

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

農薬抄録

ファモキサドン

殺菌剤

平成10年 8月18日
平成11年 3月25日 改訂
平成11年11月25日 改訂
平成12年 9月22日 改訂
平成13年 9月14日 改訂
平成13年12月20日 改訂
平成22年 8月10日 改訂
平成25年 1月17日 改訂
平成26年11月28日 改訂

デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社

連絡先： デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社

担当部課： 農業製品事業部 研究・開発本部 登録・安全部

担当者名：

電話番号：

目 次

	[頁]
I. 開発の経緯	I-1
II. 物理的・化学的性状	II-1
III. 生物活性	III-1
IV. 適用及び使用上の注意	IV-1
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	V-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII-1
VIII. 毒性	
毒性試験一覧表	VIII-1
1) 原体	
1. 急性毒性	VIII-7
2. 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-12
3. 皮膚感作性	VIII-14
4. 急性神経毒性	VIII-17
5. 90日間反復経口投与毒性	VIII-23
6. 反復経口投与神経毒性	VIII-50
7. 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	VIII-55
8. 繁殖毒性及び催奇形性	VIII-165
9. 変異原性	VIII-185
10. 生体機能影響	VIII-205
11. その他	VIII-210
2) 製剤	
1. 急性毒性	VIII-222
2. 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-225
3. 皮膚感作性	VIII-229
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	
代謝分解試験一覧表	IX-1
代謝分解物一覧表	IX-5
1. 動物体内運命	IX-8
2. 植物体内運命	IX-37
3. 土壌中運命	IX-50
4. 水中運命	IX-57
5. 土壌吸着性	IX-65
6. その他	IX-69
代謝分解のまとめ	IX-80

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

代謝分解経路図	IX-83
代謝分解の概要	IX-84

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

I. 開発の経緯

1. ファモキサドン発見の経緯

ファモキサドンは米国デュポン社とドイツ・ハンブルグ大学との共同研究によって発見され、デュポン社により開発されたオキサゾリジンジオン系の化合物（デュポン社試験番号：DPX-JE874、商品名：ファモキセート）である。

にチオオキサゾリジノン系化合物の本格的な研究開発が始まり、にチオオキサゾリジノン系化合物を発展させた化合物としてオキサゾリジンジオン系化合物が発見された。チオオキサゾリジノン系化合物に比べて低毒性で抗菌活性が高かったことから、数多くのオキサゾリジンジオン系化合物が合成された。

に圃場試験を実施し、その中からファモキサドンが選抜された。
に商品化に向けた本格的な開発に着手し、現在に至っている。

2. 日本におけるファモキサドン開発の経緯

わが国においては予備的な社内検討をおこなった後、から(社)日本植物防疫協会を通じ全国各地の公的試験機関において、シモキサニルとの混合剤として薬効薬害試験を実施してきた。2 ヶ年にわたる委託試験の結果、ばれいしょ及びトマト、きゅうり、ぶどうのべと病や疫病に対して実用性があることが確認された。

に登録申請が行われ、2000年（平成12年）4月に登録が認められた。

新規登録以降、大豆、はくさい、レタス、なす、ミニトマト、すいか、メロン、たまねぎ及びらっきょうの作物や病害、使用方法（無人ヘリコプターによる散布）等の拡大を行ってきた。

3. 海外におけるファモキサドン開発の経緯

本剤はべと病、疫病に対して卓効を示し、またセプトリア属菌及びアルタナリア属菌に対しても比較的高い活性を示す。しかし、それ以外の各種病害への活性は低いかまたは全く認められない。また、予防的効果のみで治療的効果は期待できないため、抗菌範囲のより広い薬剤、または治療的効果が期待できる薬剤と混合して開発を進めてきた。

海外においては、1997年（平成9年）11月にコロンビアでシモキサニルとの混合剤が登録されたのを皮切りに、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、オーストリア、ギリシャ、英国、アイルランド、ポーランド、ハンガリー、米国、メキシコ、ブラジル、南アフリカ、中国、韓国、マレーシア、アラブ首長国連邦など多くの国で登録が認められている。

また、国際的には2003年（平成15年）にJMPRによる評価が行われ、Codex MRLが設定されている。

【国内・海外の評価状況】

(1) 国内の評価状況

1999年（平成11年）12月に開催された厚生省残留農薬安全性評価委員会において、毒性試験成績が審議された結果、ヒトの1日当たり最大許容摂取量（ADI）が0.012 mg/kg 体重/日（注）と定められた。

（注）無毒性量： 1.2mg/kg 体重/日（イヌを用いた1年反復経口投与毒性試験）
安全係数： 100

2003年（平成15年）6月に開催された厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会・残留農薬部会合同部会及び同年10月の同分科会において本剤の残留基準設定が審議された結果、残留農薬安全性評価委員会と同様のADIが定められ、また、9農作物に対して残留基準が設定された。

また、2003年（平成15年）9月に開催された食品安全委員会において、厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会・残留農薬部会合同部会により設定されたADI（0.012 mg/kg 体重/日）が妥当と考えるという決定が下された。

2013年（平成25年）4月に開催された食品安全委員会において、ポジティブリスト制度導入時に設定された基準値の見直し、インポートトレランスによる残留基準値の設定及び魚介類への基準値設定のために食品健康影響評価が行われ、以下のとおり一日摂取許容量（ADI）が設定された。

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
（無毒性量）	1.2 mg/kg 体重/日（イヌを用いた1年反復経口投与毒性試験）
（安全係数）	200

(2) 海外の評価状況

国際機関及び諸外国においても安全性の評価が行われ、以下の通りADIが定められている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

機関・国	評価年	ADI (mg/kg/日)	無毒性量		安全 係数	出典
			試験	mg/kg/日		
JMPR	2003	0.006	イヌ1年間 反復経口投与 (毒性-19)	1.2	200	Pesticide Residues in Food, Joint FAO/WHO meeting on Pesticide Residues
EU	2002	0.012	イヌ1年間 反復経口投与 (毒性-19)	1.2	100	Commission working document
米国	2003	0.0014	イヌ90日間 反復経口投与 (毒性-16)	<1.4	1000	Pesticide Fact Sheet
カナダ	2003	0.0014	イヌ90日間 反復経口投与 (毒性-16)	<1.4	1000	Regulatory note

国際機関及び諸外国における急性暴露評価を以下に記載する。

機関・国	評価年	ARfD (mg/kg/日)	無毒性量		安全 係数	出典
			試験	mg/kg/日		
JMPR	2003	0.6	赤血球量影響試験 (毒性-35:「雌ラットを 用いた赤血球量に及ぼす 影響の回復性試験」)	61.6	100	Pesticide Residues in Food, Joint FAO/WHO meeting on Pesticide Residues ¹
EU	2002	0.2	マウス14日間反復経口 投与毒性 (毒性-15:「マウスを用 いた飼料混入投与による 90日間反復経口投与毒性 試験」の用量設定試験)	16	100	Commission working document Review report ²
米国	2003	設定必要なし	□	□	□	Pesticide Fact Sheet ³
カナダ	2003	設定必要なし	□	□	□	Regulatory note ⁴

¹: Pesticide Residues in Food, Joint FAO/WHO meeting on Pesticide Residues

Toxicological evaluation

The Meeting established an acute reference dose (ARfD) of 0.6 mg/kg bw for famoxadone on the basis of a NOAEL of 61.6 mg/kg bw per day, the only dose tested, in a study of haematotoxicity in rats treated for 16 days and a safety factor of 100.

