

農薬評価書

ファモキサドン

2013年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
 I. 評価対象農薬の概要.....	 7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) イヌ.....	13
(3) ヤギ.....	15
(4) ニワトリ.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) ばれいしょ.....	16
(2) ぶどう.....	17
(3) トマト.....	18
(4) 小麦.....	19
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	20
(2) 土壌吸着試験.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 水中光分解試験.....	22
5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物等残留試験.....	23
(1) 作物残留試験.....	23
(2) 畜産物残留試験.....	24
(3) 魚介類における最大推定残留値.....	24

7. 一般薬理試験	24
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	26
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)	28
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	29
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (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) 1 年間慢性毒性試験 (サル)	31
(3) 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験 (ラット)	32
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	32
(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス高用量追加試験)	33
12. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット)	35
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	35
13. 遺伝毒性試験	36
14. その他の試験	36
(1) 水晶体上皮細胞を用いた <i>in vitro</i> 細胞毒性試験	36
(2) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)	37
(3) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)	37
(4) 赤血球量に及ぼす影響の回復試験 (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	44
・別紙 2: 検査値等略称	45
・別紙 3: 作物残留試験成績 (国内)	46
・別紙 4: 作物残留試験成績 (海外)	49
・参照	61

<審議の経緯>

2000年	4月	28日	初回農薬登録
2003年	7月	1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0701012号）
2003年	7月	3日	関係書類の接受（参照1）
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	9月	18日	第11回食品安全委員会 （同日付け厚生労働大臣に通知）（経過措置）（参照2）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照3）
2010年	9月	7日	インポートトレランス設定の要請（小麦、レタス等）
2010年	9月	24日	農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2010年	11月	10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1110第7号）
2010年	11月	12日	関係書類の接受（参照4～12）
2010年	11月	18日	第356回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	6月	14日	第8回農薬専門調査会評価第二部会
2013年	1月	25日	第90回農薬専門調査会幹事会
2013年	2月	18日	第463回食品安全委員会（報告）
2013年	2月	19日	から3月20日まで 国民からの御意見・情報の募集
2013年	3月	25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
2013年	4月	1日	第469回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

*: 2011年3月1日まで

**: 2011年3月1日から

***: 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久

浅野 哲

田村廣人

増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）

代田眞理子

森田 健

長野嘉介（座長代理）

玉井郁巳

山手丈至

川口博明

根本信雄

與語靖洋

<第 90 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

オキサゾリジンジオン系殺菌剤である「ファモキサドン」(CAS No.131807-57-3)について、農薬抄録、インポートトレランス設定及び魚介類への基準設定の要請に係る資料並びに各種資料(JMPR、米国及び EU)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(ばれいしょ、ぶどう等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ及びサル)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ファモキサドン投与による影響は、主に血液(溶血性貧血)、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着等)及び眼(白内障:イヌ)に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びマウスを用いた 28 日間反復経口投与による免疫毒性試験が実施され、マウスでは雄の最高用量(7,000 ppm)で一次液性免疫反応の低下が認められたが、投与量が高用量であり、肝臓や血液への毒性発現量であること、雌には影響が認められなかったこと、ラットの免疫毒性試験において影響がなく、変動が軽度であることから、本剤が直接的な免疫毒性を有すると判断するには至らなかった。

各試験で得られた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 1.2 mg/kg 体重/日であった。しかし、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で設定された無毒性量(1.2 mg/kg 体重/日)とイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の最小毒性量(1.4 mg/kg 体重/日)が近接していること、サルの 1 年間慢性毒性試験では水晶体の異常は認められないが、イヌにおける白内障の発生メカニズムが不明であることから、ヒトへの外挿性が否定できないと考え、食品安全委員会は、イヌの 1 年間慢性毒性試験の投与量の公比も考慮し、追加の安全係数を 2 とすることが妥当であると判断した。

したがって、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200(種差:10、個体差:10、追加係数:2)で除した 0.006 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ファモキサドン

英名：Famoxadone (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-アニリノ-5-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジ
オン

英名：3-anilino-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

CAS (No.131807-57-3)

和名：5-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-3-(フェニルアミノ)-2,4-オキサゾリジ
ンジオン

英名：5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-3-(phenylamino)-2,4-oxazolidinedione

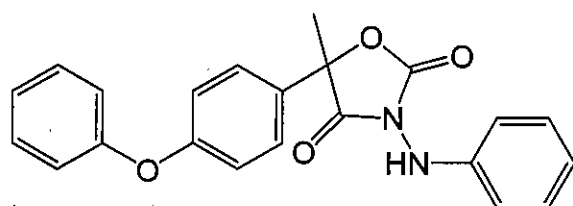
4. 分子式

$C_{22}H_{18}N_2O_4$

5. 分子量

374.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

ファモキサドンは、デュポン社により開発されたオキサゾリジンジオン系殺菌剤であり、チトクローム b 及びチトクローム c 間の電子伝達経路を遮断し、病原菌のミトコンドリア内の電子伝達系を阻害することにより殺菌効果を示す。米国、カナダ等の国々で登録されている。

国内では 2000 年に初回登録されており、ポジティブリスト導入に伴う暫定基準が

設定されている。

今回、デュポン株式会社よりインポートトレランス設定（小麦、レタス等）及び魚介類への基準値の設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年、2013年）、JMPR資料（2003年）、EFSA資料（2002年）及び米国資料（2008年）等を基に毒性に関する科学的知見を整理した。

各種運命試験〔II.1～4〕は、ファモキサドンのフェノキシフェニル環を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pop-¹⁴C]ファモキサドン」という。）、フェニルアミノ環を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pha-¹⁴C]ファモキサドン」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）からファモキサドンに換算した値（mg/kg 又は µg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示した。

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4匹）に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを5 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）又は100 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量投与群において速やかな吸収が認められた。[pha-¹⁴C]ファモキサドン投与群では、全血及び血漿中の半減期に差が認められ、全血からの排泄速度は血漿に比べ緩慢であり、放射能の赤血球への結合が示唆された。[pop-¹⁴C]ファモキサドン投与群でこの傾向は認められなかった。

