

(案)

農薬評価書

メトキシフェノジド

(第5版)

2018年2月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	6
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	6
○ 要 約	9
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	12
(1) ラット	12
(2) ヤギ	15
(3) ニワトリ	16
2. 植物体内運命試験	16
(1) 水稲	16
(2) りんご	17
(3) ぶどう	18
(4) わた	18
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験	19
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	19
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	20
(4) 土壌表面光分解試験	20
(5) 土壌吸着試験	20
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験（緩衝液）	21
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液及び自然水）	21
5. 土壌残留試験	21
6. 作物等残留試験	22
(1) 作物残留試験	22
(2) 後作物残留試験	22

(3) 乳汁移行試験	23
(4) 畜産物残留試験	23
(5) 魚介類における最大推定残留値	24
(6) 推定摂取量	24
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	26
(1) 急性毒性試験	26
(2) 急性神経毒性試験	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
(4) 14日間亜急性毒性試験(イヌ)①<参考資料>	28
(5) 14日間亜急性毒性試験(イヌ)②<参考資料>	29
(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	29
(7) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	31
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	32
(2) 発生毒性試験(ラット)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	36
(1) イヌにおける血液毒性回復性試験	36
(2) 肝薬物代謝酵素誘導能及び甲状腺機能試験(ラット)	37
(3) 肝薬物代謝酵素誘導能試験(マウス)	37
(4) 28日間免疫毒性試験(ラット)	38
III. 食品健康影響評価	39
・別紙1: 代謝物/分解物略称	47
・別紙2: 検査値等略称	48
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	49
・別紙4: 作物残留試験成績(海外)	52
・別紙5: 畜産物残留試験成績	54

・別紙 6 : 推定摂取量	56
・参照	57

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2001年 8月 22日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2007年 2月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0205005号）
- 2007年 2月 6日 関係書類の接受（参照2～9）
- 2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 6月 4日 第5回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2007年 6月 22日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
- 2007年 6月 25日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0625007号）
- 2007年 6月 26日 関係書類の接受（参照10、11）
- 2007年 6月 28日 第196回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 8月 24日 第25回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 9月 13日 第206回食品安全委員会（報告）
- 2007年 9月 13日 から10月12日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 10月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 10月 18日 第211回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照12）
- 2008年 6月 30日 残留農薬基準告示（参照13）

－第2版関係－

- 2009年 5月 11日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ブロッコリー）
- 2009年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0608005号）
- 2009年 6月 9日 関係書類の接受（参照14、15）
- 2009年 6月 11日 第289回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 1月 7日 第315回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照16）
- 2010年 12月 13日 残留農薬基準告示（参照17）

－第3版関係－

- 2010年 12月 13日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん、かんしょ）
- 2011年 2月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0208第4号）

2011年 2月 10日 関係書類の接受（参照 18～20）
2011年 2月 17日 第 367 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 9月 8日 第 398 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 22）
2012年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照 26）

－第 4 版関係－

2012年 7月 24日 インポートトレランス設定の要請（かんきつ類果実）
2012年 8月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安 0821 第 4 号）、関係書
類の接受（参照 23、24）
2012年 8月 27日 第 444 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 12月 10日 第 457 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 25）
2014年 3月 10日 残留農薬基準告示（参照 27）

－第 5 版関係－

2017年 6月 22日 インポートトレランス設定の要請（ラズベリー、ブラック
ベリー及びその他のベリー類果実）
2017年 8月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発生食 0830 第 10 号）
2017年 8月 31日 関係書類の接受（参照 28～44）
2017年 9月 5日 第 664 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年 1月 17日 第 71 回農薬専門調査会評価第三部会
2018年 2月 1日 第 156 回農薬専門調査会幹事会
2018年 2月 13日 第 684 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
* : 2007年2月1日から	* : 2009年7月9日から	* : 2011年1月13日から
** : 2007年4月1日から		

(2015年6月30日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	吉田 緑
三森国敏 (委員長代理)	山本茂貴
石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)		
鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から10月16日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

*：2017年9月30日まで

<第71回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

玉井郁巳	山手丈至
------	------

<第156回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要 約

ベンゾイルヒドラジン系殺虫剤である「メトキシフェノジド」(CAS No.161050-58-4)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験(ヤギ及びニワトリ)、作物残留試験(ラズベリー及びブラックベリー)、畜産物残留試験(ウシ及びニワトリ)、亜急性毒性試験(イヌ)、遺伝毒性試験及び免疫毒性試験(ラット)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稻、りんご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性等の試験成績である。

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(貧血)、肝臓(門脈周囲性肝細胞肥大等:ラット)及び腎臓(腎盂上皮細胞過形成等:ラット)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類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。

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の9.8 mg/kg 体重/日であったことから、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)とした。

また、メトキシフェノジドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトキシフェノジド

英名：methoxyfenozide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*N-tert*-ブチル-*N*'-(3-メトキシ-*o*-トルオイル)-3,5-キシロヒドラジド

英名：*N-tert*-butyl-*N*'-(3-methoxy-*o*-toluoyl)-3,5-xylohydrazide

CAS (No.161050-58-4)

和名：3-メトキシ-2-メチル安息香酸 2-(3,5-ジメチルベンゾイル)

-2-(1,1-ジメチルエチル)ヒドラジド

英名：3-methoxy-2-methylbenzoic acid 2-(3,5-dimethylbenzoyl)

-2-(1,1-dimethylethyl)hydrazide

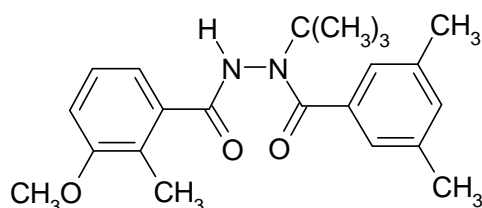
4. 分子式

$C_{22}H_{28}N_2O_3$

5. 分子量

368.48

6. 構造式



7. 開発の経緯

メトキシフェノジドは、米国ローム・アンド・ハース社により開発されたベンゾイルヒドラジン系殺虫剤である。昆虫の幼虫にエクダイソン様の作用を示し、異常脱皮を促すことにより殺虫効果を現す。