²: ARfD 設定の根拠等、詳細は記載されていない。

³: Pesticide Fact Sheet

Page 10. Aggregate Exposure and Risk Characterization

The currently proposed uses for famoxadone encompass only agricultural use sites. Therefore,

when addressing aggregate exposures, only the dietary pathways of food and drinking water were considered. No appropriate endpoint attributable to a single oral dose was identified in the available toxicology studies on famoxadone. Therefore, an acute aggregate risk assessment for famoxadone is not warranted!

⁴ : Regulatory note

Page 10. Toxicological endpoint for assessment of risk following acute dietary exposure—Acute Reference Dose (ARfD)

No toxicological endpoint attributable to a single oral dose was identified in the available toxicity studies on famoxadone that would be attributable to females (13–50 years) or to the general population (including infants and children)!

In an acute neurotoxicity study in rats, an increased incidence of palpebral (eyelid) closure was observed only in male rats and only on day 1 of dosing at the limit dose of 2000 mg/kg bw/day! This effect, although treatment-related, is not considered to be of sufficient toxicological concern to be the basis for establishment of an ARfD. No treatment-related effect was observed in female rats in this study at the limit dose of 2000 mg/kg bw/day!

In a developmental toxicity study in rabbits, 4 of 17 does aborted between the gestation days 19 and 23. Markedly decreased bw, bwg and food consumption were observed in these dams. Because all abortions occurred late in the study and only after the full treatment period ended, these abortions, although treatment-related, are considered to result most likely from multiple exposures to the test material, rather than to a single exposure and therefore are not appropriate endpoints for an ARfD!

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 有効成分の一般名： ファモキサドン (ISO名) famoxadone

2) 別名：商品名： ホライズン

試験名： DPX-JE874、JE874

3) 化学名：

IUPAC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

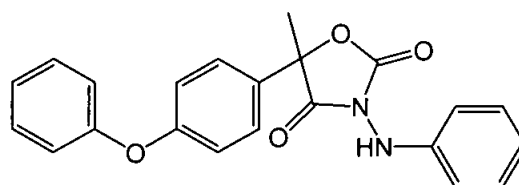
3-anilino-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

CAS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

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

4) 構造式：



5) 分子式： $C_{22}H_{18}N_2O_4$

6) 分子量： 374.4

7) CAS 番号： 131807-57-3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目		測定値(測定条件)		測定方法/試験機関(実施年)	
外観・臭気		白色固体(粉末) 特有の臭気	(常温常圧)	JIS Z 8723 官能法 ()	
密度		1.310 g/cm ³	(22°C)	OECD 109 ガスビクシメーター法 (GLP)	
融点		142.4~143.3°C		OECD 102 金属ブロック付 毛細管法 ()	
沸点		289.2°Cで分解のため測定不能		-	
蒸気圧		6.4×10 ⁻⁷ Pa	(20°C)	OECD 104 気体流動法 (GLP)	
溶解度	水	pH2 0.143 pH3 0.191 pH5 0.243 pH7 0.111 pH9 0.037 純水 0.052 (pH7.8~8.9)	mg/L(20°C) (注1) (注1)	OECD 105 ガム溶出法 (GLP)	
	有機溶媒	n-ヘキサン	0.0476	g/L(20°C)	OECD 105 フラスコ法 (GLP)
		1-オクタノール	1.78	g/L(20°C)	
		トルエン	13.3	g/L(20°C)	
		メタノール	10	g/L(20°C)	
		酢酸エチル	125	g/L(20°C)	
		アセトニトリル	125	g/L(20°C)	
		アセトン	274	g/L(20°C)	
		ジクロロメタン	239	g/L(20°C)	
解離定数(Pka)		測定不能		OECD 112 滴定法 分光光度法 電気伝導度法 (GLP)	
オクタノール/水分配係数 (logPow)		4.59 (pH3) 4.80 (pH5) 4.65 (pH7) 5.55 (pH9) ^(注1) (20°C)		OECD 107 フラスコ振とう法 (GLP)	

(注1) 高 pH では分解が起こるため参考値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

項 目		測 定 値(測定条件)	測定方法/試験機関
生物濃縮性 (ブルーギル)		BCF _{ss} : 3425 BCF _k : 3400 暴露終了 14 日後に残存放射能の 96%以上が消失した。	OECD 305E、 EPA N 165-4 ()
安 定 性	① 熱	約 250℃まで安定である。 289.2℃から分解が始まり、次に 492.1℃から分解が開始する。	OECD 113 熱分析法 (TG-DTA) ()
	② 加水分解性	t _{1/2} 41 日 (25℃、pH5) t _{1/2} 2 日 (25℃、pH7) t _{1/2} 1.55 時間(25℃、pH9)	OECD 111 EPA N 161-1 (GLP)
	③ 水中光分解性	緩衝液 (滅菌) t _{1/2} 1.91 日 (25℃、pH5) (夏への換算値 : 4.9 日) 波長 : 300~800 nm 光度 : 27.0 W/m ²	EPA N 161-2 EU SETAC (GLP)
		自然水 t _{1/2} 1.7 時間(25℃、pH7.75) (夏への換算値 : 3.9 時間) 波長 : 300~384 nm 光度 : 26.1 W/m ²	
スペクトル		図 1 ~ 5 に示す	1. 13C-NMR 以外 紫外-可視吸収スペクトル (分光光度法) 赤外線スペクトル 質量スペクトル ¹ H-NMR スペクトル ¹³ C-NMR スペクトル (GLP) 2. 13C-NMR ()
土壌吸着性		K _{F^{ads}} : 6.64~109.16 K _{F^{ads}OC} : 501.4~1025.6	OECD 106 ()
		K _{F^{ads}} : 4.5~25 K _{F^{ads}OC} : 552.2~1091.7	EPA N 163-1 OECD 106 EU 91/414EEC ()

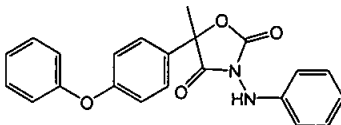
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (コード名)	化学名				規格値	通常値
有効成分	ファミキサト (JE874)	3-アミノ-5-メチル-5-(4-フェノキシ フェニル)-1,3-オキサゾリジノン-2,4-ジ オン	次頁 1	$C_{22}H_{18}N_2$ O_4	374.4		
原体混在物							
残存溶媒							
残存水分							
無機物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

