与2及び4週間後に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 か月間発がん性試験 [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、各種検査に用いられた。

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。また、今回だいこん及びかんしょの作物残留試験が新たに提出された。

¹⁴C 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 のほか、D、H、I、K 及び L であった。

¹⁴C 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、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（RBC 減少等）、肝臓（絶対及び比重量増加等）及び腎臓（腎盂上皮細胞過形成等）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うち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

表 15 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	豪州	カナダ	農薬抄録	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 50, 250, 1,000, 5,000, 20,000 ppm 雄: 0, 3.4, 17.0, 69.3, 353, 1,370 雌: 0, 3.7, 19.1, 72.4, 379, 1,530	雄: 69 雌: 72 肝細胞肥大等	雄: 69 雌: 72 肝細胞肥大等	雄: 69 雌: 72 肝細胞肥大等	雄: 1,370 雌: 1,530 毒性所見なし	雄: 69.3 雌: 72.4 雌雄: 門脈周囲性肝細胞肥大等	雄: 69.3 雌: 72.4 雌雄: 門脈周囲性肝細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 200, 2,000, 20,000 ppm 雄: 0, 13, 130, 1,320 雌: 0, 16, 159, 1,580	雄: 1,320 雌: 1,580 毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雄: 1,320 雌: 1,580 毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雄: 1,320 雌: 1,580 毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雄: 1,320 雌: 1,580 毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雄: 1,320 雌: 1,580 毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雄: 1,320 雌: 1,580 毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 200, 8,000, 20,000 ppm 雄: 0, 10.2, 411, 1,050 雌: 0, 11.9, 491, 1,250	雄: 10.2 雌: 11.9 赤血球関連数値減少等 (発がん性は認められない)	雄: 10.2 雌: 11.9 RBC減少等 (発がん性は認められない)	雄: 10 雌: 12 RBC減少等 (発がん性は認められない)	雄: 10.2 雌: 11.9 RBC減少等 (発がん性は認められない)	雄: 10.2 雌: 11.9 雌雄: RBC減少等 (発がん性は認められない)	雄: 10.2 雌: 11.9 雌雄: RBC減少等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 200, 2,000, 20,000 ppm P雄: 0, 15.4, 153, 1,550 P雌: 0, 17.9, 181, 1,820 F ₁ 雄: 0, 19.1, 193, 1,960 F ₁ 雌: 0, 20.4, 203, 2,040	親動物 P雄: 153 P雌: 143 F ₁ 雄: 193 F ₁ 雌: 143 児動物 143 親動物: 体重増加抑制等 児動物: 膈開口遅延	親動物 P雄: 153 P雌: 181 F ₁ 雄: 193 F ₁ 雌: 203 児動物 雄: 1,552 雌: 1,821 親動物: 肝重量増加等 児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響)	親動物 雄: 15 雌: 18 児動物 雄: 153 雌: 181 親動物: 体重増加抑制等 児動物: 膈開口遅延	親動物 P雄: 153 P雌: 181 F ₁ 雄: 193 F ₁ 雌: 203 児動物 1,821 親動物: 肝重量増加等 児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響)	親動物 P雄: 15.4 P雌: 17.9 F ₁ 雄: 19.1 F ₁ 雌: 20.4 児動物 P雄: 1,550 P雌: 1,820 F ₁ 雄: 1,960 F ₁ 雌: 2,040 親動物 雄: 肝比重量増加 雌: 肝細胞肥大	親動物 P雄: 15.4 P雌: 17.9 F ₁ 雄: 19.1 F ₁ 雌: 20.4 児動物 P雄: 1,550 P雌: 1,820 F ₁ 雄: 1,960 F ₁ 雌: 2,040 親動物 雄: 肝比重量増加 雌: 肝細胞肥大