我が国では 2001 年に初めて農薬登録され、海外では米国、カナダ、中国等で登録を取得している。

今回、インポートトレランス設定の要請（ラズベリー、ブラックベリー等）

がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]及び後作物残留試験[6. (2)]は、メトキシフェノジドのメチル基を1つ有するフェニル基(以下「A環」という。)の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[ari-¹⁴C]メトキシフェノジド」という。)、メチル基を2つ有するフェニル基(以下「B環」という。)の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[bri-¹⁴C]メトキシフェノジド」という。)及びブチル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[but-¹⁴C]メトキシフェノジド」という。)を用いて実施された。また、一部の試験は、代謝物の構造を確認するためにA環のカルボニル基の炭素を¹³Cで標識したもの(以下「[ari-¹³C]メトキシフェノジド」という。)、B環のメチル基の炭素を¹³Cで標識したもの(以下「[bri-¹³C]メトキシフェノジド」という。)及びブチル基の炭素を¹³Cで標識したもの(以下「[but-¹³C]メトキシフェノジド」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からメトキシフェノジドの濃度(mg/kg又はµg/g)に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット(一群雌雄各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10 mg/kg体重(以下[1. (1)]において「低用量」という。)又は1,000 mg/kg体重(以下[1. (1)]において「高用量」という。)で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血漿中のT_{max}は、標識体、投与量、性別にかかわらず15~30分であった。

(参照2、3、7、8)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[ari- ¹⁴ C]メトキシフェノジド				[bri- ¹⁴ C]メトキシフェノジド				[but- ¹⁴ C]メトキシフェノジド				
投与量(mg/kg 体重)	10		1,000		10		1,000		10		1,000		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
C _{max} (μg/g)	0.81	0.59	27.7	29.7	0.80	0.53	35.5	21.9	1.09	0.50	29.4	27.4	
T _{max} (hr)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	
T _{1/2} (hr)	α相	0.5	0.2	0.2	0.5	0.6	0.2	0.2	0.2	0.4	0.3	0.2	0.2
	β相	26.4	19.6	24.2	22.5	15.2	30.8	25.3	28.8	35.0	31.0	35.6	35.6
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・μg/ml)	7.8	6.4	573	517	9.8	6.5	669	498	17.6	8.0	801	664	

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]において投与後 72 時間に尿中、胆汁中及びカーカス¹中から回収された放射能の合計から、吸収率は 61.6%～69.6%と算出された。(参照 2～4、7、8)

② 分布

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に[ari-¹⁴C]メトキシフェノジド又は[but-¹⁴C]メトキシフェノジドを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

血漿中 C_{max} 時 (投与 15 分後) 及び 1/2C_{max} 時 (低用量群で投与 1 時間後、高用量群で投与 2 時間後) の組織中放射能濃度は、いずれも肝臓で最大であり、C_{max} 時には低用量群で 9.8～27.0 μg/g (4.2% TAR～9.3% TAR)、高用量群で 368～1,250 μg/g (1.5% TAR～4.6% TAR)、1/2C_{max} 時には低用量群で 3.8～6.9 μg/g (1.3% TAR～2.9% TAR)、高用量群で 155～284 μg/g (0.6% TAR～1.1% TAR) であった。

また、尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]において、各試験終了時 (投与 5 日後) の組織中残留放射能が測定された結果、肝臓で 0.01% TAR～0.16% TAR が検出された以外は、いずれの組織中においても 0.01% TAR 未満であった。(参照 2～4、7、8)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]のうち、[ari-¹⁴C]メトキシフェノジドの連続経口投与試験を除く各試験から得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]から得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

された。なお、[ari-¹⁴C]メトキシフェノジド、[bri-¹⁴C]メトキシフェノジド及び[but-¹⁴C]メトキシフェノジドを低用量単回経口投与した試験では、それぞれ代謝物の構造を確認するため、[ari-¹³C]メトキシフェノジド、[bri-¹³C]メトキシフェノジド及び[but-¹³C]メトキシフェノジドが用いられた。

メトキシフェノジドは多くの代謝物に代謝された。未変化のメトキシフェノジド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 種類の代謝物が検出され、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%TAR～34%TAR、F が 14%TAR～24%TAR 存在した。5%TAR 以上存在した化合物は、未変化のメトキシフェノジド並びに代謝物 B、D、F、H、I、K 及び L であり、これら 8 化合物で 74%TAR～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%TAR～18%TAR 及び 5%TAR～10%TAR 存在し、ほかに代謝物 B、C2、F、H、M、S、AE、AH、AM 及び AN が 0.11%TAR～3.50%TAR 認められた。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) して、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。投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 24 時間に 58.2%TAR～77.1%TAR が、試験終了時 (5 日後) までに 86.1%TAR～96.8%TAR が糞

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。

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%TAR～7.0%TAR、雌で 8.4%TAR～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%TAR～71.5%TAR、尿中に 4.9%TAR～8.3%TAR が排泄された。（参照 2～4、7、8）

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て、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て、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%TAR～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) ヤギ

泌乳ヤギ（Toggenburg 種：一群 1 頭）に、A 環標識体、B 環標識体及びブチル基標識体をそれぞれについて 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投与した。投与量は、[ari-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジド（A 環標識体）では 45 mg/kg 飼料相当、[bri-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジド（B 環標識体）では 32 mg/kg 飼料相当及び[but-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジド（ブチル基標識体）では 61 mg/kg 飼料相当とし、1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与（いずれも 75 mg/日に相当）して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は主に糞中へ排泄され（74.3%TAR～83.7%TAR）、尿中にも一部（5.0%TAR～7.0%TAR）排泄された。筋肉、脂肪及び乳汁中における主要成分は未変化のメトキシフェノジドであり、それぞれ 19.3%TRR～24.7%TRR、68.3%TRR～81.3%TRR 及び 10.9%TRR～35.1%TRR であった。肝臓及び腎臓における主要成分は代謝物 L であり、それぞれ 22.9%TRR～29.4%TRR 及び 24.9%TRR～42.3%TRR であった。ほかに、代謝物 AE+F が乳汁及び腎臓で、AI2 及び Q1 が腎臓で、代謝物 AJ が筋肉で、未同定代