<有効成分及び原体混在物の化学構造>

	名称	化学構造
1	ファモキサドン (JE874)	 <chem>Cc1nc2c(c1)oc3ccc(Oc4ccc(Oc5ccccc5)cc4)cc32</chem>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

4. 製剤の組成

22.5%ドライフロアブル (ホライズンドライフロアブル)

シモキサニル	30.0%
ファモキサドン	22.5%
界面活性剤等	47.5%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

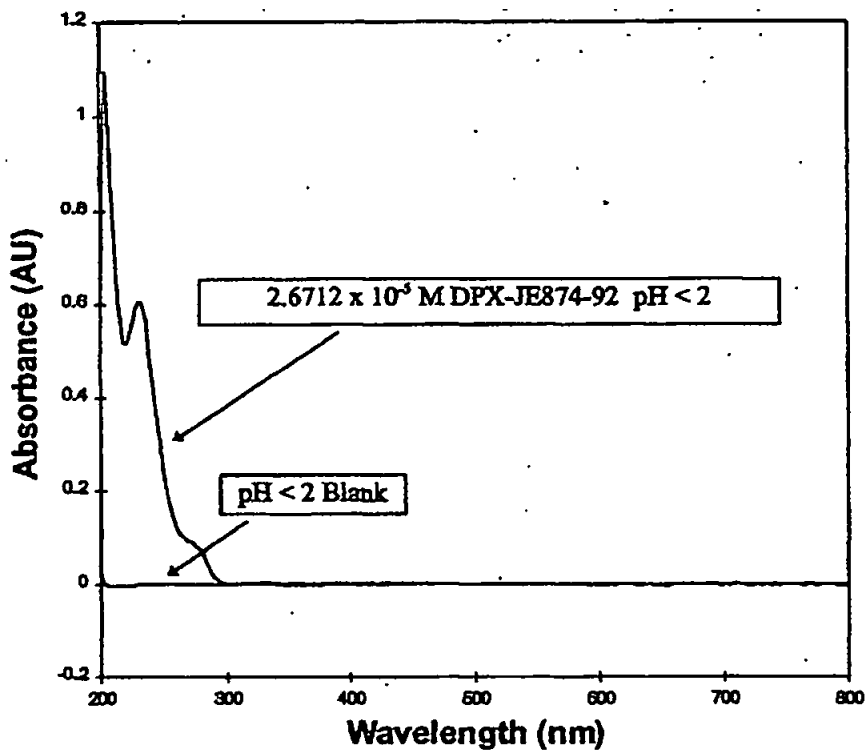


図 1-1 ファモキサドンの UV スペクトル (pH2 以下)

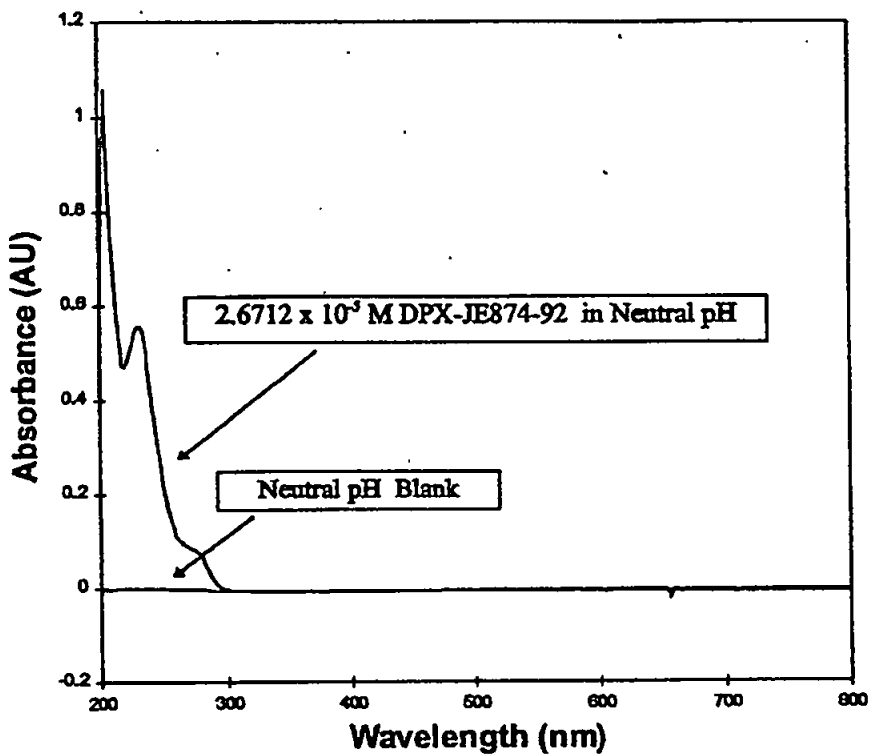


図 1-2 ファモキサドンの UV スペクトル (pH7)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

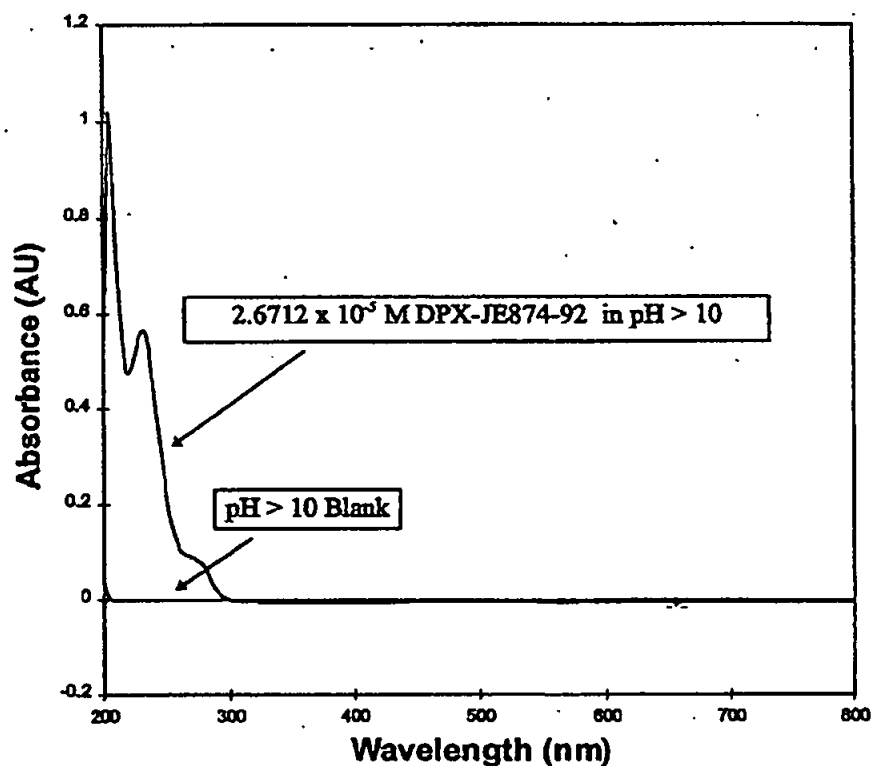


図 1-3 ファモキサドンの UV スペクトル (pH10 以上)