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	豪州	カナダ	農薬抄録	食品安全委員会
			(繁殖能に対する影響は認められない)	は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)	は認められない)	児動物:毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	児動物:毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0, 100, 300, 1,000	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 70, 700, 2,500, 7,000 ppm ----- 雄: 0, 11.9, 112, 428, 1,150 雌: 0, 17.4, 165, 589, 1,740	雄: 428 雌: 589 体重増加抑制傾向	雄: 428 雌: 589 体重増加抑制	雄: 428 雌: 589 体重増加抑制	雄: 1,149 雌: 1,742 毒性所見なし	雄: 428 雌: 589 雌雄: 体重増加抑制傾向	雄: 428 雌: 589 雌雄: 体重増加抑制傾向
	18か月間 発がん性 試験	0, 70, 2,800, 7,000 ppm ----- 雄: 0, 10.0, 405, 1,020 雌: 0, 12.8, 529, 1,350	雄: 1,020 雌: 1,350 毒性所見なし (発がん性は認められない)					
ウサギ	発生毒性試験	0, 100, 300, 1,000	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 15, 50, 500, 5,000, 15,000 ppm ----- 雄: 0, 0.6, 2.0, 21.4, 198, 422 雌: 0, 0.6, 1.9, 20.4, 209, 460	雄: 198 雌: 209 毒性所見なし	雄: 198 雌: 209 毒性所見なし	雄: 198 雌: 209 毒性所見なし	雄: 198 雌: 209 毒性所見なし	雄: 21.4 雌: 209 雄: RBC減少等 雌: 毒性所見なし	雄: 21.4 雌: 209 雄: RBC減少等 雌: 毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	豪州	カナダ	農薬抄録	食品安全委員会
	1年間慢性毒性試験	0, 60, 300, 3,000, 30,000 ppm 雄: 0, 2.2, 9.8, 106, 1,150 雌: 0, 2.2, 12.6, 111, 1,200	雄: 9.8 雌: 12.6 肝肥大等	雄: 9.8 雌: 12.6 RBC減少等	雄: 10 雌: 13 RBC減少等	雄: 9.8 雌: 12.6 RBC減少等	雄: 9.8 雌: 12.6 雌雄: RBC減少等	雄: 9.8 雌: 12.6 雌雄: RBC減少等
ADI			NOAEL: 10 及び 9.8 SF: 100 ADI: 0.1	NOAEL: 10.2 UF: 100 cRfD: 0.10	NOAEL: 10 SF: 100 ADI: 0.1	NOAEL: 10.2 及び 9.8 UF: 100 ADI: 0.10	NOAEL: 9.8 SF: 100 ADI: 0.098	NOAEL: 9.8 SF: 100 ADI: 0.098
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

NOAEL: 無毒性量 SF: 安全係数 ADI: 一日摂取許容量 UF: 不確実係数 cRfD: 慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	3,5-ジメチル安息香酸 N-tert-ブチル-N'-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジド
C1	3-ヒドロキシメチル-5-メチル安息香酸 N-tert-ブチル-N'-(3-メトキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジド
C2	3-[N-tert-ブチル-N'-(3-メトキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジノカルボニル]-5-メチル安息香酸
D	3,5-ジメチル安息香酸 N-tert-ブチル-N'-(3,4*-ジヒドロキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジド *: 第2のヒドロキシ基の位置は未確定
F	3-ヒドロキシメチル-5-メチル安息香酸 N-tert-ブチル-N'-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジド
H	3,5-ビス-ヒドロキシメチル安息香酸 N-tert-ブチル-N'-(3-メトキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジド
I	3-ヒドロキシメチル-5-メチル安息香酸 N-tert-ブチル-N'-(3,4*-ジヒドロキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジド *: 第2のヒドロキシ基の位置は未確定
K	3,5-ビス-ヒドロキシメチル安息香酸 N-tert-ブチル-N'-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジド
L	β -D-グルコピラヌロン酸, 3-{{[2-(1,1-ジメチルエチル)-2-(3,5-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]カルボニル}-2-メチルフェニル
Q1	β -D-グルコピラヌロン酸, 3-{{[2-(1,1-ジメチルエチル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-メチルベンゾイル)ヒドラジノ]カルボニル}-2-メチルフェニル
BG	(A環フェノールグルコース抱合体)