謝物 3 が乳汁で、それぞれ 10%TRR 以上認められた。(参照 5、7、8、29、30)

(3) ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン種、一群 14～15 羽）に、A 環標識体、B 環標識体及びブチル基標識体をそれぞれについて ^{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投与して、動物体内運命試験が実施された。投与量は、[ari- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]メトキシフェノジドでは 5.83 mg/日 (57.7 mg/kg 飼料相当)、[bri- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]メトキシフェノジドでは 6.05 mg/日 (59.9 mg/kg 飼料相当) 及び[but- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]メトキシフェノジドでは 6.11 mg/日 (67.7 mg/kg 飼料相当) とし、1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与された。

投与放射能は排泄物中（ケージ洗浄液含む）に 84.0%TRR～93.3%TRR 認められた。脂肪、皮膚及び筋肉における主要成分は未変化のメトキシフェノジドであり、それぞれ 40.3%TRR～54.6%TRR、18.1%TRR～23.1%TRR 及び 2.14%TRR～21.8%TRR であった。肝臓、腎臓及び卵における主要成分は代謝物 L であり、肝臓で 4.22%TRR～19.3%TRR、腎臓で 7.56%TRR～35.7%TRR、卵で 26.5%TRR～30.3%TRR 存在した。ほかに、代謝物 AJ が皮膚、代謝物 B が脂肪、代謝物 F が皮膚、脂肪及び卵、代謝物 Q1 が腎臓、筋肉及び卵、並びに未同定代謝物 4 が筋肉でそれぞれ 10%TRR 以上認められた。(参照 5、7、8、29、31)

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）におけるメトキシフェノジドの主要代謝経路は、ラットと同様、メトキシ基の脱メチル化による代謝物 B の生成とそれに続くグルクロン酸抱合であると考えられた。

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 ^{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散布し、植物体内運命試験が実施された。総散布量は[ari- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]メトキシフェノジドでは 1,040 g ai/ha、[bri- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]メトキシフェノジド及び[but- $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$]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、未変化のメトキシフェノジドが 52.4%TRR～58.2%TRR (0.274～0.415 mg/kg) を占めた。また、代謝物 B が 3.2%TRR～6.6%TRR 検出されたほか、代謝物 C1、C2、H 及び BG が 0.3%TRR～

4.1%TRR 検出された。稲わら中では未変化のメトキシフェノジドが 64.7%TRR～68.8%TRR (13.3～29.4 mg/kg) を占め、代謝物 B、C1、C2、F 及び BG が 0.9%TRR～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

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)	成熟穂	6.61	10.2	9.36
	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) 茎葉散布して、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。果実及び葉中の放射能濃度は 2 回目散布 7 日後まで増加し、その後 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未変化のメトキシフェノジドがそれぞれ 91.3%TRR 及び 90.9%TRR (0.273 及び 0.262 mg/kg) を占めた。代謝物として 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%TRR (0.0003 mg/kg) ～0.11%TRR (0.0003 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

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	0.23	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 908 g ai/ha、2 回目は 1,050 g ai/ha）茎葉散布して、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。果実中の放射能濃度は、2 回目散布 10 日後に一旦増加したが、その後 21 日後まで減少した。一方、葉中の放射能濃度は、2 回目散布以降 59 日後まで減少傾向であった。

収穫時の果実中では、未変化のメトキシフェノジドが 80.6%TRR (0.597 mg/kg) を占め、代謝物として BG (3.6%TRR、0.027 mg/kg) 及び C1 (2.3%TRR 未満、0.017 mg/kg) が同定された。収穫時の葉中では未変化のメトキシフェノジドが 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

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 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 31 日間隔で 2 回散布（総散布量：[ari-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジドは 2,200 g ai/ha、[bri-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジドは 2,210 g ai/ha、[but-¹⁴C/¹³C]メトキシフェノジドは 2,130 g ai/ha）して、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%TRR～67.3%TRR が未変化のメトキシフェノジドであった。代謝物としては、種子綿毛に 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

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

メトキシフェノジドの植物における主な代謝経路として、酸化及び脱メチル化による代謝物 C1 及び B の生成とそれに続く酸化、抱合化等による代謝物 C2、F、H 及び BG の生成が考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土（米国）及び砂質埴壤土（米国）に[ari-¹⁴C]メトキシフェノジドを 1 mg/kg 乾土となるように処理し、25℃、暗条件下で揮発性物質を捕集しながら最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

メトキシフェノジドは、処理 365 日後の砂壤土で 58.7%TAR に、砂質埴壤土で 73.7%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%TAR～3.2%TAR 認められた。¹⁴CO₂ の累積発生量は、処理 365 日後に 2%TAR～4%TAR であった。処理 365 日後の非抽出放射能は砂壤土で 35.3%TAR、砂質埴壤土で 15.7%TAR であった。

[ari-¹⁴C]メトキシフェノジドを用いて求め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 日と算出された。（参照 2）

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（米国）及び埴土（米国）に水を加え、[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、25℃、暗条件下で揮発性物質を捕集しながら最長 365 日間インキュベートして、好氣的湛水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%TAR 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。メトキシフェノジドは、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、分解物 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。分解物 C2 は処理 120 日以降 1.9%TAR

～2.4%TAR の範囲にあった。埴土では、分解物 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。分解物 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%TAR～5.9%TAR が $^{14}\text{CO}_2$ に無機化された。

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 日と算出された。（参照 2）

（3）嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -メトキシフェノジド（標識位置及び処理量不明）を用いて、25°C、暗条件下で堆積/水系（粘土及び池水）における 365 日間の嫌氣的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 3.2%TAR の累積 $^{14}\text{CO}_2$ が発生した。（参照 7、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 $K^{\text{ads}}_{\text{oc}}$ 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} （2 回サイクル）は 1.9～13.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{\text{ads}}_{\text{oc}}$ は 219～922、脱着係数 $K^{\text{des}}_{\text{oc}}$ 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）

