

メトキシフェノジドは多くの代謝物に代謝された。親化合物は糞中からのみ検出され、胆汁及び尿中からは検出されなかった。尿及び糞中には 31 種類の代謝物が単離され、そのうち 26 種類が同定された。また、胆汁中からは 24 種類の代謝物が検出され、そのうち 12 種類が同定された。胆汁中からのみ検出された代謝物が 4 種類存在した。

尿及び糞を合わせて、代謝物 B が 11~34%TAR、F が 14~24%TAR 存在した。5%TAR 以上存在した化合物は、親化合物並びに代謝物 B、D、F、H、I、K 及び L であり、これら 8 化合物で 74~90%TAR を占めた。胆汁中の主要代謝物は L 及び Q1 (F のグルクロン酸抱合体) であり、それぞれ 13~18 及び 5~10%TAR 存在した。代謝物に投与量及び性別による差はみられなかった。

ラットにおけるメトキシフェノジドの主要代謝経路は、A 環のメトキシ基の脱メチル化によるフェノール体 (B) の生成であった。また、B 環のメチル基の水酸化も主要代謝経路と考えられた。A 環、B 環又は *tert* ブチル基の開裂により生じる代謝物は 2%TAR 未満であったことから、開裂は主要代謝経路でないと考えられた。(参照 2~4、7、8)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [ari-¹⁴C]メトキシフェノジド若しくは [but-¹⁴C]メトキシフェノジドを低用量若しくは高用量で単回経口投与、[bri-¹⁴C]メトキシフェノジドを低用量で単回経口投与、[ari-¹⁴C]メトキシフェノジドを反復経口投与²又は [ari-¹⁴C]メトキシフェノジドを低用量で 5 日間連続経口投与 (雌雄各 3 匹) し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

単回投与群では、投与量、標識体にかかわらず排泄パターンは類似していた。排泄は速やかであり、投与後 48 時間の尿及び糞中に 90%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間に 58.2~77.1%TAR が、試験終了時 (5 日後) までに 86.1~96.8%TAR が糞中に排泄された。尿中への排泄は試験終了時までには雄で 4.8~7.0%TAR、雌で 8.4~12.5%TAR と雌でやや多かった。反復投与群は単回投与群と尿及び糞中への排泄率に差はなかった。連続投与群では試験終了時までには糞中に 66.3~71.5%TAR、尿中に 4.9~8.3%TAR が排泄された。(参照 2~4、7、8)

² 非標識メトキシフェノジドを 200 ppm で 14 日間混餌投与後、[ari-¹⁴C]メトキシフェノジドを低用量で単回投与。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌雄各4匹）に[ari-¹⁴C]メトキシフェノジドを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後12時間の胆汁中に、雄で49.7%TAR、雌で22.0%TAR排泄された。投与後72時間には、雄では胆汁中に64.4%TAR、尿中に4.9%TAR、糞中に26.2%TAR、雌では胆汁中に38.1%TAR、尿中に22.0%TAR、糞中に35.0%TAR排泄された。（参照2～4、7、8）

c. 呼気中排泄

SDラット（一群雌雄3匹）に[ari-¹⁴C]メトキシフェノジド、[bri-¹⁴C]メトキシフェノジド又は[but-¹⁴C]メトキシフェノジドを高用量単回経口投与し、呼気捕集試験が実施された。

[but-¹⁴C]メトキシフェノジド投与群からは、雌雄とも7日間捕集した呼気中に放射能が検出（0.03～0.11%TAR）されたが、他の標識体投与群からは検出されなかった。（参照2～4、7、8）

(2) 畜産動物

① ヤギ

泌乳期ヤギ（品種及び匹数不明）に[ari-¹⁴C]メトキシフェノジド（投与量45 ppm）、[bri-¹⁴C]メトキシフェノジド（同32 ppm）又は[but-¹⁴C]メトキシフェノジド（同61 ppm）を1日1回、7日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は糞中（74～84%TAR）、次に尿中（5～7%TAR）であった。筋肉、脂肪及び乳汁中における主要化合物は親化合物であり、それぞれ19.3～24.7、68.3～82.3及び10.9～35.1%TRRであった。肝臓及び腎臓における主要化合物は代謝物Lであり、それぞれ22.9～29及び24.9～42.3%TRRであった。その他、肝臓及び腎臓で5%TRR以上存在した化合物は代謝物B、C1、C2及びQ1であった。（参照5、7、8）