全血及び血漿における残留放射能の最高濃度及びAUCは、投与量の差を反映し、薬物動態学的パラメータに性差は認められなかった。（参照4、14）

表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[pha- ¹⁴ C]ファモキサドン				[pop- ¹⁴ C]ファモキサドン				[pha- ¹⁴ C]ファモキサドン			
投与量	5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
試料	全血		血漿		全血		血漿		全血		血漿	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	4.8	6.7	3.3	3.8	4.6	5.6	3.3	3.7	13.9	13.3	10.0	7.0
C _{max} (µg/g)	0.7	0.8	0.9	1.0	9.9	9.4	15.4	13.4	18.3	13.3	18.6	13.5
T _{1/2} (hr)	26.6	35.3	10.6	10.4	23.9	24.3	22.1	21.9	24.7	39.8	6.9	7.1
AUC(hr・µg/g)	29	44	19	21	368	345	515	435	1,010	1,030	509	295

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた胆汁、尿、カーカス¹及び血液中の残留放射能から、吸収率は、[pha-¹⁴C]ファモキサドン投与群の雌雄で 37～38%、[pop-¹⁴C]ファモキサドン投与群の雌雄で 37～41%であると算出された。

吸収率には性差及び標識体間の差は認められなかった。

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] の糞試料中の未変化体ファモキサドンの鏡像異性体比から吸収の立体選択性が検討され、R-体の代謝に僅かな立体選択性が認められたが顕著な立体選択性は認められず、R-体及びS-体はほぼ同様に吸収され则认为られた。(参照 4、14)

② 分布

SD ラット（一群雌雄 4～8 匹）に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[pha-¹⁴C]ファモキサドンの低用量及び高用量投与群で、低用量で投与 36 時間後、高用量で投与 48 時間後までに急速な排泄が認められた。[pha-¹⁴C]ファモキサドンの投与 120 時間後では、低用量及び高用量群とも特異的な蓄積は認められなかった。

また、[pop-¹⁴C]ファモキサドンの高用量投与群における投与 120 時間後の最も高い残留放射能の組織/血液濃度比は、雄では脂肪組織で 5.4、雌では骨髄で 14.8 であった。

雌雄間及び用量群間で組織内残留放射能の分布に差は認められなかった。(参照 4、14)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} *	投与 36/48 時間後**	投与 120 時間後
[pha- ¹⁴ C]ファモキサドン	5	雄	消化管(33.9)、肝臓(9.13)、脂肪(3.20)、副腎(2.83)、心臓(1.81)、腎臓(1.44)、甲状腺(1.41)、血漿(1.20)	消化管(1.61)、肝臓(0.82)、血液(0.45)、腎臓(0.23)、脂肪(0.21)、肺(0.18)、心臓(0.17)、副腎(0.17)、血漿(0.16)	血液(0.29)、肝臓(0.06)、脾臓(0.05)、腎臓(0.05)、肺(0.04)、心臓(0.03)、骨髄(0.03)、副腎(0.03)、皮膚(0.02)、脂肪(0.02)、血漿(0.01)
		雌	消化管(37.9)、脂肪(4.98)、肝臓(4.58)、副腎(3.85)、生殖腺(2.36)、心臓(2.19)、子宮(1.84)、腎臓	消化管(1.46)、肝臓(0.85)、血液(0.59)、脂肪(0.44)、心臓(0.40)、腎臓(0.29)、副腎(0.27)、生殖腺	血液(0.45)、肝臓(0.09)、脾臓(0.08)、腎臓(0.07)、子宮(0.06)、骨髄

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）。

			(1.63)、甲状腺(0.99)、肺(0.95)、皮膚(0.87)、血漿(0.78)	(0.26)、肺(0.26)、子宮(0.25)、甲状腺(0.18)、脾臓(0.18)、カーカス(0.12)、血漿(0.11)	(0.06)、肺(0.05)、心臓(0.03)、副腎(0.03)、脂肪(0.03)、生殖腺(0.02)、甲状腺(0.02)、消化管(0.02)、血漿(0.01)
		雄	消化管(57.8)、肝臓(17.3)、脂肪(10.3)、副腎(7.00)、心臓(3.21)、血液(3.15)、腎臓(3.11)、血漿(2.96)	消化管(6.60)、肝臓(3.37)、血液(3.34)、腎臓(1.11)、脾臓(1.02)、副腎(0.99)、肺(0.87)、心臓(0.79)、骨髄(0.69)、血漿(0.51)	血液(3.33)、肝臓(0.79)、脾臓(0.36)、腎臓(0.36)、肺(0.28)、骨髄(0.21)、脂肪(0.20)、甲状腺(0.19)、血漿(0.14)
		雌	消化管(109)、脂肪(21.8)、肝臓(19.8)、副腎(17.3)、生殖腺(12.4)、子宮(12.2)、腎臓(6.44)、心臓(6.19)、血液(6.17)、甲状腺(5.02)、カーカス(4.41)、肺(4.34)、血漿(4.22)	消化管(6.68)、血液(6.57)、肝臓(3.37)、副腎(2.04)、骨髄(1.79)、腎臓(1.77)、肺(1.62)、脂肪(1.60)、脾臓(1.29)、子宮(1.25)、心臓(0.96)、血漿(0.61)	血液(3.44)、脾臓(0.78)、肝臓(0.56)、骨髄(0.55)、腎臓(0.53)、肺(0.52)、生殖腺(0.28)、血漿(0.28)、
[$\text{pop-}^{14}\text{C}$]ファモキサドン	100	雄			脂肪(1.73)、副腎(1.32)、骨髄(0.94)、カーカス(0.52)、消化管(0.38)、血液(0.38)、皮膚(0.38)、血漿(0.22)
		雌			骨髄(2.22)、脂肪(0.88)、副腎(0.72)、消化管(0.55)、子宮(0.45)、生殖腺(0.41)、肝臓(0.41)、カーカス(0.24)、皮膚(0.22)、肺(0.17)、血液(0.15)、腎臓(0.13)、甲状腺(0.12)、骨(0.08)、筋肉(0.08)、血漿(0.06)