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[but-¹⁴C]メトキシフェノジドを 1.0 mg/L となるように添加し、24.9±1.6°Cの暗条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 5、7 及び 9 の緩衝液からのメトキシフェノジドの回収率は、試験開始時点ではそれぞれ 96.8%TAR、98.9%TAR 及び 98.9%TAR、処理 30 日後ではそれぞれ 94.3%TAR、97.8%TAR 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 日と算出された。（参照 2、7、8）

(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液及び自然水）

pH 6.91 の滅菌 Tris 緩衝液及び pH 6.55 の非滅菌自然水（米国湖水）に[bri-¹⁴C]メトキシフェノジドをそれぞれ 0.5 及び 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 及び 112 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を最長 30 日間照射して水中光分解試験が実施された。

緩衝液中では、メトキシフェノジドは試験終了時（処理 30 日後）に 102%TAR 存在し、推定半減期は 2,170 日と算出された。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、メトキシフェノジドは試験終了時で 79.0%TAR 存在し、推定半減期は 77 日と算出された。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 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（①岩手及び②長野）、沖積土・埴壤土（①石川及び②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並びに分解物 B 及び C2 を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）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
ほ場試験	水田	200 ^D g ai/ha ×3	火山灰土・壤土①	6	7
			沖積土・埴壤土①	9	9
			沖積土・埴壤土②	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②	21	18
			火山灰土・埴土	42	45
			沖積土・埴壤土①	21	24
容器内試験	湛水状態	0.2 mg/kg	火山灰土・壤土①	27	64
			沖積土・埴壤土①	47	60
			沖積土・埴壤土②	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①	52	61

* : ほ場試験では 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並びに代謝物 B 及び C1 を分析対象化合物とした国内作物残留試験並びにメトキシフェノジドを分析対象化合物とした海外作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。

国内におけるメトキシフェノジドの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 13.9 mg/kg であり、代謝物 B 及び C1 の最大残留値は、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。海外におけるメトキシフェノジドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したラズベリー（果実）及び最終散布 3 日後に収穫したブラックベリー（果実）の 2.5 mg/kg であった。（参照 2、15、18、19、24、29、32）

(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、[but-¹⁴C]メトキシフ

エノジド及び[but-¹³C]メトキシフェノジド並びに非標識メトキシフェノジドを混合して5%乳剤を調整し、砂壤土に2,250 g ai/ha (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) 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は全て定量限界(0.01 mg/kg)未満であった。(参照2)

(4) 畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛(ホルスタイン種、一群雌3~4頭)にメトキシフェノジドを1日1回、28日間カプセル経口[0、15(予想飼料負荷量)、45(3倍量)及び150(10倍量)mg/kg飼料]投与して、メトキシフェノジド及び代謝物L(肝臓及び腎臓のみ)を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は1日2回採取し、最終投与後24時間以内にと殺して肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取した。また、10倍量投与群では休薬試験群(1頭)を併せて設定し、最終投与7日後にと殺して、試料が採取された。

結果は別紙5-①に示されている。

乳汁中におけるメトキシフェノジド濃度は、10倍量投与群で投与7日後に最大値0.050 µg/gを示し、それ以降は定常状態に達し、7日間の休薬後に定量限界(0.01 µg/g)未満となった。

肝臓においては全投与群で、腎臓及び脂肪においては3及び10倍量投与群で、メトキシフェノジド又は代謝物Lの残留が認められ、投与量に応じた残留量の増加が認められた。各組織におけるメトキシフェノジドの最大残留値は、肝臓、腎臓及び脂肪でそれぞれ0.130、0.027及び0.285 µg/g、代謝物Lの最大残留値は、肝臓及び腎臓でそれぞれ0.147及び0.042 µg/gであっ

た。筋肉における残留は全投与群で定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 29、33、34)

② ニワトリ

産卵鶏 (白色レグホン種、一群雌 10~12 羽) にメトキシフェノジドを 1 日 1 回、28 日間カプセル経口 [0、2 (予想飼料負荷量)、6 (3 倍量) 及び 20 (10 倍量) mg/kg 飼料] 投与し、メトキシフェノジド及び代謝物 L (卵及び肝臓のみ) を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。卵は 1 日 2 回採取し、最終投与後 24 時間以内にと殺して肝臓、脂肪、胸筋及び大腿筋を採取した。また、10 倍量投与群では休薬試験群 (3 羽) を併せて設定し、最終投与 7 日後にと殺して、試料が採取された。

結果は別紙 5-②に示されている。

卵中におけるメトキシフェノジド及び代謝物 L の残留値は、いずれの投与群においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。

肝臓において、3 及び 10 倍量投与群で代謝物 L がメトキシフェノジド換算でそれぞれ 0.011 及び 0.021 µg/g 認められた。メトキシフェノジドは肝臓、筋肉及び脂肪のいずれの投与群においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 29、35)

(5) 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 11)

(6) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 5 の畜産物残留試験の分析値並びに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物質とした際に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 6 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録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、全ての作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

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：55.1kg)	小児(1～6歳) (体重：16.5kg)	妊婦 (体重：58.5kg)	高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	292	132	251	336

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、ほかは全て 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 6 匹	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 5,000 mg/kg 体重 雄:下痢(投与 2 時間後 1 例) 雌雄:糞中に白色物質(投与 4 時間後~2 日後) 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 5,000 mg/kg 体重 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、他の検査項目に異常が認め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。急性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：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.4	17.0	69.3	353	1,370
	雌	3.7	19.1	72.4	379	1,530

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³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：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.9	113	428	1,150
	雌	17.4	165	589	1,740

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,150 mg/kg

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

体重/日、雌：1,740 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：平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.6	2.0	21.4	198
	雌	0.6	1.9	20.4	209

5,000 ppm 投与群の雄で RBC 及び Hb 減少、MetHb の増加 (投与 87 日) がみられたが、雌ではいずれの投与群において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 (平均検体摂取量：雄 422 mg/kg 体重/日、雌 460 mg/kg 体重/日)、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ため、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) 14 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①<参考資料⁴>

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体：0、300、3,500、7,000、15,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 14 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm	15,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.2	155	296	590	1,210
	雌	15.1	134	287	600	1,170