溶媒	モル吸光係数 (log ϵ)	極大吸収波長 (nm、平均)
酸性	4.3573	231
中性	4.3384	
塩基性	4.3429	

試験機関： (GLP)

試験年：

測定方法： OECD 101、OPPTS 830.7050

使用機器： ダイオードアレイ分光光度計 8452A (Hewlett-Packard 社製)

使用溶媒： 酸性 (pH2 以下) 水/塩酸

中性 (pH7) リン酸二水素カリウム/水酸化ナトリウム

塩基性 (pH10 以上) 水/2.16M 水酸化ナトリウム

測定範囲： 200~800nm

光路長： 1cm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

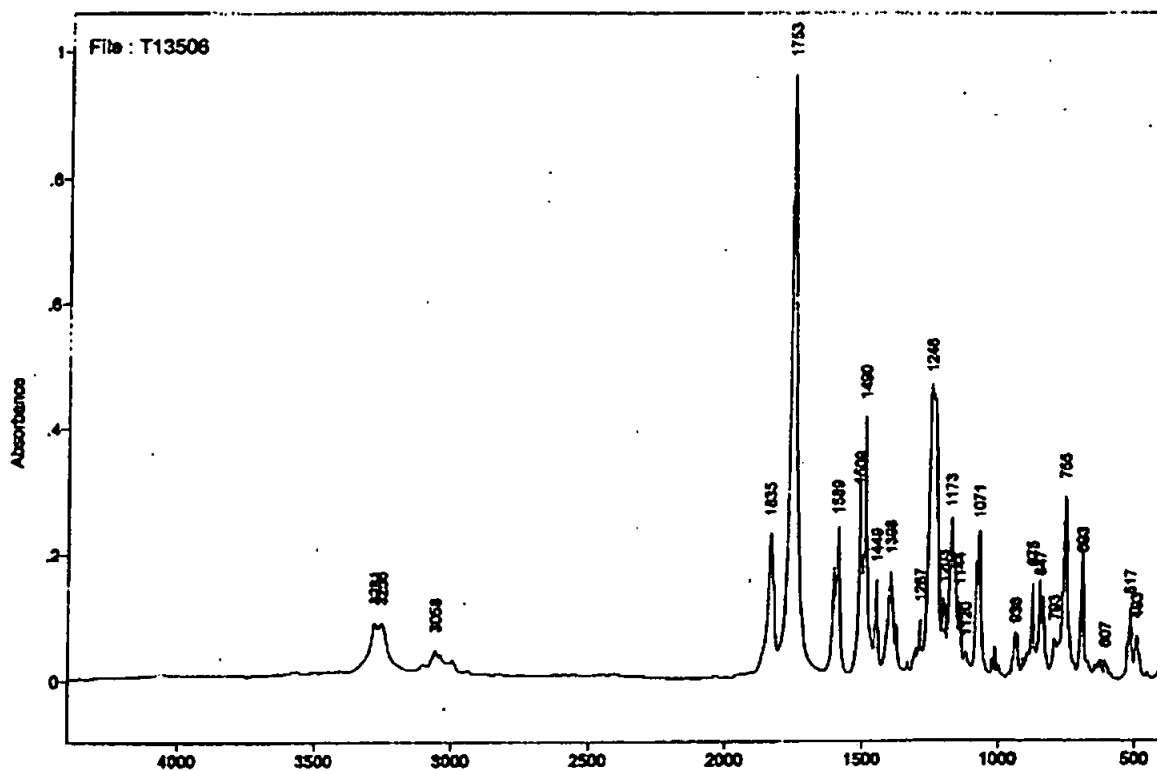


図2 ファモキサドンのIRスペクトル

スペクトル中の吸収帯 (cm ⁻¹)	帰属
3281 + 3255	N-H
約 3058	ベンゼン環
1604 + 1510	ベンゼン環
1835 + 1753	C=O
1246 + 1173	(C=O)-O
1246	C-O-C

試験機関： (GLP)
 試験年：
 使用機器： 硫酸トリグリシン検出器付き赤外分光光度計 (Bruker 社製)
 測定方法： KBr 錠剤法/吸光度測定
 分解能： 4cm⁻¹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