* : [$\text{pha-}^{14}\text{C}$]ファモキサドン投与群の低用量群雌雄で5時間、高用量群雌雄で14時間。

** : [$\text{pha-}^{14}\text{C}$]ファモキサドン投与群の低用量投与群雌雄で投与36時間後、高用量投与群雌雄で投与48時間後。

／ : 未実施

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1) ④a.]における尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (1) ④b.]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要放射能成分は、未変化のファモキサドンで 50.9～83.6%TAR であった。糞中の未変化のファモキサドンは高用量群では 78.5～83.6%TAR であったが、低用量群では 50.9～59.2%TAR であった。糞中の主要な代謝物は B (1.0～13.0%TAR) 及び E (0.5～13.4%TAR) であった。尿中の主要代謝物として、[pha-¹⁴C]ファモキサドン投与群では I が 1.9～8.3%TAR、[pop-¹⁴C]ファモキサドン投与群では G が 1.2～2.2%TAR 認められた。これらの代謝物は未変化のファモキサドンの開裂により生成したと考えられた。

[pha-¹⁴C]ファモキサドンの低用量単回経口投与群の雌の糞中における B 及び E の排泄率はそれぞれ 13.0 及び 7.7%TAR であったが、反復経口投与群の雌の B 及び E の排泄率は 2.8 及び 13.4%TAR であったことから、反復経口投与により B が E にさらに水酸化されると考えられた。

胆汁中には未変化のファモキサドンは認められず、グルクロン酸及び硫酸抱合体が認められた。[pha-¹⁴C]ファモキサドン投与群から B、D、E、K 及び S (カテコール) が認められ、主要代謝物は B (2.55～3.39%TAR) 及び S (2.74～4.57%TAR) であった。[pop-¹⁴C]ファモキサドン投与群では、B、D、E、G、J、K 及び L が認められ、主要代謝物は B (1.42～5.14%TAR) 及び J (3.51～3.63%TAR) であった。

ラットにおけるファモキサドンの主要代謝経路は未変化のファモキサドンの環の水酸化であり、B 及び E が生成され、オキサゾリジンジオン環の開裂が認められた。フェニルヒドラジン部分を含む代謝物は認められなかった。(参照 4、14)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pop-¹⁴C]ファモキサドン若しくは [pha-¹⁴C]ファモキサドンを低用量又は高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に [pha-¹⁴C]ファモキサドンを単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

[pha-¹⁴C]ファモキサドン低用量投与群では、投与後 120 時間までに尿及び糞からそれぞれ 10.7～11.7%TAR 及び 87.1～91.1%TAR 排泄され、その大部分は投与後 48 時間以内に尿及び糞中に排泄された。[pha-¹⁴C]ファモキサドンを用いた単回経口投与及び反復経口投与で排泄率に差は認められなかった。[pha-¹⁴C]ファモキサドン投与群の低用量投与群と高用量投与群では尿中への排泄率に差が認められ、低用量群では 11%であったが、高用量群では 3～5%と低かった。

また、標識体間で排泄率に顕著な差はなく、性差も認められなかった。(参照 4、

14)

表 3 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	単回経口投与						反復経口投与	
	[pha- ¹⁴ C]ファモキサドン		[pop- ¹⁴ C]ファモキサドン		[pha- ¹⁴ C]ファモキサドン		[pha- ¹⁴ C]ファモキサドン	
投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重*	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	11.7	10.9	3.98	2.91	4.96	3.73	10.7	11.0
糞	88.8	89.0	91.5	93.1	95.8	90.4	87.1	91.1
ケージ洗淨液	0.29	0.14	0.13	0.73	0.05	0.05	0.15	0.10
合計	102	101	96.2	97.0	101	94.6	98.7	103

*: 非標識体を 14 日間投与し、その後[pha-¹⁴C]ファモキサドンを単回経口投与した。

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドン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 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄率は性差又は標識体間に差は認められなかった。（参照 4、14）

表 4 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pha- ¹⁴ C]ファモキサドン		[pop- ¹⁴ C]ファモキサドン	
	5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	31.2	29.8	38.6	34.7
尿	3.43	5.56	2.31	1.95
糞	65.4	62.6	56.3	56.8
ケージ洗淨液	0.34	0.47	0.14	0.20
カーカス	2.87	1.22	0.39	0.66
血液	0.22	0.31	0.03	0.03
合計	104	100	97.8	94.3

(2) イヌ

① 吸収

a. 血中濃度推移

ビーグル犬（一群雄 3 匹）に[pha-¹⁴C]ファモキサドンを 15 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。血漿及び赤血球中薬物動態学的パラ

メータは表 5 に示されている。

血漿における $T_{\max}$ は約 2 時間で、12 時間以内に $C_{\max}$ の 3 分の 2 に減少した。赤血球においては $T_{\max}$ は約 4 時間で、12 時間までの減少は僅かであった。

血漿の $C_{\max}$ は赤血球の約 2 倍高く、赤血球の半減期は血漿の約 2 倍であった。
(参照 4、14)

表 5 血漿中及び赤血球薬物動態学的パラメータ*

試料	血漿(1)	血漿(2)	赤血球(1)	赤血球(2)
$T_{\max}$ (hr)	1	2	4	4
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	1.21	1.53	0.578	0.657
$T_{1/2}$ (hr)	67	75	159	146
AUC_{0-96} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	64	65	45	49
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	98	109	125	135

(n) : 動物番号

* : 試験動物 3 匹のうち 1 匹のデータに変動がみられたので、2 匹で解析した。

b. 吸収率

[1. (2) ④] の尿中排泄率より、吸収率は少なくとも 4.27% と算出された。(参照 4、14)

② 分布

ビーグル犬 (一群雄 5 匹) に $[\text{pha-}^{14}\text{C}]$ ファモキサドン を 15 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 2 時間後の残留放射能濃度は、肝臓に 4.45 $\mu\text{g/g}$ 、腸間膜脂肪に 2.80 $\mu\text{g/g}$ 、血漿に 0.999 $\mu\text{g/g}$ 及び赤血球に 0.413 $\mu\text{g/g}$ で、そのほか、眼残渣、眼球、眼房水に 0.061~0.131 $\mu\text{g/g}$ 認められた。

投与 96 時間後の残留放射能濃度は、肝臓に 0.795 $\mu\text{g/g}$ 、腸間膜脂肪に 0.610 $\mu\text{g/g}$ 、眼残渣に 0.097 $\mu\text{g/g}$ 、眼球に 0.084 $\mu\text{g/g}$ 及び眼房水に 0.068 $\mu\text{g/g}$ 認められた。(参照 4、14)