検体投与に関連した死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

本試験において、投与 14 日後に MetHb が測定されたが、検体投与による

⁴ 用量設定のための予備試験であり、使用動物数が少なく、病理組織学的検査も実施されていないことから参考資料とした。

影響は認められなかった。

30,000 ppm 投与群の雌で投与 1 週に摂餌量が対照群に比べ 23%減少したが、その後は回復した。7,000 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil の増加が認められ、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で Hb、RBC、Ht 及び MCHC の減少並びに脾絶対及び比重量増加が認められた。（参照 29、36）

(5) 14 日間亜急性毒性試験（イヌ）②<参考資料⁵>

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000、15,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 14 日間亜急性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.8	202	509	1,000
	雌	19.5	196	757	1,190

検体投与に関連した死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

15,000 ppm 以上投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht の減少、MetHb（投与 16 日後）及び Ret の増加並びに有核赤血球及びハインツ小体の出現が認められた。また、同投与群の雄で有核赤血球が認められた。病理組織学的検査において、15,000 ppm 以上投与群の雌でクッパー細胞色素沈着が認められ、この色素は鉄染色でヘモジデリンと確認された。（参照 29、37）

(6) 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：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	130	1,320
	雌	16	159	1,580

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、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。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、3、6～8）

⁵ 用量設定のための予備試験であり、使用動物数が少ないことから、参考資料とした。

(7) 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/日投与群の雄で投与4週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、29、38）

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：平均検体摂取量は表17参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表17 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	3,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	9.8	106	1,150
	雌	2.2	12.6	111	1,200

各投与群で認められた毒性所見は表18に示されている。

肝マクロファージの色素沈着には鉄染色によりヘモジデリンの存在が確認された。骨髄の細胞密度の増加は、脂肪性空胞の減少及び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 18 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 MetHb 増加（投与 3 か月以降） 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増加 骨髄細胞密度の増加 	<ul style="list-style-type: none"> PLT 増加 有核赤血球増加 MetHb 増加（投与 3 か月以降） MCV 及び MCH 増加 肝及び脾マクロファージ色素沈着増加 骨髄細胞密度の増加
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、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：平均検体摂取量は表 19 参照）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。

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.2	411	1,050
	雌	11.9	491	1,250

各投与群で認められた毒性所見は表 20 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認められたため、生存数が 17 匹となった試験 89 週にこの群の生存動物は全てと殺された。その他の投与群でも生存数が 16 匹に減少した時点でもと殺されたため、群によって投与期間は 95～99 週となった。

雄で認め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、線維性骨異栄養症、胃の炎症等が認められたが、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（全動物でそれぞれ 25% 及び 23%）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 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 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 20 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 ・MetHb 増加 (投与 54 週以降) ・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 (投与 61 週以降) ・Ht 及び Hb 減少 ・PLT 増加 ・MetHb 増加 (投与 95 週) ・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:平均検体摂取量は表 21 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	2,800 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.0	405	1,020
	雌	12.8	529	1,350

死亡率には、対照群と投与群で差は認められなかった。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：平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 22 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	153	1,550
		雌	17.9	181	1,820
	F ₁ 世代	雄	19.1	193	1,960
		雌	20.4	203	2,040

各投与群で認められた毒性所見は表 23 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ため、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 23 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 (投与 8 週以降) ・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
	2,000 ppm 以上	・肝比重量増加	・肝細胞肥大	2,000 ppm 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。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児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。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%MC 溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったため、母動物及び胎児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。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原体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由来細胞 (CHO) を用いた *Hgp^rt* 遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに ICR マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 24 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に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2～5、7、8、29)

表 24 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	① 50～5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 160～1,600 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgprt</i> 遺伝子) チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	0.5～100 µg/mL (+/-S9) (5 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	① 50、100、150 µg/mL (-S9) (12 時間処理、6 時間培養後標本作製) ② 50、100、150 µg/mL (-S9) (22 時間処理、20 時間培養後標本作製) ③ 50、100、150 µg/mL (+S9) (2 時間処理、16 時間培養後標本作製) ④ 50、100、150 µg/mL (+S9) (2 時間処理、40 時間培養後標本作製)	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 体重 (単回経口投与) (処理 24 及び 48 時間後標本作成)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 B 及び C2 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由来細胞 (CHO-K1) を用いた遺伝子突然変異試験並びにヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 25 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2、29、39～43)

表 25 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	① 50～5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 160～1,600 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (<i>Hgp</i> rt 遺伝子)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	① 112～3,580 µg/mL (+/-S9) ② 113～3,580 µg/mL (+/-S9) (4 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	450、900、1,800 µg/mL ①+S9 (2%) 及び-S9 : 3.5 時間処理、20.5 時間培養後標本作製 ②-S9 : 24 時間処理後標本作製 ③+S9 (4%) : 3.5 時間処理、20.5 時間培養後標本作製	陰性
代謝物 C2	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	① 156～5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 51.2～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (<i>Hgp</i> rt 遺伝子)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	125～3,990 µg/mL (+/-S9) (4 時間処理)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	998、2,000、3,990 µg/mL ①+S9 (2%) 及び-S9 : 3.5 時間処理、20.5 時間培養後標本作製 ②-S9 : 24 時間処理後標本作製 ③+S9 (4%) : 3.5 時間処理、20.5 時間培養後標本作製	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週間後）には、投与群でRBC及びHb低下並びにMetHb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、各種検査に用いられた。

全試験群で死亡は認められず、一般状態、体重及び摂餌量に変化は認められなかった。

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が誘導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 T₄ 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、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。(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。

全試験群で死亡は認められず、一般状態、体重及び摂餌量に変化は認められなかった。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 含量の増加及び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認められたが、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。（参照 2）

（4）28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 10 匹）を用いて混餌（原体：0、76.9、324 及び 1,080 mg/kg 体重/日）投与し、と殺 5 日前に SRBC を静脈内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

本試験において、324 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加及び絶対重量の増加傾向が認められた。いずれの投与群においても SRBC 特異的抗体 IgM 濃度の有意な減少は認められず、本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 29、44）

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、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、作物残留試験（ラズベリー及びブラックベリー）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、亜急性毒性試験（イヌ）、遺伝毒性試験及び免疫毒性試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C 又は ¹³C 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%TAR～77.1%TAR が排泄された。未変化のメトキシフェノジド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 及び ¹³C で標識したメトキシフェノジドの畜産動物を用いた体内運命試験の結果、ヤギ及びニワトリにおいて代謝物 B、F、L、Q1、AE+F、AI2 及び AJ が 10%TRR を超えて検出された。