② ニワトリ

ニワトリ（品種不明）に、[ari-¹⁴C]メトキシフェノジド（試験動物15羽、投与量58 ppm）、[bri-¹⁴C]メトキシフェノジド（試験動物15羽、投与量60 ppm）又は[but-¹⁴C]メトキシフェノジド（試験動物14羽、投与量68 ppm）を1日1回、7日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は排泄物中（ケージ洗浄液含む、84～93%TAR）であった。脂肪及び皮膚における主要化合物は親化合物であり、[ari-¹⁴C]メトキシフェノジド投与群では皮膚及び脂肪に23.1～44.0%TRR、[but-¹⁴C]メトキシフェノジド投与では筋肉に10.9%TRR存在した。肝臓、腎臓及び卵における主要

化合物は代謝物Lであり、肝臓で15.1~19.3%TRR、腎臓で32.6~35.7%TRR、卵で26.5~30.3%TRR存在した。(参照5、7、8)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻(品種:M-202)に、A環標識体、B環標識体、ブチル基標識体それぞれについて¹⁴C標識化合物、¹³C標識化合物及び非標識化合物を混合して散布し、植物体内運命試験が実施された。総散布量は[ari-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジドでは1,040 g ai/ha、[bri-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジド及び[but-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジドでは1,200 g ai/haとし、それぞれ36日間隔で2回散布された。

水稻試料中残留放射能濃度は表2に示されている。散布直後から収穫時まで、試料中放射能濃度にほとんど変化はみられなかった。

収穫時の玄米中では、親化合物が52.4~58.2%TRR(0.274~0.415 mg/kg)を占めた。また、代謝物Bが3.2~10.3%TRR検出されたほか、代謝物C2、BG、C1及びHが0.3~4.1%TRR検出された。稲わら中では親化合物が64.7~68.8%TRR(13.3~29.4 mg/kg)を占め、代謝物B、F、BG、C2及びC1が0.9~2.9%TRR検出された。(参照2、5、7、8)

表2 水稻試料中残留放射能濃度推移

採取時期*	採取部位	残留放射能濃度 (mg/kg)		
		A環標識体	B環標識体	ブチル基標識体
0日	未成熟穂	7.21	14.2	13.0
14日後	未成熟穂	7.52	13.4	10.0
31日後	未成熟穂	7.32	10.4	11.2
62日後 (収穫時)	玄米	0.524	0.712	0.564
	稲わら	20.6	44.1	37.2

*:最終散布後の日数

(2) りんご

りんご(品種:レッドデリシャス)に、[ari-¹⁴C]メトキシフェノジド、[ari-¹³C]メトキシフェノジド及び非標識メトキシフェノジドを混合して15日間隔で2回(散布量:1回目は1,010 g ai/ha、2回目は1,060 g ai/ha)茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中残留放射能濃度は表3に示されている。果実及び葉中の最終散布直後の放射能濃度は散布36日後(葉では69日後)まで減少した。

最終散布14日後及び収穫時の果実中では親化合物がそれぞれ91.3及び90.9%TRR(0.273及び0.262 mg/kg)を占めた。代謝物として代謝物C1及びHが同定されたが、残留量はそれぞれ1.4%TRR(0.004 mg/kg)及び0.08

~0.11%TRR (0.001 mg/kg) であった。(参照 2、5、7、8)

表 3 りんご試料中残留放射能濃度推移

採取時期*	残留放射能濃度 (mg/kg)	
	果実	葉
0 日	1.58	340
7 日後	3.44	411
14 日後	0.28	85
36 日後 (収穫時)	0.28	69
69 日後	/	43

*: 最終散布後の日数、/ : 試料採取せず

(3) ぶどう

ぶどう (品種: Concord) に、[but-¹⁴C]メトキシフェノジド、[but-¹³C]メトキシフェノジド及び非標識メトキシフェノジドを混合して 28 日間隔で 2 回 (散布量: 1 回目は 986 g ai/ha、2 回目は 1,240 g ai/ha) 茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料中残留放射能濃度は表 4 に示されている。果実及び葉中の最終散布直後における放射能濃度は、散布 27 日後 (葉では 59 日後) までに減少した。