③ 代謝

ビーグル犬 (一群雄 3 匹) に $[\text{pha-}^{14}\text{C}]$ ファモキサドン を 15 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

赤血球及び血漿には未変化のファモキサドン、B、C 及び K が認められた。肝臓には未変化のファモキサドン、B 及び数種の未同定代謝物が認められた。脂肪組織には未変化のファモキサドン及び B が認められた。

尿中には極性の高い成分が認められたが、既知代謝物と一致する代謝物はなく、抱合体も認められなかった。

糞中には未変化のファモキサドン、B、C、D、E 及び K が認められ、初期には

主に未変化のファモキサドンが、後期には代謝物が認められた。

血漿中の未変化のファモキサドン、並びに代謝物 B、C 及び K に体内循環が認められ、二項的吸収プロファイルが認められた。これらの 4 成分の放射能は血漿中放射能の 30%以下であった。

イヌにおけるファモキサドンの主要代謝経路はラット同様に未変化のファモキサドンの環の水酸化であり、B 及び E が生成されたと考えられた。(参照 4、14)

④ 排泄

ビーグル犬（一群雄 3 匹）に[pha-¹⁴C]ファモキサドンを 15 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。1 匹の血中データに変動が認められたので解析は 2 匹のデータで実施された。

投与後 96 時間の排泄放射能量は 75.9%TAR であった。排泄放射能の大部分は糞中から排泄され、糞中からは 71.0%TAR が、尿中からは 4.27%TAR が排泄された。(参照 4、14)

(3) ヤギ

泌乳ヤギ（雌計 3 頭：2 頭/標識体投与群及び雌 1 頭/対照群）に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを 10 mg/kg 飼料で 7 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

乳汁、尿及び糞は投与期間中を通して採取され、動物は最終投与後 23±1 時間以内にと殺され、組織が採取された。

投与された放射能の大部分（80%TAR 超）は糞中に排泄された。乳汁中の残留放射能は投与開始 6～7 日後に定常状態となり、平均 0.018 µg/g であった。乳汁及び組織中の主要な残留放射能は未変化のファモキサドンで、投与開始 3～7 日までの乳汁中に 0.005～0.007 µg/g であった。乳汁中には 0.01 µg/g を超える単独の代謝物はみられなかった。

代謝物では、肝臓で B が 0.005 未満～0.005 µg/g、G が 0.005～0.006 µg/g、糞中に E が 0.06～0.16 µg/g、B が 0.21～0.29 µg/g 認められた。肝の非抽出部分の残留放射能濃度は 0.05 µg/g であった。

主要な代謝経路はフェノキシフェニル環又はフェニルアミノ環の水酸化であり、続いてヒドラジン結合の開裂が生じると考えられた。(参照 11)

(4) ニワトリ

産卵鶏（品種不明：一群 5 羽）に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを 10 mg/kg 飼料で 7 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、と殺時に肝臓、皮膚、脂肪及び筋肉が採取された。

残留放射能の主要な排泄経路は排泄物（88%TAR 超）であった。排泄物中の主要成分は未変化のファモキサドンで 17.8%TRR を占めており、そのほかに 15 種類の

代謝物が認められた。V(極性物質、15.4%TRR)を除き、他の全ての代謝物は5%TRR未満であった。異性体に対する選択性は明らかにならなかった。肝臓には未変化のファモキサドンは認められず、肝臓及び卵黄中の主要代謝物 B は肝臓で 0.019～0.079 µg/g、卵黄で 0.015～0.016 µg/g 認められ、ほかに肝臓では E が 0.005～0.05 µg/g 認められた。(参照 11)

2. 植物体内運命試験

(1) ばれいしょ

温室でポット栽培されたばれいしょ(品種: Superior)に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを 300 g ai/ha の用量で、ばれいしょの茎葉に開花・塊茎形成期、第 1 回目散布 30 日後及び収穫 14 日前の 3 回散布し、1 回目散布直後(試験 0 日目)、2 回目散布直前(試験 30 日目)、3 回目散布直前(試験 37 日目)及び収穫時(最終散布 14 日後、試験 51 日目)に茎葉及び塊茎を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 6 に示されている。

[pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区においては茎葉表面に代謝物 C 及び F、茎葉組織中に F が認められたが、[pha-¹⁴C]ファモキサドン処理区においては同定された代謝物は認められなかった。

成熟塊茎中の残留放射能濃度は 0.005～0.006 mg/kg であり、放射能は塊茎にはほとんど移行しないと考えられた。

ばれいしょにおける主要代謝経路は加水分解であると考えられた。(参照 4、14)

表 6 各試料中の残留放射能濃度

標識体	処理後 日数* (日)	試料	ファモキサ ドン		代謝物 C		代謝物 F		抽出性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[pop- ¹⁴ C] ファモキ サドン	0	茎葉 表面	16.4	96.1	/	/	/	/	/	/	/	/
		茎葉 組織 内	/	/	/	/	/	/	0.67	3.9	/	/
	37	茎葉 表面	5.58	63.9	0.19	2.2	0.43	4.9	/	/	/	/
		茎葉 組織 内	0.84	9.6	/	/	0.04	0.43	0.97	11.1	0.46	5.28
	51	茎葉 表面	3.12	43.7	0.09	1.2	0.23	3.2	/	/	/	/
		茎葉	1.59	22.2	/	/	0.10	1.4	1.91	26.8	1.5	21.0

		組織内											
[pha- ¹⁴ C] ファモキサドン	0	茎葉表面	23.1	97.3									
		茎葉組織内							0.63	2.7			
	37	茎葉表面	6.99	71.9									
		茎葉組織内	0.47	4.8					0.58	6.0	0.45	4.6	
	51	茎葉表面	6.09	68.0									
		茎葉組織内	1.58	17.7					1.75	19.5	0.81	9.1	

／：未実施あるいは確認せず。

*：1回目散布直後（試験0日目：処理後2時間以内）、3回目散布直前（試験37日目）及び収穫時（最終散布14日後、試験51日目）

（2）ぶどう

温室内で容器栽培されたぶどう（品種：Seyval Blanc）に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを 300 g ai/ha の用量で2回散布し、1回目散布2時間以内（0日目）、2回目散布後2時間以内（試験7日目）、1回目散布14日後（試験14日目）及び1回目散布21日後（試験21日目）に葉及び果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表7に示されている。