¹⁴C 及び ¹³C 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、主要成分は未変化のメトキシフェノジドであった。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並びに代謝物 B 及び C1 を分析対象化合物とした国内作物残留試験の結果、メトキシフェノジドの最大残留値は、茶（荒茶）の 13.9 mg/kg であり、代謝物 B 及び C1 の最大残留値は、B では茶（荒茶）の 0.06 mg/kg、C1 では茶（荒茶）の 0.03 mg/kg であった。メトキシフェノジドを分析対象化合物とした海外作物残留試験の結果、メトキシフェノジドの最大残留値は、ラズベリー（果実）及びブラックベリー（果実）の 2.5 mg/kg であった。メトキシフェノジド及び代謝物 L を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、予想飼料負荷量におけるメトキシフェノジドの残留値は、可食部においていずれの試料も定量限界（0.01 µg/g）未満であり、代謝物 L の最大残留値は、ウシの肝臓における 0.015 µg/g 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（貧血）、肝臓（門脈周囲性肝細胞肥大等：ラット）及び腎臓（腎盂上皮細胞過形成等：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、B、F、L、Q1、AE+F、AI2 及び AJ が認められたが、代謝物 B、F、L、Q1 及び AE はラットでも検出され、代謝物 AI2 はラットで認められる代謝物 D のグルクロン酸抱合体、代謝物 AJ はメトキシフェノジドのグルクロン酸抱合体であることから、農産物、畜産物及び魚介類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 26 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 9.8 mg/kg 体重/日であったことから、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。

また、メトキシフェノジドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

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

ARfD 設定の必要なし

<参考>

<JMPR、2003 年>

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(ADI 設定根拠資料②)	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

ARfD 0.9 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料)	類縁化合物であるテブフェノジドの単回投与試験
(動物種)	イヌ
(期間)	単回
(投与方法)	経口
(無毒性量)	89.4 mg/kg 体重
(安全係数)	100

< 米国、2006 年 >

cRfD	0.10 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10.2 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

(cRfD 設定根拠資料②)	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
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

< EFSA、2017 年 >

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 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

< 豪州、2002年 >

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	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)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

< カナダ、2004年 >

ADI	0.10 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	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

ARfD

設定の必要なし

(参照 3、5、7、8、45)

表 26 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	食品安全委員会 農薬専門調査会	農薬抄録 (参考)
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 雄：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⁾					食品安全委員会 農薬専門調査会	農薬抄録 (参考)
			JMPR	米国	豪州	カナダ			
			(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: 1,150 雌: 1,740 毒性所見なし	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)	雄: 1,020 雌: 1,350 毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄: 1,020 雌: 1,350 毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄: 1,020 雌: 1,350 毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄: 1,020 雌: 1,350 毒性所見なし (発がん性は認められない)	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⁾					食品安全委員会 農薬専門調査会	農薬抄録 (参考)
			JMPR	米国	豪州	カナダ			
	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及び9.8 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 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	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⁾ 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 <i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² (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 <i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² (3-メトキシ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジド
C2	3-[<i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² (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 <i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² (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 <i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² (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 <i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² (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 <i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² (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 <i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² (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
AE	3-(<i>N-tert</i> -ブチル- <i>N</i> ² [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-ヒドロキシメチル安息香酸
AH	(B 環アルコールグルクロン酸抱合体)
AI2	(A 環ジヒドロキシグルクロン酸抱合体 (II))
AJ	(A 環グルクロン酸抱合体)
AM	(B 環アルコール A 環グルクロン酸抱合体)
AN	(B 環ジアルコールグルクロン酸抱合体)
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
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
ai	有効成分量
AUC	薬物濃度曲線下面積
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 <i>O</i> -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 [=血中血球容積 (PCV)]
IgM	免疫グロブリン M
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
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 <i>O</i> -デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
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 (国内) >

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

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					メトキシ フェノジド		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	
2005年				14	1.22	0.53*					
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					
リーフレタス [露地](茎葉) 2009年	2	100 ^{SC}	3	3 7 14	3.71 1.93 0.08	2.58 1.75 0.07*					
サラダ菜 [施設](茎葉) 2009年	2	75~ 100 ^{SC}	3	3 7 14	8.02 4.98 0.38	6.84 3.81 0.34					
ふき [施設](茎葉) 2010年	2	150 ^{SC}	2	3 7 14	<1.0 <1.0 <1.0	<1.0 <1.0 <1.0					
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					
食用金魚草 [施設](花器全体) 2008年	2	100 ^{SC}	3	3 7 14	9.4 4.3 0.6	7.2 2.3 0.4					
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					
根深ねぎ [露地](茎葉) 2007年	1	100 ^{SC}	2	1 3 7	0.39 0.48 0.26	0.38 0.37 0.26					
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					
葉ねぎ [露地](茎葉) 2007年	1	100 ^{SC}	2	1 3 7	0.76 0.89 0.49	0.70 0.85 0.41					
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	2	75~	2	7	1.40	1.01					

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					メトキシ フェノジド		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
[施設](茎葉) 2006年		90 ^{SC}		14 21	0.46 0.28	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
なし [無袋・露地] (果実) 2007年	2	167 ^{SC}	2	1 3 7	0.30 0.23 0.23	0.17 0.15 0.14				
もも [無袋・露地] (果肉) 2002年	2	200 ^{SC}	3	3 7 14	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01				
もも [無袋・露地] (果皮) 2002年	2	200 ^{SC}	3	3 7 14	6.40 5.36 4.01	4.01 3.21 2.68				
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。
- ・全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：作物残留試験成績（海外）>