※: 化学名が不明のものは () により記した。

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクロム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
GSH	還元型グルタチオン
GSSG	酸化型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HGPRT	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PEC	環境中予測濃度
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					親化合物		代謝物 B		代謝物 C1	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1997年	2	200 DL	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				20-21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 2000年	2	67.5 SC	3	14	0.02	0.01*	/	/	/	/
				21	0.02	0.01*	/	/	/	/
				28	0.02	0.01*	/	/	/	/
水稲 (玄米) 2001年	2	45 SC	3	14	0.01	0.01*	/	/	/	/
				21	0.01	0.01*	/	/	/	/
水稲 (稲わら) 1997年	2	200 DL	3	14	1.96	1.22	0.17	0.13	0.05	0.04*
				20-21	1.73	1.05	0.20	0.14	<0.04	<0.04
				28	2.22	1.20	0.24	0.19	<0.04	<0.04
水稲 (稲わら) 2000年	2	67.5 SC	3	14	0.67	0.52	/	/	/	/
				21	0.70	0.57	/	/	/	/
				28	0.63	0.47	/	/	/	/
水稲 (稲わら) 2001年	2	45 SC	3	14	2.32	1.95	/	/	/	/
				21	1.87	1.28	/	/	/	/
だいず [露地] (乾燥子実) 2001年	2	67.5 SC	2	7	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				21	<0.01	<0.01	/	/	/	/
だいず [露地] (乾燥子実) 2003年	2	45 SC	2	7	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				21	<0.01	<0.01	/	/	/	/
かんしょ [露地] (根塊) 2009年	2	180~ 200 SC	3	3	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/	/	/
てんさい (根部) 2000年	2	75 SC	3	7	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01
だいこん [露地] (根部) 2009年	2	100~ 145 SC	3	3	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/	/	/
だいこん [露地] (葉部) 2009年	2	100~ 145 SC	3	3	3.60	3.58	/	/	/	/
				7	2.07	2.06	/	/	/	/
				14	0.99	0.99	/	/	/	/
はくさい [露地](茎葉) 2002年	2	100~ 119 SC	2	3	0.28	0.14	/	/	/	/
				7	0.20	0.10*	/	/	/	/
				14	0.07	0.03*	/	/	/	/
キャベツ [露地](葉球) 1998年	2	300 SC	2	7	0.22	0.18	/	/	<0.01	<0.01
				14	0.14	0.10	/	/	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01
ブロッコリー [露地](花蕾) 2005年	2	200 SC	2	3	1.77	1.52	/	/	/	/
				7	1.66	0.94	/	/	/	/
				14	1.22	0.53*	/	/	/	/

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					親化合物		代謝物 B		代謝物 C1	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はなっこりー [露地] (花蕾部及び茎) 2006年	2	150 ^{SC}	2	1 3 7	0.82 0.57 0.13	0.66 0.44 0.10				
レタス [施設](茎葉) 2001年	2	200 ^{SC}	2	3 7 14	3.60 3.83 2.82	1.79 1.93 1.24				
食用ぎく [施設](花柄) 2006年	2	100 ^{SC}	2	7 14 21	1.40 0.46 0.28	1.01 0.42 0.16				
根深ねぎ [露地](茎葉) 1997年	2	150 ^{SC}	2	14 21 30	0.72 0.26 0.06	0.44 0.16 0.06				
葉ねぎ [露地](茎葉) 1998年	2	150 ^{SC}	2	14 21 30	0.17 0.09 0.04	0.13 0.05 0.02				
トマト [施設](果実) 1999年	2	250 ^{SC}	2	1 3 7	0.41 0.29 0.21	0.19 0.16 0.14				
ピーマン [施設](果実) 2000年	2	300 ^{SC}	2	1 3 7	1.09 0.85 0.64	0.75 0.49 0.33				
なす [施設](果実) 2000年	2	250 ^{SC}	2	1 3 7	0.61 0.27 0.10	0.44 0.16 0.07				
ししとう [施設](果実) 2004年	2	250~ 350 ^{SC}	2	1 3 7	0.80 0.48 0.14	0.76 0.44 0.12				
はすいも [施設](葉柄) 2004年	2	300 ^{SC}	2	1 3 7	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1				
つるな [施設](茎葉) 2006年	2	75~ 90 ^{SC}	2	7 14 21	1.40 0.46 0.28	1.01 0.42 0.16				
りんご [無袋・露地] (果実) 1997年	2	600 ^{SC}	3	21 30 45	0.80 0.93 0.51	0.63 0.70 0.44			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
おうとう [施設・雨よけ] (果実) 2002年	2	200~ 250 ^{SC}	3	3 7 14	0.62 0.43 0.27	0.42 0.32 0.18				
いちご [施設](果実) 2000年	2	100 ^{SC}	3	1 3 7	0.60 0.53 0.36	0.49 0.42 0.28				
茶 (荒茶) 1998年	2	100 ^{SC}	2	7 14 21	13.9 5.08 1.95	8.64 3.64 1.07	0.06 0.05 <0.02	0.03* 0.02* <0.02	0.03 0.03 0.02	0.02* 0.02* 0.02*
茶 (浸出液) 1998年	2	100 ^{SC}	2	7 14 21	2.57 0.85 0.30	1.74 0.53 0.19	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02