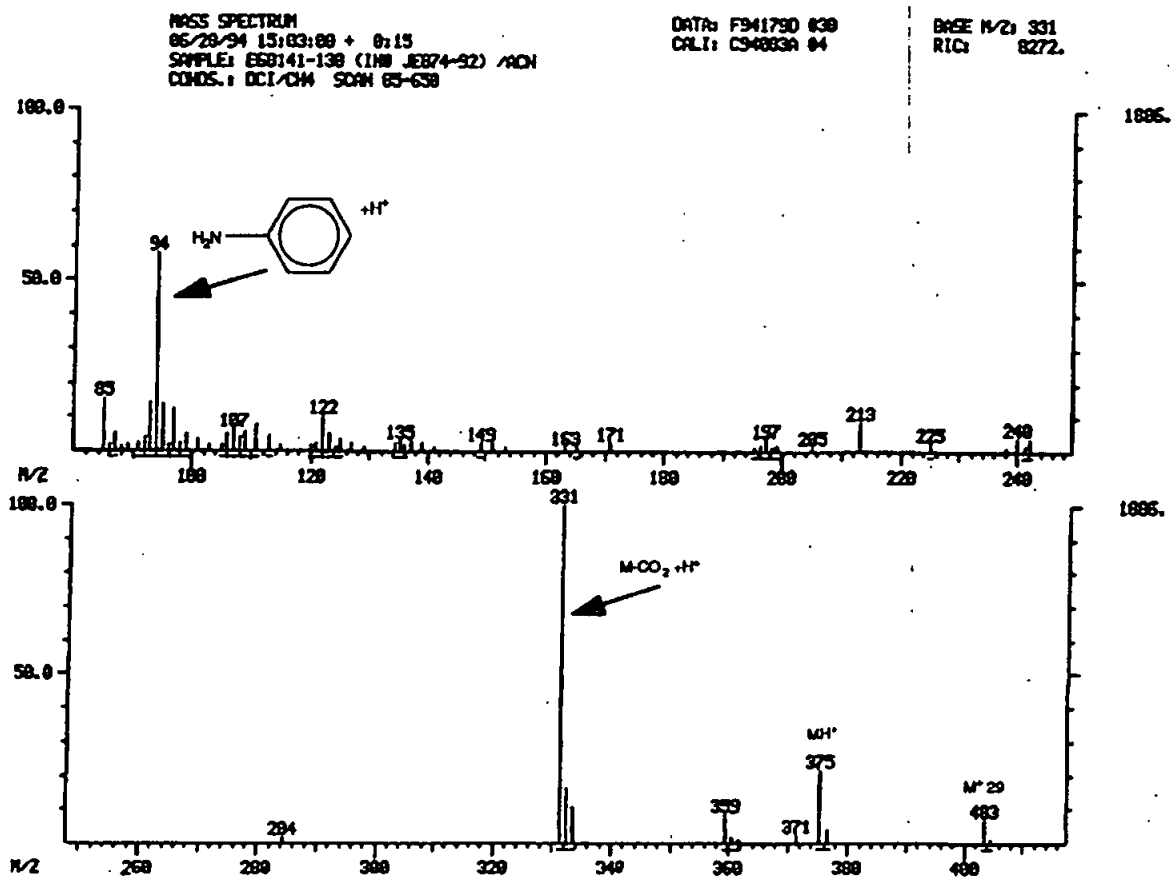


図3 ファモキサドンのMSスペクトル

m/z	帰属
94	[アニリン-H ⁺]
331	[CO ₂ +H ⁺]
375	[M+H] ⁺

*脱理化学イオン法により測定

試験機関： (GLP)
 試験年：
 使用機器： 質量分析計 MAT4500 (Finnigan 社製)
 使用プローブ： CH₄ プローブ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

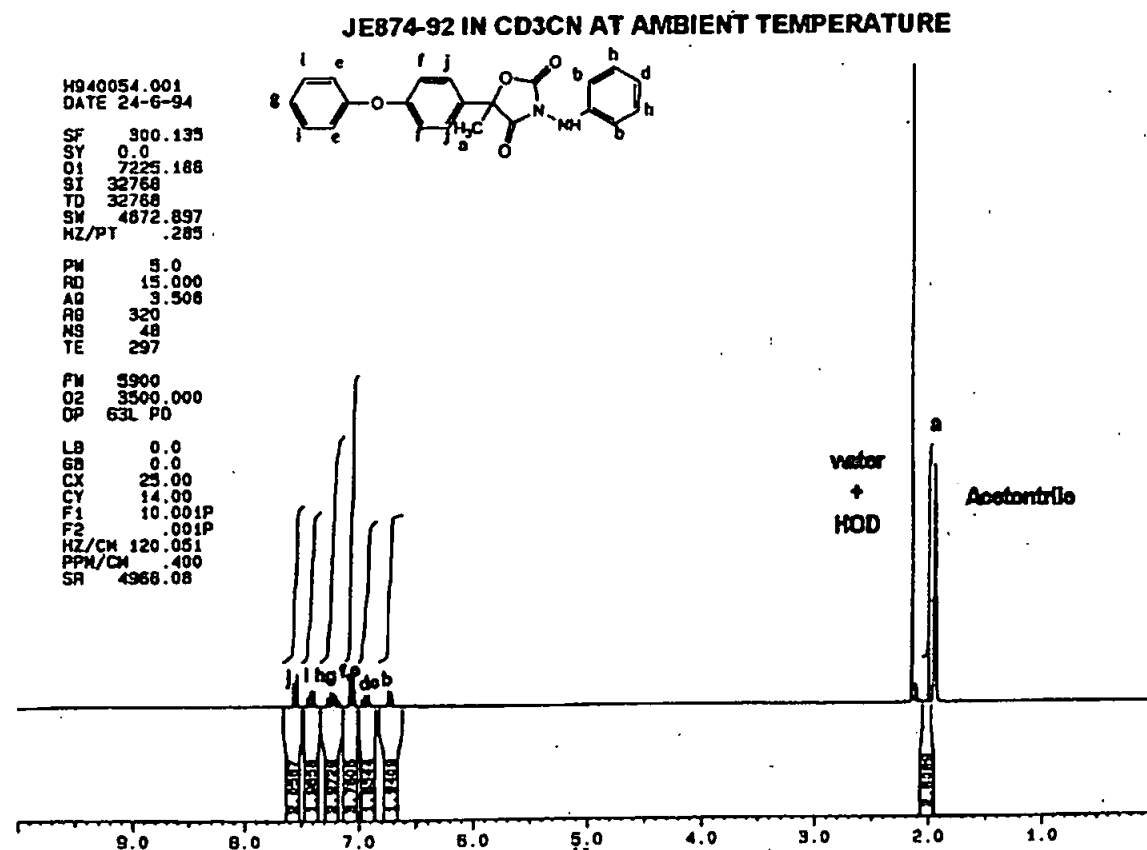


図4 ファモキサドンの¹H-NMR スペクトル

プロトン	化学シフト	重線数
a	1.98	s
b	6.72	多重
c	6.90	ブロード
d	6.94	多重
e	約 7.05	多重
f	約 7.05	多重
g	7.19	多重
h	7.23	多重
i	7.40	多重
j	7.54	多重

試験機関： (GLP)
 試験年：
 使用機器： NMR 分光計 AM-300 (Bruker 社製)
 測定溶媒： CD₃CN
 標準物質： 水
 測定温度： 室温

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

ファモキサドンはべと病菌、疫病菌に対して卓効を示し、またセプトリア属菌、アルタナリア属菌に対しても比較的高い活性を示す。しかし、それ以外の各種病害への活性は低いかまたは全く認められない。

注)①ファモキサドンはR体とS体の2異性体から構成されている。

②R体とS体の比率は1 : 1である。

③S体が生物活性を示す。

2. 作用機作

ファモキサドンは、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作用を示す。これはチトクロームb及びチトクロームc間の電子伝達経路を遮断することにより、ADPからATPへの酸化的リン酸化を抑制し、病原菌の細胞全体に必要なエネルギーが生産されなくなることによる。病原菌の生活史の中では、放出された遊走子に対する影響が最も大きく、本剤が遊走子に接触すると遊走子は直ちに活動を停止し、破壊される。また、胞子の発芽及び菌糸の伸長に対しても阻害作用を示す。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤はオキサゾリジンジオン系殺菌剤であり、本剤の有効性は次の通りである。

- 1)べと病、疫病に対し防除効果が高い。予防効果を有し、残効性も比較的長く、散布後一定期間発病を抑える。
- 2)耐雨性が高いため、効果の変動が比較的少ない。
- 3)浸達性は認められるが、浸透移行性は認められない。
- 4)べと病や疫病防除に用いられる保護殺菌剤のなかでは比較的投下薬量が少なく、環境に対する負荷を最小限に抑えることができる。
- 5)特に果菜類やぶどうに使用する場合、比較的低い濃度で有効であるため、収穫物に対する残留量が少ない。また、収穫物への汚れ等も目立ちにくい。
- 6)作物に対する安全性が高く、葉害の懸念が少ない。
- 7)哺乳動物に対する毒性が低く、作業員に対する安全性が高い。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