作物名	試験 ほ場数	使用量 (ポンド ai/ エーカー)	回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
レモン	5	0.250~0.251	4	1	0.374, 0.407
		0.249~0.251	4	1	0.933, 0.650
		0.253~0.255	4	1	0.305, 0.337
		0.248~0.249	4	1	0.191, 0.216
		0.251~0.252	4	1	0.310, 0.388
オレンジ	10	0.249~0.255	4	1	0.168, 0.140
		0.249~0.250	4	1	1.72, 1.62
		0.995	1	1	0.245*
		0.251~0.254	4	1	0.284, 0.362
		0.245~0.250	4	1	0.270, 0.246
		0.251~0.260	4	1	0.219, 0.195
		0.251~0.253	4	1	0.239, 0.261
		0.250~0.256	4	1	0.315, 0.312
		0.249~0.253	4	1	0.658, 0.427
		0.249~0.251	4	1	0.267, 0.292
			4	3	0.229*, 0.213*
			4	7	0.190*, 0.159*
4	14		0.294*, 0.188*		
グレープフ ルーツ	6	0.254~0.258	4	1	0.278, 0.229
		0.249~0.250	4	1	0.117, 0.112
		0.249~0.251	4	1	0.312, 0.254
		0.243~0.250	4	1	0.237, 0.194
		0.250~0.253	4	1	0.260, 0.266
		0.252~0.254	4	1	0.136, 0.145
ブラックベ リー (果実)	4	0.258~0.261	3	3	0.62, 0.73
		0.251	3	3	2.5, 2.4
		0.244~0.253	3	3	1.1, 1.2
		0.250~0.253	3	3	2.1, 1.9
ラズベリー (果実)	2	0.253~0.256	3	3	1.9, 1.6
		0.255~0.259	3	1	2.1, 2.5
			3	3	2.3, 2.1
			3	6	2.0, 1.6
			3	13	1.6, 1.5

- ・試験にはフロアブル剤を用いた。
- *：申請の適用範囲内で試験が行われていない。

<別紙 5 : 畜産物残留試験成績>

①ウシ

・乳汁

試料採取日 (日)	メトキシフェノジド残留値 (µg/g)		
	15 mg/kg 飼料 投与群	45 mg/kg 飼料 投与群	150 mg/kg 飼料 投与群
1	<0.01	<0.01	<0.01
2	<0.01	<0.01	0.024
4	<0.01	<0.01	0.029
7	<0.01	<0.01	0.050
10	<0.01	<0.01	0.030
14	<0.01	<0.01	0.027
17	<0.01	<0.01	0.028
21	<0.01	<0.01	0.030
24	<0.01	<0.01	0.027
28	<0.01	<0.01	0.028
35 ^a	NA	NA	<0.01
28 (脱脂乳)	NA	NA	<0.01
35 ^a (脱脂乳)	NA	NA	<0.01
28 (乳脂肪)	NA	NA	0.120
35 ^a (乳脂肪)	NA	NA	<0.01

注) 定量限界 (0.01 µg/g) 未満の測定値は、全て<0.01 とした。

a : 7 日間の休薬期間終了時 (1 頭)

NA : 該当せず

・組織

試料	試料 採取日 (日)	メトキシフェノジド残留値 (µg/g)		
		15 mg/kg 飼料 投与群	45 mg/kg 飼料 投与群	150 mg/kg 飼料 投与群
脂肪	29	<0.01	0.041	0.285
	35 ^a	NA	NA	<0.01
筋肉	29	<0.01	<0.01	<0.01
	35 ^a	NA	NA	<0.01
肝臓	29	<0.01	0.028	0.130
	35 ^a	NA	NA	<0.01
腎臓	29	<0.01	<0.01	0.027
	35 ^a	NA	NA	<0.01
		代謝物 L 残留値 (µg/g)		
肝臓	29	0.015	0.038	0.147
	35 ^a	NA	NA	<0.02
腎臓	29	<0.02	0.011	0.042
	35 ^a	NA	NA	<0.02

注) 定量限界 (0.01 µg/g : メトキシフェノジド、0.02 µg/g : 代謝物 L) 未満の測定値は、それぞれ<0.01 及び<0.02 とした。

a : 7 日間の休薬期間終了時 (1 頭)

NA : 該当せず

②ニワトリ

・卵

試料採取日 (日)	メトキシフェノジド残留値 (µg/g)		
	2 mg/kg 飼料 投与群	6 mg/kg 飼料 投与群	20 mg/kg 飼料 投与群
1	<0.01	<0.01	<0.01
3	<0.01	<0.01	<0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01
10	NA	NA	<0.01
14	NA	NA	<0.01
17	NA	NA	<0.01
21	NA	NA	<0.01
24	NA	NA	<0.01
28	NA	NA	<0.01
35 ^a	NA	NA	<0.01

注) 定量限界 (0.01 µg/g) 未満の測定値は、全て<0.01 とした。

a : 7 日間の休薬期間終了時

NA : 該当せず

・組織

試料	試料 採取日 (日)	メトキシフェノジド残留値 (µg/g)		
		2 mg/kg 飼料 投与群	6 mg/kg 飼料 投与群	20 mg/kg 飼料 投与群
脂肪	29	<0.01	<0.01	<0.01
	35 ^a	NA	NA	<0.01
筋肉	29	<0.01	<0.01	<0.01
	35 ^a	NA	NA	<0.01
肝臓	29	<0.01	<0.01	<0.01
	35 ^a	NA	NA	<0.01
		代謝物 L 残留値 (µg/g)		
肝臓	29	<0.01	0.011	0.021
	35 ^a	NA	NA	<0.01