収穫時の果実中では、親化合物が 80.6%TRR (0.597 mg/kg) を占め、代謝物として BG (3.6%TRR、0.027 mg/kg)、C1 (2.3%TRR 未満、0.017 mg/kg) が同定された。収穫時の葉中では親化合物が 85.5%TRR (68.1 mg/kg) を占めた。また、代謝物 C1 及び C2 が確認され、残留量は C1 及び C2 の合計で 0.52%TRR (0.42 mg/kg) であった。(参照 2、5、7、8)

表 4 ぶどう試料中残留放射能濃度推移

採取時期*	残留放射能濃度 (mg/kg)	
	果実	葉
0 日	1.96	249
10 日後	2.65	105
14 日後	1.31	92
21 日後	0.542	83
27 日後 (収穫時)	0.706	108
59 日後	/	37

*: 最終散布後の日数、/ : 試料採取せず

(4) わた

わた (品種: DPL50) に、A 環標識体、B 環標識体又はブチル基標識体それぞれについて ^{14}C 標識化合物、 ^{13}C 標識化合物及び非標識化合物を混合して 36 日間隔で 2 回散布 (総散布量: [ari- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]メトキシフェノジドは 2,200 g ai/ha、[bri- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]メトキシフェノジドは 2,210 g ai/ha、[but- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]メトキシフェノジドは 2,130 g ai/ha) し、植物体内運命試験が実施された。

わた試料中残留放射能濃度は表 5 に示されている。植物体中の放射能濃度は 2 回目散布直後から収穫時まで減少した。収穫時の種子全体の放射能濃度は 0.080~0.109 mg/kg であり、その 45.7~67.3%TRR が親化合物であった。代謝物としては、未成熟さやに代謝物 C2 と想定される化合物が 4.8%TRR 未満認められた。(参照 2、5、7、8)

表 5 わた試料中残留放射能濃度推移

採取時期	採取部位	残留放射能濃度 (mg/kg)		
		A 環標識体	B 環標識体	ブチル基標識体
1 回目散布直後	未成熟植物	87.1	106	53.0
2 回目散布直前	未成熟植物	14.1	17.1	13.1
2 回目散布直後	未成熟植物	94.7	133	89.1
2 回目散布 7 日後	未成熟植物	72.5	85.6	59.7
2 回目散布 14 日後	未成熟植物	49.2	69.0	42.9
2 回目散布 21 日後 (収穫時)	成熟植物	16.9	17.4	12.9
	種子全体	0.081	0.109	0.080

代謝経路は 4 つの作物ともほぼ同様であり、少量のメトキシフェノジドが酸化及び脱メチル化を受け代謝物 C1 及び B を生じ、さらに酸化、抱合化等を受け代謝物 C2、BG、F 及び H を生成すると考えられた。(参照 2、5、7、8)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 (畑地土壌)

[ari- ^{14}C]メトキシフェノジドを砂壤土 (米国ジョージア) 及び砂質埴壤土 (米国テキサス) に乾土あたり 1 mg/kg の濃度で処理し、畑地土壌における土壌中運命試験が実施された。

親化合物は、処理 365 日後の砂壤土で 59%TAR に、砂質埴壤土で 74%TAR に減少した。分解物として、C2 が処理 3 日後から検出され、処理 365 日後に 1.3~3.2%TAR 認められた。 $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生量は、処理 365 日後に 2~4%TAR であった。処理 365 日後の非抽出放射能は砂壤土で 35%TAR、砂質埴壤土で 16%TAR であった。

メトキシフェノジドの推定半減期は、砂壤土で 336 日、砂質埴壤土で 722

日であった。(参照 2)

(2) 土壌中運命試験 (水田土壌)

砂壤土 (米国テキサス) 及び埴土 (米国カリフォルニア) に水を加えて試験系を作成し、その試験系に対して [bri-¹⁴C]メトキシフェノジド及び [bri-¹³C]メトキシフェノジドを 0.5 mg/kg の濃度で処理し、水田土壌における土壌中運命試験が実施された。

処理 365 日後の水中及び土壌中放射能は、砂壤土ではそれぞれ 54.0 及び 39.0% TAR、埴土ではそれぞれ 2.0% TAR 及び 89.7% TAR であった。親化合物は、処理 365 日後の砂壤土で 70.3% TAR、埴土で 44.8% TAR に減少し、分解物として B 及び C2 が検出された。

