

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*²(3-メトキシ- σ トルオイル)-3,5-キシロヒドラジド

英名： *N tert*butyl-*N*²(3-methoxy- σ 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

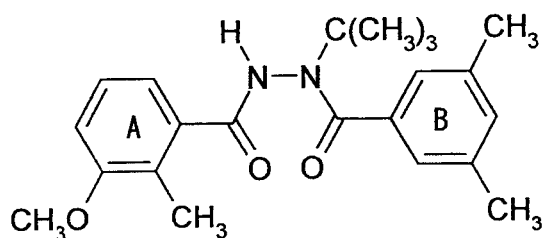
4. 分子式

C₂₂H₂₈N₂O₃

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。日本では2001年に初めて農薬登録されており、2006年8月時点では米国、カナダ、中国等で登録を取得している。

魚介類への残留基準設定が申請され、参照13の資料が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録(2006年)、JMPR レポート(2003年)、米国 EPA Federal Register 等(1999年、2002年、2006年)、Health Canada Regulatory Note(2004年)及び豪州 NRA 評価書(2002年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~8)

各種運命試験(II-1~4、7)は、メトキシフェノジドのフェニル環(A環)の炭素を¹⁴Cで標識したもの(ari-¹⁴C-メトキシフェノジド)、フェニル環(B環)の炭素を¹⁴Cで標識したもの(bri-¹⁴C-メトキシフェノジド)及びブチル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(but-¹⁴C-メトキシフェノジド)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メトキシフェノジドのフェニル環(A環)のカルボニル基の炭素を¹³Cで標識したもの(ari-¹³C-メトキシフェノジド)、フェニル環(B環)のメチル基の炭素を¹³Cで標識したもの(bri-¹³C-メトキシフェノジド)及びブチル基の炭素を¹³Cで標識したもの(but-¹³C-メトキシフェノジド)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メトキシフェノジドに換算した。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) 薬物動態(ラット)

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及びbut-¹⁴C-メトキシフェノジドを低用量及び高用量(10及び1000 mg/kg体重)で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中の最高濃度到達時間(T_{max})は、標識体、投与量、雌雄によらず15~30分であった。最高濃度(C_{max})は、低用量投与群の雄で0.80~1.09 µg/g、雌で0.50~0.59 µg/g、高用量投与群の雄で27.7~35.5 µg/g、雌で21.9~29.7 µg/gであった。(参照 2、3、7、8)

(2) 排泄(ラット)

SDラット(一群雌雄各5匹)にari-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及び高用量(10及び1000 mg/kg体重)で単回経口投与し、排泄試験が実施された。また、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(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単回投与)及び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(一群雌雄3匹)した試験も実施された。

単回投与群では投与量、標識体によらず排泄パターンは類似していた。排泄は速やかで、投与後48時間に総投与放射能(TAR)の90%以上が尿及び糞中に排泄された。主要な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4.82~7.03% TAR、雌で8.40~12.5% 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

に糞中に 66.3~71.5%TAR、尿中に 4.92~8.31%TAR が排泄された。

また、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、胆汁排泄試験が実施された。投与後 12 時間に胆汁中に雄で 49.7%TAR、雌で 22.0%TAR 排泄された。投与後 72 時間に、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。

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及び 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（0.03~0.11%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）

（3）体内分布（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ari-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及び高用量（10 及び 1000 mg/kg 体重）で単回経口投与し、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 1/2 C_{max}時（低用量投与群で投与 1 時間後、高用量投与群で投与 2 時間後）の組織中放射能濃度はいずれも肝で最大であり、C_{max}時には低用量群で 9.79~27.0 µg/g（4.21~9.26%TAR）、高用量群で 368~1250 µg/g（1.47~4.58%TAR）、1/2 C_{max}時には低用量群で 3.81~6.93 µg/g（1.30~2.91%TAR）、高用量群で 155~284 µg/g（0.55~1.13%TAR）であった。

また排泄試験 [1.(2)] において、各試験終了時（投与 5 日後）に組織中残留放射能を測定したところ、肝で 0.01~0.16%TAR の放射能が検出された他はいずれの組織中も 0.01%TAR 未満であった。（参照 2~4、7、8）