注) DL:粉剤、SC:フロアブル、

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米	0.01	185.1	1.85	97.7	0.98	139.7	1.40	188.8	1.89
だいこん類 (葉)	3.58	2.2	7.85	0.5	1.79	0.9	3.22	3.4	12.17
はくさい	0.14	29.4	4.12	10.3	1.44	21.9	3.07	31.7	4.44
キャベツ	0.18	22.8	4.10	9.8	1.76	22.9	4.12	19.9	3.58
はなやさい (ブロッコリー)	1.52	4.5	6.84	2.8	4.26	4.7	7.14	4.1	6.23
その他の あぶらな科 野菜	0.66	2.1	1.39	0.3	0.20	0.2	0.13	3.1	2.05
レタス	1.93	6.1	11.77	2.5	4.83	6.4	12.35	4.2	8.11
その他の きく科野菜	1.01	0.4	0.40	0.1	0.10	0.5	0.51	0.7	0.71
ねぎ	0.44	11.3	4.97	4.5	1.98	8.2	3.61	13.5	5.94
トマト	0.19	24.3	4.62	16.9	3.21	24.5	4.66	18.9	3.59
ピーマン	0.75	4.4	3.30	2	1.50	1.9	1.43	3.7	2.78
なす	0.44	4	1.76	0.9	0.40	3.3	1.45	5.7	2.51
その他の なす科野菜	0.76	0.2	0.15	0.1	0.08	0.1	0.08	0.3	0.23
その他の 野菜	1.01	12.6	12.73	9.7	9.80	9.6	9.70	12.2	12.32
りんご	0.7	35.3	24.71	36.2	25.34	30	21.00	35.6	24.92
おうとう	0.42	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
いちご	0.49	0.3	0.15	0.4	0.20	0.1	0.05	0.1	0.05
茶	8.64	3	25.92	1.4	12.10	3.5	30.24	4.3	37.15
魚介類	0.017	94.1	1.60	42.8	0.73	94.1	1.60	94.1	1.60
合計			116.70		69.99		104.18		128.70

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数メトキシフェノジドの平均残留値のうち最大のものを用いた(別紙3参照)。
 ・ff：平成10~12年の国民栄養調査(参照20~22)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
 ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたメトキシフェノジドの推定摂取量(μg/人/日)
 ・大豆、てんさい、はすいも、だいこん類(根)及びかんしょは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計量はしていない。
 ・その他のアブラナ科野菜にははなこっりー、その他のきく科野菜には食用ぎく、ねぎには根深ねぎ、その他のなす科野菜にはししとう、その他の野菜にはつるなの値を用いた。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録メトキシフェノジド（殺虫剤）（平成 18 年 7 月 7 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 3 JMPR : Pesticide residues in food-2003-Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues METHOXYFENOZIDE (2003)
- 4 US EPA : Federal Register / Vol.67, No.183 / Friday, September 20, 2002 / Rules and Regulations (2002)
- 5 US EPA : Methoxyfenozide. Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Soybeans. (2006)
- 6 US EPA : METHOXYFENOZIDE;-Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. (1999)
- 7 Health Canada : Regulatory Note, Methoxyfenozide. REG2004-08 (2004)
- 8 Australia NRA : Evaluation of the new active METHOXYFENOZIDE (2002)
- 9 食品健康影響評価について（平成 19 年 2 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0205005 号）
- 10 食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0625007 号）
- 11 メトキシフェノジドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 12 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 10 月 18 日付け府食第 1029 号）
- 13 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 20 年 6 月 30 日付、厚生労働省告示第 351 号）
- 14 食品健康影響評価について（平成 21 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0608005 号）
- 15 農薬抄録メトキシフェノジド（殺虫剤）（平成 21 年 4 月 6 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 16 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年 12 月 13 日付、厚生労働省告示第 417 号）
- 17 農薬抄録メトキシフェノジド（殺虫剤）（平成 22 年 11 月 16 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表予定
- 18 メトキシフェノジド作物残留試験成績：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 19 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 4 号）
- 20 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、

2000年

- 21 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、
2001年
- 22 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、
2002年