ぶどうの葉及び果実の残留放射能の大部分は表面に残留していた。ぶどうの果実の残留放射能は葉に比べ低く 0.17～0.89 mg/kg で、果実組織中の最大残留量は試験14日及び21日目の 0.04 mg/kg であった。

[pha-¹⁴C]ファモキサドン及び[pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区における葉及び果実の主要成分は未変化のファモキサドンであった。[pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区では少量の代謝物 F が認められた。[pha-¹⁴C]ファモキサドン処理区では、1%TRR 以上となる代謝物は認められなかった。

ぶどうの主要代謝経路はファモキサドンの開裂であったが、この経路による代謝物 F は 2%TRR 以下であった。

試験21日目の葉試料から回収されたファモキサドンの鏡像異性体比は 0.9～1.0 であり、僅かな立体選択性が認められた。（参照4、14）

表 7 各試料中の残留放射能濃度

標識体	処理後 日数* (日)	試料		ファモキサドン		代謝物 F		抽出性		抽出残渣	
				mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[pop- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	葉	表面	35.6	97.1	0.01	<0.1	/	/	/	/
			組織	0.66	1.8	/	/	0.71	1.9	0.04	0.1
		果実	表面	0.36	95.7	<0.01	<0.1	/	/	/	/
			組織	<0.01	<0.1	/	/	0.01	2.8	<0.01	0.3
	14	葉	表面	60.63	87.3	0.84	1.4	/	/	/	/
			組織	6.63	9.5	/	/	6.75	9.7	0.58	0.9
		果実	表面	0.14	79.0	<0.01	<0.1	/	/	/	/
			組織	<0.01	<0.1	/	/	0.03	18.7	<0.01	2.3
	21	葉	表面	65.7	94.5	0.34	0.5	/	/	/	/
			組織	2.84	4.1	/	/	3.02	4.3	0.50	0.7
		果実	表面	0.30	87.4	<0.01	<0.1	/	/	/	/
			組織	0.03	7.7	/	/	0.04	11.2	<0.01	1.3
[pha- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	葉	表面	25.9	97.0	<0.01	/	/	/	/	/
			組織	0.70	2.6	/	/	0.75	2.8	0.06	0.2
		果実	表面	0.16	94.1	<0.01	/	/	/	/	/
			組織	<0.01	2.1	/	/	<0.01	2.0	<0.01	<0.3
	14	葉	表面	46.2	87.8	<0.01	/	/	/	/	/
			組織	5.65	10.7	/	/	5.78	11.0	0.65	1.3
		果実	表面	0.34	91.2	<0.01	/	/	/	/	/
			組織	<0.01	7.1	/	/	0.03	7.0	<0.01	1.0
	21	葉	表面	39.2	93.2	<0.01	/	/	/	/	/
			組織	2.47	5.9	/	/	2.59	6.2	0.27	0.7
		果実	表面	0.23	92.7	<0.01	/	/	/	/	/
			組織	0.01	6.7	/	/	0.02	1.4	<0.01	1.1

/ : 未実施あるいは確認せず。

* : 1 回目散布直後 (試験 0 日目 : 処理後 2 時間以内)、1 回目処理 14 日後 (試験 14 日目) 及び 1 回目処理 21 日後 (試験 21 日目)

(3) トマト

試験農場で栽培されたトマト (品種 : Heinz1370) に [pha-¹⁴C] ファモキサドン又は [pop-¹⁴C] ファモキサドンを 630 g ai/ha の用量で植物の上部から 2 回散布し、1 回目散布液の乾燥直後 (試験 0 日)、2 回目の散布前 (試験 14 日目) 及び 2 回目の散布の 3 日後 (1 回目散布の 17 日後) に果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

トマト残留放射能の大部分は未変化のファモキサドンであり、代謝物は認められなかった。(参照 4、14)

表 8 果実中の残留放射能濃度

標識体	処理後日数 (日) *	ファモキサドン		抽出性		抽出残渣	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[pop- ¹⁴ C]ファモキサドン	0	0.18	87.1	0.19	92.9	0.01	7.14
	14	0.08	86.3	0.08	94.9	0.01	5.00
	17	0.07	74.9	0.09	92.0	0.01	8.00
[pha- ¹⁴ C]ファモキサドン	0	0.16	91.4	0.16	92.6	0.01	7.4
	14	0.07	84.9	0.08	94.1	0.01	6.0
	17	0.05	75.4	0.06	89.5	0.01	10.5

* : 1 回目散布直後 (試験 0 日 : 散布液乾燥直後)、2 回目の散布前 (試験 14 日目) 及び 2 回目の散布の 3 日後 (試験 17 日目)

(4) 小麦

ポットに播種し、13 日間温室で栽培後、試験農場で栽培された春小麦 (品種 : Butte 86) に [pha-¹⁴C]ファモキサドン又は [pop-¹⁴C]ファモキサドンを 200 g ai/ha の用量で植物の上部から 3 回散布し、1 回目散布直後 (試験 0 日)、2 回目の散布前後 (試験 14 日目)、3 回目の散布前後 (試験 22 日目)、試験 29、35、53 日目及び最終収穫時 (試験 72 日目) に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

代表的な試料中の残留放射能分布は表 9 に示されている。

収穫時試料において残留放射能の大部分はわらに分布し、3.81~3.91 mg/kg であった。子実の残留放射能は 0.11~0.15 mg/kg であった。

収穫時の子実における主要成分は未変化のファモキサドンで、[pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区で 3.8%TRR (0.01 mg/kg 未満) で、[pha-¹⁴C]ファモキサドン処理区で 14.2%TRR (0.02 mg/kg) であった。子実の代謝物として B が認められたが定量限界未満 (0.01 mg/kg 未満) であった。

小麦における推定代謝経路は、加水分解によるモノヒドロキシル体[B]及びジヒドロキシル体[E]の生成であると考えられた。また、アミノフェニル基が分離し[P]が生成し、オキサゾリジンジオンが開裂し[K]を生じ、主に水酸化及び抱合により代謝されると考えられた。(参照 4、14)