（4）代謝物同定・定量（ラット）

排泄試験 [1.(2)] 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における尿糞中及び胆汁排泄試験 [1.(2)] における胆汁中の代謝物同定・定量試験を実施した。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に 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を用いた。

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。胆汁中にのみ検出された代謝物が 4 種類存在した。

尿糞あわせて代謝物 B 及び F がそれぞれ 11~34%TAR 及び 14~24%TAR 存在した。5%TAR 以上存在した化合物は親化合物と代謝物 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。胆汁における主

要代謝物は代謝物 L 及び代謝物 Q1(代謝物 F のグルクロン酸抱合体)であり、それぞれ 13~18% TAR 及び 5~10% TAR 存在した。代謝物に投与量による違い及び性差は見られなかった。

主要代謝経路は、A 環メトキシ基の脱メチル化によるフェノール体(代謝物 B)の生成であった。また B 環メチル基の水酸化も主要代謝経路と考えられた。A 環または B 環あるいは *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)

(5) 畜産動物における薬物動態

① ヤギ

泌乳期ヤギ(品種、動物数不明)に $\text{ari-}^{14}\text{C}$ -メトキシフェノジド(投与量 45 ppm)、 $\text{bri-}^{14}\text{C}$ -メトキシフェノジド(同 32 ppm) 及び $\text{but-}^{14}\text{C}$ -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。肝及び腎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。その他肝及び腎で 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、系統不明)に $\text{ari-}^{14}\text{C}$ -メトキシフェノジド(試験動物 15 羽、投与量 58 ppm)、 $\text{bri-}^{14}\text{C}$ -メトキシフェノジド(試験動物 15 羽、投与量 60 ppm) 及び $\text{but-}^{14}\text{C}$ -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、 $\text{ari-}^{14}\text{C}$ -メトキシフェノジド投与では皮膚及び脂肪に 23.1~44.0% TRR、 $\text{but-}^{14}\text{C}$ -メトキシフェノジド投与では筋肉に 10.9% TRR 存在した。肝、腎及び卵における主要化合物は代謝物 L であり、肝で 15.1~19.3% TRR、腎で 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

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水稻(品種: M-202)に散布し、植物体内運命試験が実施された。総散布量は $\text{ari-}^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$ -メトキシフェノジドでは 1040 g ai/ha、 $\text{bri-}^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$ -メトキシフェノジド及び $\text{but-}^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$ -メトキシフェノジドでは 1200 g ai/ha で、それぞれ 36 日間隔で 2 回散布した。

水稻試料中残留放射能濃度は表 1 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なかった。

収穫時の玄米中では、総残留放射能 (TRR) のうち親化合物 (メトキシフェノジド) が 52.4~58.2% (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 1 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

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りんご (品種: レッドデリシャス) に 2 回 (15 日間隔) 茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。散布量は 1 回目が 1010 g ai/ha、2 回目が 1060 g ai/ha であった。

りんご試料中残留放射能濃度は表 2 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 2 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 | 0.23 | 85 |
| 36 日後 (収穫時) | 0.28 | 69 |
| 69 日後 | / | 43 |

* : 最終散布後の日数 斜線 : 採取せず

(3) ぶどう

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ぶどう（品種：Concord）に2回（28日間隔）茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。散布用量は1回目が986 g ai/ha、2回目が1240 g ai/haであった。

ぶどう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メトキシフェノジド（親化合物）が80.6%TRR（0.597 mg/kg）を占め、代謝物としては代謝物BG（3.6%TRR、0.027 mg/kg）、C1（2.3%TRR未満、0.017 mg/kg）が同定された。収穫時の葉中ではメトキシフェノジド（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3 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 斜線：採取せず

(4) ワタ

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ワタ（品種：DPL50）に2回散布（36日間隔）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2200 g ai/ha、bri-¹⁴C/¹³C-メトキシフェノジドで2210 g ai/ha及びbut-¹⁴C/¹³C-メトキシフェノジドでは2130 g ai/haであった。

ワタ試料中残留放射能濃度は表4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を示し、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莢に代謝物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4 ワタ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、少量の親化合物が酸化及び脱メチル化を受け代謝物 C1 及び B を生じ、更に酸化、抱合化等を受け代謝物 C2、BG、F 及び H を生成した。(参照 2、5、7、8)