種類：シモキサニル・ファモキサドン水和剤（ファモキサドン 22.5%）

名称：ホライズンドライフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シモキサニルを含む農薬の総使用回数	ファモキサドンを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	夏疫病	1500倍	100～300 L/10a	収穫14日 前まで	4回以内	散布 無人ヘリ コプター による 散布	4回以内	4回以内
	疫病	1000～ 2500倍						
		400倍	25L/10a					
		40倍	3.2 L/10a					
トマト ミニトマト	葉かび病	1500～ 2500倍	150～300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内
なす	褐色腐敗病	2500倍						
きゅうり メロン	べと病	2500～ 5000倍	100～300 L/10a	収穫14日 前まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内
はくさい		白さび病		収穫7日 前まで				
だいず	べと病	2500倍	収穫3日 前まで					
たまねぎ			白色疫病	収穫前日 まで				
すいか	褐色腐敗病	1000倍	200～700 L/10a	収穫21日 前まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内
らっきょう	白色疫病	2500～ 5000倍						
ぶどう	べと病	2500倍	200～700 L/10a	収穫21日 前まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内
	晩腐病 黒とう病 褐斑病	2500倍						

* 付適用拡大申請中

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シモキサニルを含む農薬の総使用回数	ファモキサドンを含む農薬の総使用回数
ブロッコリー	べと病	2500倍	100～300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 石灰硫黄合剤やボルドー液等アルカリ性農薬との混用は避けること。
- (3) 散布量は、対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
- (4) 散布液調製後はできるだけ速やかに散布すること。
- (5) 本剤を無人ヘリコプターで散布する場合は次の注意を守ること。
 - ①散布液の飛散によって桑及び自動車やカラートタンの塗装等へ影響を与えないよう散布地域の選定に注意し、散布区域内の諸物件に十分留意すること。
 - ②水源池、飲料用水、養殖池、養魚田等に本剤が飛散流入しないように十分注意すること。
 - ③散布は各散布機種種の散布基準に従って実施すること。
 - ④少量散布には微量散布装置以外の散布器具は使用しないこと。
 - ⑤散布は散布機種種に適合した散布装置を使用すること。
 - ⑥散布中薬液が漏れないように機体の散布用配管その他装置の十分な点検を行うこと。
 - ⑦作業終了後は次の項目を守ること。
 - ・ 使用後の空の容器は放置せず、適切に処理すること。
 - ・ 機体散布装置は十分洗浄し、薬液タンクの洗浄廃液は安全な場所に処理すること。
- (6) ぶどうで使用する場合、無袋栽培は果実肥大中期(あずき大)以降、有袋栽培は果実肥大中期(あずき大)以降袋かけ前までの散布では、果粉の溶脱が生じることがあるので十分注意すること。
- (7) はくさいに使用する場合、黄芯系などの葉肉の柔らかい品種には薬害を生じる場合があるので注意すること。特に大福系品種には薬害を生じるので使用を避けること。
- (8) ばれいしょに対して希釈倍数400倍で散布する場合は、少量散布に適合したノズルを装着した乗用型の地上液剤散布装置を使用すること。
- (9) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (10) 薬液タンクの洗浄廃液は放置せず、速やかに安全な場所に処理すること。
- (11)本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

(1)-1 ばれいしょ（公的/社内分析）、たまねぎ（社内分析）、はくさい（社内分析）

- ①磨砕均質化した試料をアセトンで抽出しろ過する。ろ液に 2%(v/v)ジエチレングリコール-アセトンを加え、減圧濃縮する。
- ②濃縮液を C₁₈ シリカミニカラムに移して流下する。メタノール/水(1:1、v/v)を流下し流出液を捨てた後、メタノール/水(7:3、v/v)を流下しファモキサドンを溶出する。
- ③溶出液をポリスチレン樹脂ミニカラムに移して流下する。メタノール/水(7:3、v/v)を流下し流出液を捨てた後、アセトニトリルを流下しファモキサドンを溶出する。溶出液に 2%ジエチレングリコール/アセトンを追加後減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。
- ④残留物をヘキサンに溶解する。溶液をシリカゲルミニカラムに移して流下する。ヘキサン/ジエチルエーテル(9:1、v/v)を流下し流出液を捨てた後、ヘキサン/ジエチルエーテル(7:3、v/v)を流下しファモキサドンを溶出する。溶出液に 2%ジエチレングリコール/アセトンを加えて減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。<たまねぎ及びはくさいでは操作④を省略>
- ⑤残留物をアセトニトリル飽和ヘキサン及びヘキサン飽和アセトニトリルに溶解し振とうする。アセトニトリル層に 2%ジエチレングリコール/アセトンを加えて減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。
- ⑥残留物をヘキサンに溶解し NH₂ シリカミニカラムに移して流下する。ヘキサン/ジエチルエーテル(8:2、v/v)を流下し流出液を捨てた後、ヘキサン/アセトン(9:1、v/v)を流下しファモキサドンを溶出する。溶出液に 2%ジエチレングリコール/アセトンを加えて減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。
- ⑦pH3 に調整したリン酸緩衝液/アセトニトリル(1:1、v/v)に残留物を溶解・定容した後、高速液体クロマトグラフィー（UV 検出器）を用いてファモキサドン残留濃度を算出する。

(1)-2 トマト（公的/社内分析）、きゅうり（公的/社内分析）

- ①磨砕均質化した試料にアセトンを加え破砕・振とうした後、抽出液をろ過する。ろ液に 2%ジエチレングリコール/アセトンを加え、減圧濃縮する。
- ②濃縮液を C₁₈ シリカミニカラムに移して流下する。メタノール/水(1:1、v/v)を流下し流出液を捨てた後、メタノール/水(7:3、v/v)を流下しファモキサドンを溶出する。
- ③溶出液をポリスチレン樹脂ミニカラムに移して流下する。メタノール/水(7:3、v/v)を流下し流出液を捨てた後、アセトニトリルを流下しファモキサドンを溶出する。溶出液に 2%ジエチレングリコール/アセトンを加えた後、減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。
- ④残留物をヘキサンに溶解する。溶液をシリカゲルミニカラムに移して流下する。ヘキサン/ジエチルエーテル(9:1、v/v)を流下し流出液を捨てた後、ヘキサン/ジエチルエーテル(7:3、v/v)を流下しファモキサドンを溶出する。溶出液に 2%ジエチレングリコール/アセトンを加えて減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。
- ⑤リン酸緩衝液/アセトニトリル(1:1、v/v)に残留物を溶解・定容した後、HPLC（UV 検出

器)を用いてファモキサドン残留濃度を算出する。

(1)-3 ぶどう(公的/社内分析)、メロン(社内分析)

- ①磨砕均質化した試料にアセトンを加え破砕・振とうした後、抽出液をろ過する。ろ液に2%ジエチレングリコール-アセトンを加え、減圧濃縮する。
- ②濃縮液をC₁₈シリカミニカラムに移して流下する。メタノール/水(1:1、v/v)を流下し流出液を捨てた後、メタノール/水(7:3、v/v)を流下しファモキサドンを溶出する。
- ③溶出液をポリスチレン樹脂ミニカラムに移して流下する。メタノール/水(7:3、v/v)を流下し流出液を捨てた後、アセトニトリルを流下しファモキサドンを溶出する。溶出液に2%ジエチレングリコール/アセトンを加えた後、減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。
- ④残留物をジエチルエーテルに溶解し、ヘキサンを加える。溶液をシリカゲルミニカラムに移して流下する。ヘキサン/ジエチルエーテル(9:1、v/v)を流下し流出液を捨てた後、ヘキサン/ジエチルエーテル(7:3、v/v)を流下しファモキサドンを溶出する。溶出液に2%ジエチレングリコール/アセトンを加えて減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。
- ⑤pH3 リン酸緩衝液/アセトニトリル(1:1、v/v)に残留物を溶解・定容した後、HPLC (UV 検出器)を用いてファモキサドン残留濃度を算出する。