表 9 各試料中の残留放射能分布

標識体	処理後日数 (日)	試料	総残留放射能	抽出性		非抽出残渣
			mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
[pop- ¹⁴ C]ファモキサドン	0	茎葉	1.57	1.57	99.9	0
	29	茎葉	2.86	2.86	100	13.8
	72	わら	3.81	3.81	99.9	39.3
		子実	0.11	0.11	100	37.5

[pha- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	茎葉	3.39	3.39	100	0.8
	29	茎葉	1.82	1.82	99.9	24.0
	72	わら	3.91	3.91	100	21.9
		子実	0.15	0.15	100	45.9

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土（ドイツ）に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを 0.3 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下で約 20℃の暗条件で最長 174 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。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 10 に示されている。

抽出性放射能は急速に減少し、試験 174 日後には[pha-¹⁴C]ファモキサドン及び [pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区において 13～14%TAR であった。非抽出性残留放射能は約 50%で一定となった。¹⁴CO₂ の生成率は [pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区で約 38%TAR、[pha-¹⁴C]ファモキサドン処理区で約 15%TAR であった。

滅菌土壌におけるファモキサドンの分解は遅く、処理 90 日後で 78.6～79.4%TRR であり、¹⁴CO₂ 及び揮発性物質は検出されなかった。

ファモキサドンの分解生成物は少量で、10%TAR を超える分解物は認められなかった。主要分解物は B であり、最大 7.6%TAR(0.02 mg/kg)であった。そのほかに、M、N 及び O の生成が認められたが、いずれも 5.0%TAR 以下であった。滅菌土壌においては[pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区において M のみが認められた。

処理 29 日後の土壌の腐植質中における放射能はフルボ酸に 13.0～17.2%TAR、フミン酸に 8.4～8.9%TAR 及びフミンに 17.1～22.0%TAR 認められた。

処理 4 日後の土壌から単離したファモキサドンの鏡像異性体比から、僅かにファモキサドンの立体異性体選択性が認められた。

ファモキサドンの好氣的土壌における推定半減期は 6 日と推定された。

好氣的土壌中におけるファモキサドンの主要分解経路は、未変化のファモキサドンの水酸化、加水分解及びフェニルアミノ環のニトロ化であると考えられた。（参照 4、14）

表 10 好氣的土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	処理後日数 (日)	ファモキサ ドン	B	M	N
[pop- ¹⁴ C]ファモキ サドン	0	98.2	0.3	ND	ND
	90	11.7	0.8	0.8	0.9
	174	7.5	0.3	0.5	1.7
[pha- ¹⁴ C]ファモキ サドン	0	99.5	ND	ND	0.5
	90	9.8	0.7	0.4	1.3
	174	8.3	ND	1.1	1.5

ND：検出限界以下

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [淡色黒ボク・埴壌土 (北海道)、灰色台地・砂質埴壌土 (愛知)、灰色低地・軽埴土 (高知) 及び表層多腐食質黒ボク・シルト質埴壌土 (熊本)] にファモキサドンを添加して土壌吸着試験が実施された。

また、3 種の海外土壌 [砂壌土 (ドイツ)、砂質埴壌土 (米国) 及び砂土 (ドイツ)] に[pop-¹⁴C]ファモキサドンを添加して土壌吸着試験が実施された。

国内土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 6.64~109 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 501~1,030 であった。また、海外土壌における K_{ads} は 4.5~25 であり、 K_{oc} は 552~1,090 であった。(参照 4、14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (グリシン緩衝液) の各緩衝液に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを 0.025 mg/L となるように添加した後、25±2℃、暗条件下で pH 5 では処理 30 日後まで、pH 7 では処理 5 日後まで、pH 9 では処理 5 時間後までインキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液における分解物は表 11 に示されている。

加水分解試験における推定半減期は pH 5、pH 7 及び pH 9 で 41 日、2 日及び 1.55 時間 (0.065 日) であった。(参照 4、14)

表 11 滅菌緩衝液中の分解物 (%TAR)

pH	標識体	処理後 日/時間*	ファモキ サドン	C	F	M	T	極性 物質	R
5	[pop- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	99.2	0.0	0.2	0.0			
		16	71.4	4.0	1.8	15.5			
		30	55.7	50	2.9	30.5			
	[pha- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	99.7	0.3			0.5	1.0	
		16	66.5	50			4.5	8.0	
		30	52.3	7.2			10.9	14.0	
7	[pop- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	99.4	0.0	0.6	0.0			
		2.0	53.0	11.2	11.9	28.8			
		5.0	18.0	14.1	11.7	51.7			
	[pha- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	95.2	1.4			0.3	1.3	
		2.0	50.0	8.6			6.9	12.8	
		5.0	26.6	12.9			2.6	16.4	
9	[pop- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	77.7	5.8	0.0	2.3			10.1
		2.25	26.1	17.6	0.0	9.7			34.6
		4.0	13.1	18.7	0.0	15.6			37.4

	[pha- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	79.7	5.2			0.0	1.7	11.0
		2.25	26.4	24.4			2.7	8.0	30.9
		4.0	16.4	16.0			4.5	15.0	39.3

／：検出せず。

*：pH5 及び pH7 の単位は日で、pH9 の単位は時間。

(2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (pH 5) 及び自然水 (米国、pH7.75) に[pha-¹⁴C]ファモキサドン又は[pop-¹⁴C]ファモキサドンを 0.025 mg/L で添加した後、25±2℃でキセノンランプ光 (光強度：27 W/m²、波長範囲：300～380 nm) を照射し、滅菌緩衝液は[pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区では 6 日後まで、[pha-¹⁴C]ファモキサドン処理区では 7 日後まで、暗所対照区は 1 か月後まで、また自然水における[pop-¹⁴C]ファモキサドン処理区の光照射区で 0.74 日(約 18 時間)後まで、暗所対照区で 1 日後まで試料を採取して水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液中の分解物は表 12 に、自然水中の分解物は表 13 に示されている。

[pha-¹⁴C]ファモキサドン処理区の 7 日後に ¹⁴CO₂ が 13% TAR 認められた。

非滅菌自然水における光照射区の推定半減期は 3.9 時間で、東京春の太陽光換算値は 13.5 時間であった。滅菌緩衝液における光照射区の推定半減期は 4.6 日で、東京春の太陽光換算値は 15.9 日であった。滅菌緩衝液及び自然水の暗所対照区の推定半減期はそれぞれ 41 日及び 50 時間であった。