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験

砂壤土（米国テキサス土壤）及び埴土（米国カリフォルニア土壤）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、水田土壤における土壤中運命試験が実施された。処理 365 日後の水中及び土壤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、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。

砂壤土で B は 60 日後に最大 6.7%TAR に達し、365 日後に 2.6%TAR に減少した。C2 は 120 日以降 1.9~2.4%TAR の範囲にあった。埴土では B は 91 日後に最大 15.8%TAR に達し、365 日後に 2.8%TAR に減少した。C2 は 30 日以降から検出され、365 日後に 0.2%TAR に達した。両土壤で 4.9~5.9%TAR が CO₂ に無機化された。両土壤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。

水田土壤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 963 日及び 387 日であった。

ari-¹⁴C-メトキシフェノジドを砂壤土（米国ジョージア土壤）及び砂質埴壤土（米国テキサス土壤）に乾土当たり 1 mg/kg の濃度で処理し、畑地土壤における土壤中運命試験が実施された。親化合物は 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 3 日後から検出され、365 日後に 1.3~3.2%TAR であった。累積 CO₂ の発生量は 365 日後に 2~4%TAR であった。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。推定半減期は砂壤土で 336 日、砂質埴壤土で 722 日であった。

30 日間の土壤中光分解試験が実施された。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 日及び 332 日と算出された。3 種の分解物が検出された。

^{14}C -メトキシフェノジドを用いて嫌気条件での堆積/水系（粘土及び池水）における 25°C 、30 日間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 CO_2 が発生した。（参照 2、7、8）

(2) 土壌吸着試験

メトキシフェノジドの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌（軽埴土：石川及び茨城、重埴土：茨城、壤質砂土：宮崎）を用いて実施された。

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 17000、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ため吸着係数が高くなったと考えられた。

5 種類の土壌（壤土、壤質砂土、砂壤土、シルト質壤土、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^{oc} は 219~922、脱着係数 $K^{\text{des,oc}}$ は 1 回目のサイクルで 288~1600、2 回目のサイクルで 361~5710 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- ^{14}C -メトキシフェノジドを用い、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（Tris 緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

メトキシフェノジドの pH 5、7 及び 9 の緩衝液からの回収率は試験開始時点でそれぞれ 96.8、98.9 及び 98.9%、30 日後にはそれぞれ 94.3、97.8 及び 96.5% 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 日、1570 日及び 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- ^{14}C -メトキシフェノジドを用い、キセノンランプ光（光強度：168 W/m^2 、測定波長：330~800 nm）を照射し、pH 6.91 の Tris 緩衝液及び自然水（pH 6.55、米国ペンシルベニア州湖水）における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（照射 30 日目）に 102% TAR 存在し、半減期は 2170 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 1770 日であった。分解物 C2（推定）が生成したが、最大で 0.56% TAR（照射 21 日目）であった。

自然水では、試験終了時（照射 30 日目）で、メトキシフェノジドは 79.0% TAR 存在した。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。メトキシフェノジドの自然水中での光分解による半減期は 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。（参照 2、8）

5. 土壌残留試験

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

推定半減期は表 5 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 5 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | | 濃度* | 土壌 | 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 | 水田 | 200 ^D g ai/ha ×3 | 火山灰・壤土 | 6 日 | 7 日 |
| | | | 沖積・埴壤土① | 9 日 | 9 日 |
| | | | 沖積・埴壤土② | 10 日 | 10 日 |
| | | | 火山灰・埴壤土 | 6 日 | 7 日 |
| | 畑地 | 400 ^{SC} g ai/ha ×3 | 洪積・壤土 | 24 日 | 26 日 |
| | | | 火山灰・壤土 | 21 日 | 18 日 |
| | | | 火山灰・埴土 | 42 日 | 45 日 |
| | | | 沖積・埴壤土 | 21 日 | 24 日 |
| 容器内試験 | 水田 | 0.2 mg/kg | 火山灰・壤土 | 27 日 | 64 日 |
| | | | 沖積・埴壤土① | 47 日 | 60 日 |
| | | | 沖積・埴壤土② | 42 日 | 60 日 |
| | | | 火山灰・埴壤土 | 44 日 | 72 日 |
| | 畑地 | 0.4 mg/kg | 洪積・埴土 | 65 日 | 70 日 |
| | | | 火山灰・埴壤土 | 35 日 | 42 日 |
| | | | 火山灰・埴土 | 67 日 | 69 日 |
| | | | 沖積・埴壤土 | 52 日 | 61 日 |