砂壤土において、B は処理 60 日後に最大 6.7% TAR に達し、処理 365 日後には 2.6% TAR に減少した。C2 は処理 120 日以降 1.9~2.4% TAR の範囲にあった。埴土では、B は処理 91 日後に最大 15.8% TAR に達し、処理 365 日後には 2.8% TAR に減少した。C2 は処理 30 日以降から検出され、処理 365 日後には 0.2% TAR に達した。両土壌で 4.9~5.9% TAR が ¹⁴CO₂ に無機化された。両土壌から同定された化合物は親化合物、分解物 B 及び C2 であった。

水田土壌におけるメトキシフェノジドの推定半減期は、砂壤土及び埴土でそれぞれ 962 及び 387 日であった。(参照 2)

(3) 嫌氣的土壌中運命試験

¹⁴C-メトキシフェノジド (標識位置及び処理量不明) を用い、25°C、嫌氣的条件下の堆積/水系 (粘土及び池水) における 30 日間の土壌中運命試験が実施された。

この系における分解は遅く、推定半減期は 654 日と算出された。分解物 C2 を含む 4 種類の分解物が少量検出された。試験 365 日後までには約 3% TAR の累積 ¹⁴CO₂ が発生した。(参照 8)

(4) 土壌表面光分解試験

30 日間の土壌中光分解試験が実施された (試験条件不明)。

暗条件よりも明条件で分解が促進され、明条件及び暗条件での推定半減期はそれぞれ 173 及び 332 日と算出された。3 種の分解物が検出された。(参照 7、8)

(5) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土 (石川及び茨城)、重埴土 (茨城) 及び壤質砂土 (宮崎)] を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は、石川土壌で 207、他の 3 土壌で 2.01~8.62、

有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は、石川土壌で 17,000、他の 3 土壌で 134~304 であり、メトキシフェノジドは移動性が低いと考えられた。石川土壌では他の土壌に比べ粒子が細かく、土壌表面積が大きいいため吸着係数が高くなったと考えられた。

また、5 種類の米国土壌（壤土、壤質砂土、砂壤土、シルト質壤土及びシルト質埴土）における吸脱着試験では、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.1~6.2、脱着係数 K_{des} は 1.9~13.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は 219~922、脱着係数 K_{desoc} は 1 回目のサイクルで 288~1,600、2 回目のサイクルで 361~5,710 であった。（参照 2、5、7、8）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（緩衝液）

[but-¹⁴C]メトキシフェノジドを、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（Tris 緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 1.0 mg/L となるように添加し、24.9±1.6°C の条件下で最長 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5、7 及び 9 の緩衝液からの親化合物の回収率は、試験開始時点でそれぞれ 96.8、98.9 及び 98.9% TAR、処理 30 日後ではそれぞれ 94.3、97.8 及び 96.5% TAR であった。メトキシフェノジドは加水分解に対して極めて安定であり、pH 5、7 及び 9 における推定半減期は、それぞれ 587、1,570 及び 695 日であった。（参照 2、7、8）

(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

[bri-¹⁴C]メトキシフェノジドを、pH 6.91 の Tris 緩衝液には 0.5 mg/L、自然水（pH 6.55、米国ペンシルベニア州湖水）には 1.0 mg/L となるように添加し、25°C の条件下、キセノンランプ光（光強度：168 W/m²、波長：330~800 nm）を最長 30 日間照射する水中光分解試験が実施された。

緩衝液中では、親化合物は試験終了時（処理 30 日後）に 102% TAR 存在し、推定半減期は 2,170 日と計算された。これは、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 1,770 日であった。分解物 C2（推定）が生成したが、最大で 0.6% TAR（処理 21 日後）であった。

自然水では、親化合物は試験終了時で 79.0% TAR 存在し、推定半減期は 77 日と計算された。これは、東京（北緯 35 度）における春の太陽光下での半減期に換算すると 62.9 日であった。さらに、試験期間中 7 種類の未知化合物が確認されたが、いずれも 5% TAR 未満であった。（参照 2、8）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（岩手及び長野）、沖積土・埴壤土（石川及び福島）、火山

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壤残留試験（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 土壤残留試験成績

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 ^D 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	
	畑地	400 ^{SC} 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	
	畑水分状態	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-¹⁴C]メトキシフェノジド及び[ari-¹³C]メトキシフェノジド、[bri-¹⁴C]メトキシフェノジド及び[bri-¹³C]メトキシフェノジド並びに[but-¹⁴C]メトキシフェノジド及び[but-¹³C]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
	ヘキハルピタル 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 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。骨髓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 ・骨髓細胞密度の亢進 	<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 ・骨髓細胞密度の亢進
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）

12. 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)

13. 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。