主要代謝経路はオキサゾリジンジオン環の開裂による F、M 及び C の生成であると考えられた。(参照 4、14)

表 12 滅菌緩衝液中の分解物 (%TAR)

照射区	標識体	処理後 日数 (日)	ファモ キサド ン	C/P*	C	F	M	T	極性 物質
光照射 区	[pop- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	98.8	0.5		0.4	0.0		
		3	27.0	9.5		23.1	16.6		
		6	11.7	11.0		39.3	21.7		
	[pha- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	99.4		0.0			0.0	0.6
		3	31.6		1.7			6.1	33.9
		7	0.7		0.0			7.2	54.9
暗所 対照区	[pop- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	99.2	0.0		0.2	0.0		
		16	71.4	4.0		1.8	15.5		
		30	55.7	5.0		2.9	30.5		
	[pha- ¹⁴ C] ファモキサ ドン	0	99.7		0.3			0.5	1.0
		16	66.5		5.0			4.5	8.0
		30	52.3		7.2			10.9	14.0

／：検出せず。

*：HPLC 法で分離しなかった。

表 13 自然水中の分解物 (%TAR)

照射区	処理後日数 (日)	ファモキサドン	C/P*	F/R*	M
光照射区	0	90.4	3.2	4.6	1.4
	0.5	16.9	7.5	17.0	58.3
	0.74	3.4	7.0	13.6	69.9
暗所対照区	0	83.5	3.9	10.2	1.2
	0.5	12.2	23.2	29.6	43.1
	1	3.4	20.1	17.5	68.1

* : HPLC 法で分離しなかった。

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壤土（高知）を用いて、ファモキサドン及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 4、14）

表 14 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日） ¹⁾	
				ファモキサドン	ファモキサドン +B
容器内試験	畑地水分状態	2 mg/kg	火山灰・軽埴土	約 8.7	約 8.8
			沖積・埴壤土	約 3.3	約 3.4
圃場試験	畑地	675 g* ai/ha	火山灰・軽埴土	約 2.8	約 2.9
			沖積・埴壤土	約 18.7	約 19.4

* : 22.5%ドライ・フロアブル剤使用。

1) 半減期は、First-Order Multi-Compartment あるいは Double First-Order in Parallel モデルを用いて算出した。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、ばれいしょ、メロン等を用いてファモキサドンを分析対象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。ファモキサドンの最大残留値は、可食部では散布 1 日後に収穫されたミニトマトの 1.39 mg/kg であった。

海外において、小麦、レタス等を用いてファモキサドンを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。ファモキサドンの最大残留値は、散布 8 日後に採取されたホップの 46.9 mg/kg であった。

(参照 4、5、7、11、14)

(2) 畜産物残留試験

泌乳牛（品種：ホルスタイン、一群雌 3 頭）にファモキサドンを 9.0、27 及び 90 ppm（それぞれ 120～205、374～569 及び 1,450～2,070 mg/週相当量）を 28 日間経口投与し、ファモキサドンを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

乳汁及び各主要組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

各乳牛は 29 日目にと殺され、最高用量投与群の 2 頭は 28 日間の投与後 42 及び 48 日後にと殺された。ファモキサドンは全ての用量の乳汁及び全ての組織に認められ、肝臓及び脂肪組織に多く分布した。（参照 11）

表 15 乳汁及び組織中の残留濃度 (µg/g)

試料	採取日	投与量 (ppm)		
		9.0	27	90
乳汁	14	0.12	0.41	1.4
	28	0.14	0.36	1.5
肝臓	29	0.69	2.0	6.3
	48	/	/	0.04
腎臓	29	0.15	0.59	1.5
	48	/	/	0.02
筋肉	29	0.07	0.24	1.0
	48	/	/	0.01
脂肪組織	29	1.0	4.1	17
	48	/	/	0.19

/：試料なし

(3) 魚介類における最大推定残留値

ファモキサドンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産 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。

ファモキサドンの水産 PEC は 0.01 µg/L、BCF は 3,363（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.168 mg/kg であった。（参照 8）

7. 一般薬理試験

ファモキサドンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 4、14）

表 16 一般薬理試験

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
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、500、1,500、 5,000 (経口)	—	500	500 mg/kg 体重及び 1,500 mg/kg 体重 投与群で軽度の 軟便 5,000 mg/kg 体重 投与群では影響なし
	睡眠時間	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	体温に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	血圧及び心拍数に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能に及ぼす影響	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作に及ぼす影響	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液系	血液凝固に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

*：溶媒は全てコーン油：アセトン=85：15 の混合物を用いた。

—：最大無作用量又は最小作用量は設定できず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ファモキサドン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。
(参照 4、14)

表 17 急性毒性試験概要

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	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与部位に軽微から軽度の 発赤が認められたが、投与 6 日後に消失。 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		雌雄：鼻及び眼の分泌物、下 痢、尿による会陰部の汚れ、 円背位 死亡例なし
		>5,280	>5,280	

*：経口投与試験の溶媒はアセトン/コーンオイル溶液を用いた。

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（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。

投与開始後 15 日までの観察において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

FOB では、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で試験 1 日目にホームケージ及びオープンフィールド内で眼瞼閉鎖が有意に増加し、この変化は体重増加量の減少に伴う全身倦怠に起因したものと考えられた。

本試験において、雄では 2,000 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制が、摂餌量低下及び眼瞼閉鎖が認められ、雌では検体投与の影響が認められなかったもので、無毒性量は、雄で 1,000 mg/kg 体重で、雌で本試験の最高用量の 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 4、14）

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及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。また、皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法にお

いて皮膚感作性は陰性であった。(参照 4、14)

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 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、800 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。使用した動物のうち、投与開始 2 週間後に各投与群の雌雄各 5 匹を用いて BrdU 標識率による肝臓の細胞増殖活性及び各投与群の雌雄各 5 匹を用いて肝臓の総 P-450 活性及びβ-酸化活性が測定された。

表 18 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	200 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.34	13.0	52.1	106
	雌	4.24	16.6	65.7	130