(1)-4 たまねぎ(公的分析)、はくさい(公的分析)、すいか(公的分析)

試料をアセトンで抽出し、多孔性けいそう土カラム及び中性アルミナカラム(たまねぎ及びはくさいのみ)、シリカゲルカラム、C₁₈シリカカラム(たまねぎ及びはくさいのみ)で精製した後、HPLC (UV 検出器)で定量する。

(1)-5 メロン(公的分析)

試料をアセトンで抽出し、ヘキサン/酢酸エチル転溶する。シリカゲルカラムを用いて精製し、HPLC (UV 検出器)で定量する。

(1)-6 だいず(公的分析)

試料をアセトンで抽出し、多孔性けいそう土カラム及びヘキサン/アセトニトリル分配、中性アルミナカラム、シリカゲルカラムを用いて精製した後、HPLC (UV 検出器)で定量する。

(1)-7 だいず(社内分析)、すいか(社内分析)

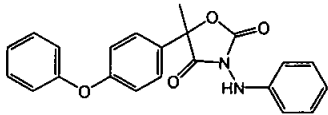
試料をアセトンで抽出し、酢酸エチル転溶する(だいずのみ)。n-ヘキサン/アセトニトリル分配(だいずのみ)及びC₁₈シリカゲルカラム、ポリスチレン樹脂カラム、シリカゲルカラム、アルミナAカラム(だいずのみ)を用いて精製した後、HPLC (UV 検出器)で定量する。

(1)-8 ブロッコリー

試料をアセトンで抽出し、ヘキサン転溶する。シリカゲルカラム、NH₂ミニカラム及びC₁₈ミニカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ(LC-MS)で定量する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) 分析対象の化合物

名称	化学名	構造式	代謝経路図 中での記号
ファモキサドン	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 C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ (374.4)		A

1. 残留試験結果

作物名 年度 (栽培形態) [分析部位]	剤型 希釈倍数 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ファモキサドン			
					最大値	平均値	最大値	平均値
ばれいしょ (露地) [塊茎]	22.5%ドライ フロアブル 1000倍 200L/10a	日植防牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		広島植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					環境技術研究所			
ばれいしょ [塊茎] (比較試験)	22.5%ドライ フロアブル 無人ヘリ 16倍 3.2L/10a	北海道植防	0	-	/	<0.01	<0.01	
			1	14		<0.01	<0.01	
			1	21		<0.01	<0.01	
			動力噴霧機 1000倍 200L/10a	1		14	<0.01	<0.01
				1		21	<0.01	<0.01
	22.5%ドライ フロアブル 無人ヘリ 16倍 3.2L/10a	長崎農林	0	-		<0.01	<0.01	
			1	14		<0.01	<0.01	
			1	21		<0.01	<0.01	
			動力噴霧機 1000倍 200L/10a	1		14	<0.01	<0.01
				1		21	<0.01	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

作物名 年度 (栽培形態) [分析部位]	剤型 希釈倍数 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ファモキサドン			
					最大値	平均値	最大値	平均値
					日本食品分析センター		環境技術研究所	
ばれいしょ [塊茎] (少量散布)	22.5%ドライ フロアブル 400倍 25L/10a	北海道植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		日植防牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (露地) [乾燥子実]	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 200L/10a	岐阜植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.02	0.02	0.03	0.02
			3	14	0.03	0.03	0.04	0.04
			3	21	0.02	0.02	0.02	0.02
	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 150L/10a	広島植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
			3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
			3	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
					日本食品分析センター		化学分析コンサルタント	
はくさい (露地) [茎葉]	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 200L/10a	日植防牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.38	0.38	0.44	0.42
			3	14	0.14	0.14	0.29	0.28
			3	21	0.16	0.16	0.05	0.04
		長野植防 (南信)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.08	0.08	0.29	0.28
			3	14	0.18	0.18	0.07	0.06
			3	21	0.08	0.08	0.03	0.03
					化学分析コンサルタント		!!	
ブロッコリー (露地) [花蕾] GLP	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 250L/10a	岩手植	0	!!	<0.01	<0.01	/	
			3	!!	0.93	0.91		
			3	3	0.71	0.68		
			3	7	0.61	0.58		
			3	14	0.10	0.10		
			3	!!	<0.01	<0.01		
	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 250L/10a	長野植松代	0	!!	<0.01	<0.01		
			3	!!	1.12	1.10		
			3	3	0.52	0.50		
			3	7	0.33	0.32		
			3	!!	0.04	0.04		
			3	14	0.04	0.04		

網掛けの試験は、付適用拡大申請に伴い追加提出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

作物名 年度 (栽培形態) [分析部位]	剤型 希釈倍数 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ファモキサドン			
					最大値	平均値	最大値	平均値
					日本食品分析センター		化学分析コンサルタント	
たまねぎ (露地) [鱗茎]	22.5%ドライ フロアブル 1500倍 200L/10a	愛知農試 豊橋	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		兵庫植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.03	0.03	0.07	0.07
			3	7	0.01	0.01	0.05	0.05
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					-		エコプロ・リサーチ	
らっきょう [鱗茎]	22.5%ドライ フロアブル 1000倍 300L/10a	鳥取園試 (岩美郡)	0	-	/		<0.02	<0.02
			3	21			<0.02	<0.02
			3	28			<0.02	<0.02
			3	36			<0.02	<0.02
		鳥取園試 (東伯郡)	0	-			<0.02	<0.02
			3	21			<0.02	<0.02
			3	28			<0.02	<0.02
			3	43			<0.02	<0.02
					日本食品分析センター		化学分析コンサルタント	
トマト (施設) [果実]	22.5%ドライ フロアブル 1500倍 300L/10a	石川植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.16	0.16	0.21	0.20
			3	3	0.29	0.29	0.18	0.18
			3	7	0.18	0.18	0.20	0.19
	22.5%ドライ フロアブル 1500倍, 300 ~350L/10a	日植防宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.77	0.74	0.35	0.34
			3	3	0.55	0.54	0.38	0.38
			3	7	0.69	0.67	0.33	0.32
					日本食品分析センター		環境技術研究所	
ミニトマト [果実]	22.5%ドライ フロアブル 1500倍 200~ 300L/10a	石川植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	1.39	1.37	1.00	0.99
			3	7	1.30	1.28	0.93	0.89
			3	14	1.06	1.05	0.70	0.70
		長野植防 (南信)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	1.01	1.01	0.73	0.73
			3	7	0.86	0.84	0.42	0.41
			3	14	0.78	0.78	0.49	0.49