*：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）

（2）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環境中予測濃度（PEC）及び生物濃縮係数（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 PEC は 0.33 ppb、BCF は 10、魚介類における最大推定残留値は 0.017 ppm であった。（参照 13）

7. 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% 乳剤を調製し、砂壌土に 2240 g ai/ha（約 750 g ai/ha の処理量で 3～4 日間隔で 3 回）の処理量で直接散布した。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た。植え付け 33～157 日後に未成熟植物を、またカラシ及びはつかだいこんでは植え付け 47～170 日後に、冬小麦では 226～257 日後に成熟植物を採取して試料とした。

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）

8. 乳汁への移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（3 頭）を用い、メトキシフェノジド（1 日摂取量の 4 倍量：16 mg/頭/日）を 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、搾乳した試料中メトキシフェノジド及び代謝物 B は全て検出限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 2）

9. 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 6 に示されている。（参照 2）

表 6 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)* | 無作用量 (mg/kg 体重) | 作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 |
|-------------------|-----|------------|------------------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| 一般状態 (Irwin 法) | マウス | 雄 5 雌 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |
| 中 自発運動 | マウス | 雄 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |

| | | | | | | | |
|-------------------|-----------------|-----|-----|--|-----------|---------|-------------------|
| 中枢神経系 | ヘキソバルビタール 睡眠 | マウス | 雄 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |
| | 最大電撃痙攣 | マウス | 雄 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |
| | 鎮痛作用 | マウス | 雄 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |
| | 体温 | ラット | 雄 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |
| 骨格筋 (懸垂試験) | | マウス | 雄 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |
| 自律神経系 (瞳孔径) | | ラット | 雄 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |
| 呼吸・循環器系 | | イヌ | 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) | | ラット | 雄 5 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |
| 血液機能 | 溶血性 | 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 | 1mg/ml で1.82%の溶血率 |
| | 血液凝固系 | ウサギ | 雄 3 | 0, 20, 200, 2000 (経口) | 2000 | — | 投与による影響なし |

* : 投与溶媒は溶血性試験に1%アラビアゴムを用いた以外、全てポリエチレングリコールを用いた。

10. 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7及び表8に示されている。(参照2、3、5~8)

表7 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 | >5000 | >5000 | 下痢、糞中に白色物質 |
| | ICR マウス 雌雄各 6 匹 | >5000 | >5000 | 症状なし |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 6 匹 | >5000 | >5000 | 症状なし |
| 吸入 | SD ラット 雌雄各 6 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 症状なし |
| | | >4.3 | >4.3 | |

表 8 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 | >5000 | >5000 | 症状なし |

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、500、1000 及び 2000 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、2000 mg/kg 体重投与群雄において平均後肢握力の低下が認められたが、雌に見られなかったこと及び他の検査項目に異常が見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。

本試験における無毒性量は 2000 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)

1 1. 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試験性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、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。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2、3、5、7、8)

1 2. 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、1000、5000 及び 20000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20000 ppm 投与群雌で RBC の減少、Hb 及び Ht の減少、肝比重量の増加が見られた。5000 ppm 以上投与群雌雄で門脈周囲性肝細胞肥大、同群雄で肝比重量増加が見られた。

本試験において、5000 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ことから、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (雄: 69.3 mg/kg 体重/日、雌: 72.4 mg/kg 体重/日) 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、2500 及び 7000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

7000 ppm 投与群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見られなかったが、雌雄とも同じ傾向が認められたので投与に関連した変化と考えられた。

本試験において、7000 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 2500 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 5000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5000 ppm 投与群の雄で RBC の減少、Hb の減少、メトヘモグロビンの増加が見られたが、雌では全投与群で検体投与の影響は見られなかった。

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 15000 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、5000 ppm 投与群の雄で RBC の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (21.4 mg/kg 体重/日)、雌で 5000 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、2000 及び 20000 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 20000 ppm (雄：1320 mg/kg 体重/日、雌：1580 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 1000 mg/kg 体重/日、1 日 6 時間、週 5 日、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。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度な体重増加抑制が見られたが、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 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3～8)

1.3. 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、3000 及び 30000 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 9 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。