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

β-酸化活性は、800 及び 1,600 ppm 投与群の雌雄及び 200 ppm 投与群の雌で有意な上昇が認められた。本試験において 200 ppm 投与群の雄で、RBC 及び Hb 減少が認められ、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 3.34 mg/kg 体重/日、雌: 4.24 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、14)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・ WBC、Neu 及び Lym 増加 ・ 尿中 Urob 増加 ・ 肝絶対重量低下 ・ 脾絶対及び比重量²増加 ・ 皮膚脱毛 ・ 肝胆汁色素増加	・ 肝胆汁色素増加
800 ppm 以上	・ 体重増加抑制[§] ・ 体重総増加量減少 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ Ht 減少 ・ MCV、MCH 及び網状赤血球増加 ・ ALP、ALT、AST 及び SDH 増加 ・ Bil. 増加 ・ Glu 減少 ・ 肝限局性変性、胆管過形成、小葉中心性肝細胞肥大、細胞分裂像増加及び単細胞壊死	・ 食餌効率低下 ・ MCH 及び網状赤血球増加 ・ SDH 増加 ・ T.Chol、Bil 増加 ・ Glu 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、細胞分裂像増加及び単細胞壊死 ・ 脾うつ血、髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

	・脾うつ血、髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着 ・骨髓過形成 ・肝 BrdU 標識率増加	・骨髓過形成 ・肝 BrdU 標識率増加
200 ppm 以上	・RBC 及び Hb 減少	・体重増加抑制[§]、体重総増加量減少 ・摂餌量低下 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCV 増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：雄の 800 ppm、雌の 200 ppm 投与群では、統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、35、350、3,500 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。使用した動物のうち、投与開始 2 週間後に各投与群の雌雄各 5 匹を用いて BrdU 標識率による肝臓の細胞増殖活性及び各投与群の雌雄各 5 匹を用いて肝臓の総 P-450 活性及びβ-酸化活性が測定された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		35 ppm	350 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.89	62.4	534	1,150
	雌	8.21	79.7	757	1,550

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

β-酸化活性は 3,500 ppm 投与群以上の雌雄で有意な上昇が認められ、肝総 P-450 量は 3,500 ppm 投与群以上の雄及び 350 ppm 投与群以上の雌で有意な増加が認められた。

本試験において、3,500 ppm 投与群以上の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、350 ppm 投与群以上の雌で肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雄で 350 ppm（62.4 mg/kg 体重/日）、雌で 35 ppm（8.21 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、14）

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・RBC 減少 ・WBC 及び Lym 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝び慢性脂肪変性 ・赤脾髄増大[§]	・RBC 減少 ・WBC、Neu 及び Lym 増加 ・肝び慢性脂肪変性[§] ・肝 BrdU 標識率増加傾向
3,500 ppm 以上	・網状赤血球数、Hb、MCV[§]、MCH 及び MCHC 増加 ・ハインツ小体	・網状赤血球数、Hb、MCV、MCH 及び MCHC 増加 ・ハインツ小体

	・肝絶対及び比重量増加 ・胆汁色素沈着増加[§]、単細胞壊死[§] ・肝び慢性脂肪変性^{§§} ・脾ヘモジデリン沈着増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着増加^{§§}、単細胞壊死^{§§} ・脾ヘモジデリン沈着増加 ・赤脾髄増大^{§§} ・肝 BrdU 標識率増加(3500 ppm のみ)
350 ppm 以上	350 ppm 以下	・肝絶対及び比重量増加
35 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

§§：3,500 ppm では統計的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(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、40、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。1,000 ppm 投与群で筋緊張性の攣縮の発現が認められたため、投与開始 6 週目 (37 日目) から飼料中検体濃度を 600 ppm に下げて投与した (以下 1,000/600 ppm と記載)。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	300 ppm	1,000/600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	10.0	23.8/21.2
	雌	1.4	10.1	23.3/20.1

1,000 ppm 投与 36 日後において、雌雄の血中カリウム濃度が有意に増加し、雌では投与量を 600 ppm に変更後も血中カリウム濃度が有意に増加しており、筋緊張性攣縮及び雌の一例で認められた痙攣及び運動失調は、血清カリウムの上昇 (高カリウム症) による二次的な影響である可能性が示唆された。

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 300 ppm 投与群以上の雄及び 40 ppm 投与群以上の雌で水晶体の病変が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (1.3 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm 未満 (1.4 mg/kg 体重/日未満) と考えられた。(参照 4、14)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/600 ppm	・軟便 ・筋緊張性攣縮 ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・MCV、MCH、網状赤血球数及び PLT[§]増加	・軟便 ・筋緊張性攣縮 ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・MCHC 減少 ・網状赤血球数、MCV 及び PLT 増加

	・血中カリウム増加 ・水晶体線維破壊及び腫大[§] ・骨髓マクロファージ色素沈着増加	・血中カリウム増加 ・水晶体線維破壊及び腫大[§]
300 ppm 以上	・白内障[§]（眼科学的検査） ・ハインツ小体（1 匹）^{§ §} ・水晶体腫脹[§] ・モルガニー球[§] ・後縫合線維不規則性[§]	・Ht 減少 ・白内障[§]（眼科学的検査） ・ハインツ小体（2 匹）^{§ §} ・後縫合線維不規則性[§]
40 ppm 以上	40 ppm、毒性所見なし	・眼球水晶体線維腫脹^{§ #} ・水晶体腫脹[§]及びモルガニー球^{§ #} ・RBC、Hb 減少

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

§ §：300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

#：雌の 40 ppm 投与群における白内障に関連する水晶体変化は 1 例であるが、毒性と判断した。

（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 12 匹）を用いた混餌（0、50、200 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 24 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 24 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		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	11.7	46.9
	雌	3.7	14.4	59.3

800 ppm 投与群の雌雄で有意な体重増加抑制並びに摂餌量及び食餌効率の有意な低下が認められた。

FOB 及び自発運動量検査では、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において 800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：11.7 mg/kg 体重/日、雌：14.4 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 4、14）

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、10、20、40、300 ppm 及び 300 ppm 回復群、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。300 ppm 投与による回復群は 300 ppm 投与群飼料で 13 週間投与した後、39 週間基礎飼料のみを与えた。