注) 定量限界 (0.01 µg/g) 未満の測定値は、全て<0.01 とした。

a : 7 日間の休薬期間終了時

NA : 該当せず

<別紙 6 : 推定摂取量>

農畜水産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 55.1 kg)		小児(1~6歳) (体重 : 16.5 kg)		妊婦 (体重 : 58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重 : 56.1 kg)	
		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	164	1.64	85.7	0.86	105	1.05	180	1.80
だいこん類 (葉)	3.58	1.7	6.09	0.6	2.15	3.1	11.1	2.8	10.0
はくさい	0.14	17.7	2.48	5.1	0.71	16.6	2.32	21.6	3.02
キャベツ	0.18	24.1	4.34	11.6	2.09	19	3.42	23.8	4.28
ブロッコリー	1.52	5.2	7.90	3.3	5.02	5.5	8.36	5.7	8.66
その他の あぶらな科 野菜	0.66	3.4	2.24	0.6	0.40	0.8	0.53	4.8	3.17
レタス	6.84	9.6	65.7	4.4	30.1	11.4	78.0	9.2	62.9
その他の きく科野菜	1.01	1.5	1.52	0.1	0.10	0.6	0.61	2.6	2.63
ねぎ	0.85	9.4	7.99	3.7	3.15	6.8	5.78	10.7	9.10
トマト	0.19	32.1	6.10	19.0	3.61	32.0	6.08	36.6	6.95
ピーマン	0.75	4.8	3.60	2.2	1.65	7.6	5.70	4.9	3.68
なす	0.44	12.0	5.28	2.1	0.92	10.0	4.40	17.1	7.52
その他の なす科野菜	0.76	1.1	0.84	0.1	0.08	1.2	0.91	1.2	0.91
その他の 野菜	7.2	13.4	96.5	6.3	45.4	10.1	72.7	14.1	102
りんご	0.70	24.2	16.9	30.9	21.6	18.8	13.2	32.4	22.7
日本なし	0.17	6.4	1.09	3.4	0.58	9.1	1.55	7.8	1.33
もも	0.01	3.4	0.03	3.7	0.04	5.3	0.05	4.4	0.04
おうとう	0.42	0.4	0.17	0.7	0.29	0.1	0.04	0.3	0.13
いちご	0.49	5.4	2.65	7.8	3.82	5.2	2.55	5.9	2.89
茶	8.64	6.6	57.0	1.0	8.64	3.7	32.0	9.4	81.2
魚介類	0.017	93.1	1.58	39.6	0.67	53.2	0.90	115	1.95
合計			292		132		251		336

- 注) ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区の平均残留値のうち最大値を用いた(別紙3参照)。
 ・魚介類の残留値は、メトキシフェノジドの最大推定残留値を用いた。
 ・ff:平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照21)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
 ・摂取量:残留値及び食品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)、ふき及びびかんしょ並びに畜産物は全データが定量限界未満であったため、摂取量の計量に用いなかった。
 ・レタスについては、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の最も高いサラダ菜の値を用いた。
 ・その他のあぶらな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、ねぎには葉ねぎ、その他のなす科野菜にはししとう、その他の野菜には食用金魚草の値を用いた。

<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 EPA① : Federal Register / Vol.67, No.183 / Friday, September 20, 2002 / Rules and Regulations (2002)
- 5 US EPA ② : Methoxyfenozide. Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Soybeans. (2006)
- 6 US EPA③ : 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 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 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 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 1 月 7 日付け府食第 14 号）
- 17 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 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 417 号）
- 18 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
- 19 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
- 20 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)
- 21 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
 - 22 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 9 月 8 日付け府食第 727 号）
 - 23 食品健康影響評価について（平成 24 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安 0821 第 4 号）
 - 24 メトキシフェノジド インポートトレランス申請書類：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
 - 25 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 12 月 10 日付け府食第 1044 号）
 - 26 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 24 年 12 月 28 日付け平成 24 年厚生労働省告示第 595 号）
 - 27 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 26 年 3 月 10 日付け平成 26 年厚生労働省告示第 66 号）
 - 28 食品健康影響評価について（平成 29 年 8 月 30 日付け厚生労働省発生食 0830 第 10 号）
 - 29 農薬抄録メトキシフェノジド（殺虫剤）（平成 29 年 6 月 22 日改訂）：ダウ・アグロサイエンス日本株式会社、一部公表
 - 30 Metabolism of ^{14}C -RH-112,485 in Lactating Goats. XenoBiotic Laboratories, Inc., Southwest Bio-Labs, Inc. (1998)
 - 31 Metabolism of ^{14}C -RH-112,485 in Laying Hens. XenoBiotic Laboratories, Inc., ABC Laboratories, Inc. (1998)
 - 32 Methoxyfenozide: Magnitude of the Residue on Caneberry. IR-4. (2012)
 - 33 Meat and Milk Magnitude of the Residue Study with RH-2485 in Lactating Dairy Cows. Rohm and Haas Company, Bio-Life Associates, Ltd. (1998)
 - 34 Correction to Calculated Actual Feeding Levels in Technical Report 34-98-95, Meat and Milk Magnitude of the Residue Study with RH-2485 in Lactating Dairy Cows. Rohm and Haas Company, (2001)
 - 35 Meat and Egg Magnitude of the Residue Study with RH-2485 in White Leghorn Chickens Rohm and Haas Company (2001).
 - 36 RH-122,485: 14 Day (Dietary Administration) Dose-Range Finding Study in the Dog. Corning Hazleton (1992)
 - 37 RH-112,485: Two-Week Oral Definitive Toxicity Study in Dogs. Rohm and Haas Company (1995)
 - 38 RH-122,458 Technical: Twenty-Eight Day Dermal Toxicity Study in Rats. Rohm and Haas Company (1998)

- 39 *In vitro* Mammalian Cell Gene Forward Mutation Test at the HGPRT Locus of the Chinese Hamster Ovary (CHO)-K1 Cell Line using A-Ring Phenol Metabolite of Methoxyfenozide. JAI Research Foundation (2013)
- 40 *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test of A-Ring Phenol Metabolite of Methoxyfenozide in Human Peripheral Blood Lymphocytes. JAI Research Foundation (2013)
- 41 Bacterial Reverse Mutation Test of B-Ring Monoacid Metabolite of Methoxyfenozide Using *Salmonella Typhimurium*. JAI Research Foundation (2012)
- 42 *In vitro* Mammalian Cell Gene Forward Mutation Test at the HGPRT Locus of the Chinese Hamster Ovary (CHO)-K1 Cell Line using B-Ring Monoacid Metabolite of Methoxyfenozide. JAI Research Foundation (2013)
- 43 *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test of B-Ring Monoacid Metabolite of Methoxyfenozide in Human Peripheral Blood Lymphocytes. JAI Research Foundation (2013)
- 44 Methoxyfenozide: Assessment of Immunotoxic Potential Using the Sheep Red Blood Cell Assay After 28-Day Dietary Exposure to Female CrI:CD(SD) Rats. The Dow Chemical Company (2011)
- 45 EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methoxyfenozide. (2017)