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

作物名 年度 (栽培形態) [分析部位]	剤型 希釈倍数 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ファモキサドン			
					最大値	平均値	最大値	平均値
					日本食品分析センター		環境技術研究所	
ミニトマト [果実]	22.5%ドライ フロアブル 1500倍 250L/10a	石川植防	0	-	/	/	<0.01	<0.01
			3	1			0.79	0.76
			3	7			0.49	0.49
			3	14			0.60	0.58
		日植防宮崎	0	-	/	/	<0.01	<0.01
			3	1			0.76	0.73
			3	7			0.71	0.71
			3	14			0.69	0.69
		熊本天草	0	-	/	/	<0.01	<0.01
			3	1			0.59	0.59
			3	7			0.36	0.36
			3	14			0.15	0.15
		日植防高知	0	-	/	/	<0.01	<0.01
			3	1			0.91	0.90
			3	7			0.51	0.51
			3	14			0.49	0.48
					日本食品分析センター	環境技術研究所		
きゅうり (施設) [果実]	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 300L/10a	群馬植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.17	0.17	0.12	0.12
			3	3	0.08	0.08	0.05	0.04
			3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
		岐阜植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.13	0.12	0.06	0.06
			3	3	0.04	0.04	0.03	0.03
			3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
すいか (施設) [果肉]	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 200L/10a	長野植防 (南信)	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		日植防高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

作物名 年度 (栽培形態) [分析部位]	剤型 希釈倍数 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ファモキサドン			
					最大値	平均値	最大値	平均値
					日本食品分析センター		環境技術研究所	
メロン (施設) [果実]	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 200L/10a	日植防牛久	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 250L/10a	日植防高知	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					日本食品分析センター	化学分析コンサルタント		
なす (施設) [果実]	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 150L/10a	愛媛農試	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	1	0.29	0.28	0.32	0.32
			3	3	0.26	0.25	0.16	0.16
			3	7	0.11	0.10	<0.05	<0.05
	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 255.3L/10a	熊本農技研	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	1	0.46	0.44	0.36	0.36
			3	3	0.27	0.26	0.24	0.24
			3	7	0.12	0.12	0.08	0.08
ぶどう (施設) [果実]	22.5%ドライ フロアブル 2500倍 300L/10a	岩手 農研センター (大粒)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	0.74	0.74	0.72	0.71
			3	21	0.74	0.72	0.81	0.80
			3	30	0.93	0.90	0.86	0.83
		大阪 農技センター (小粒)	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	1.91	1.84	0.68	0.66
			3	21	0.84	0.82	0.70	0.68
			3	30	0.27	0.27	0.24	0.24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. 家畜代謝

ファモキサドンのヤギにおける代謝試験(1)

(資料 代13)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: [GLP 対応]

供試標識化合物: -ファモキサドン

標識体(標識体)及び 標識体(標識体)

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

化学構造:

標識体

標識体

	標識体 (標識体)	標識体 (標識体)	標識体 (標識体)	標識体 (標識体)
標識位置				
	(5 mg/kg 投与)	(250 mg/kg 投与)	(5 mg/kg 投与)	(250 mg/kg 投与)
比放射能				
放射化学的純度				

供試動物: 雌ヤギ (ブリティッシュ・ザーネン種)、8歳未満、体重: 64~77 kg (投与時)
1群1頭

方法:

投与液の調製: ファモキサドンの各標識体に非標識体を添加して同位体希釈を行い、アセトニトリル処理液を調製した。これをセルロースの入ったゼラチンカプセルに分注して、アセトニトリルを除去した後カプセルを密封し、約5 mg (低用量群用) または250 mg (高用量群用) のファモキサドンを含む投与用カプセルを調製した。また、255 mg の非標識体のみを入れたカプセルも調製し、高用量群への投与に使用した。

投与方法: 約5 mg/kg 飼料/日 (低用量群): 各標識体につき1頭のヤギに1日2回、連続3日間、投薬銃を使用してカプセルを経口投与した。

約250 mg/kg 飼料/日 (高用量群、代謝物同定用): 各標識体につき1頭のヤギに1日2回、連続3日間、投薬銃を使用してカプセルを経口投与した。1~5回目の投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

には非標識体のみを投与し、最終回のみ標識体を投与した。

試料採取：乳汁は1日2回、糞および尿は24時間毎に別々に採取した。代謝ケージ内の残屑を採取後、ケージを水で洗浄し、また最終試料採取後には水およびメタノールで洗浄して、洗浄液も採取した。最終投与から約22時間後にヤギを屠殺し、血液、脂肪、筋肉、肝臓、腎臓、消化管および消化管内容物を採取した。

分析方法：低用量群の試料中放射能を測定した。排泄物および0.05 µg/gを超える組織について、図1～5のスキームに従って処理し、ファモキサドンおよびその代謝物をHPLCにより同定・定量し、LC-MSによる同定確認を実施した。また立体選択的代謝の可能性についても評価した。

図1 尿試料の抽出および分析スキーム

図2 糞試料の抽出および分析スキーム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図3 乳汁試料の抽出および分析スキーム

図4 肝臓試料の抽出および分析スキーム

図5 脂肪試料の抽出および分析スキーム

結果：

排泄：乳汁中放射能の経時変化を表1に、糞および尿への排泄量の経時変化を表2に、また総放射能の回収率を表3に示す。

ファモキサドンは速やかに排泄され、糞中に大部分の放射能（ 標識体で72.0%AR（%AR：投与放射能に対する割合）および 標識体で68.6%AR）、尿中に少量（ 標識体で2.98%ARおよび 標識体で3.37%AR）が回収された。両標識体間で吸収、分布および排泄は類似していた。総放射能回収率は 標識体で83%AR以上、 標識体で87%AR以上であった。消化管および消化管内容物には、 標識体で8.06%ARおよび 標識体で13.9%ARが含まれた。乳汁中の放射能は非常に少量であり、0.1~0.2%ARであった。

表1. 乳汁中放射能濃度の経時変化

	経過時間	1日目 午後	2日目 午前	2日目 午後	3日目 午前	3日目 午後	4日目 午前	屠殺時
標識体	μg/g ^a	0.007	0.008	0.011	0.009	0.015	0.009	0.013
	%AR	0.007	0.016	0.014	0.025	0.017	0.023	0.007
標識体	μg/g ^a	0.003	0.006	0.010	0.010	0.012	0.012	0.012
	%AR	0.009	0.018	0.028	0.040	0.029	0.048	0.050

a : μg ファモキサドン換算/g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2. 排泄物中放射能濃度 (%AR) の経時変化

経過時間	0～ 24 時間	24～ 48 時間	48～ 72 時間	72 時間～ 屠殺時	合計
糞					
標識体	5.16	24.5	23.5	18.8	72.0
標識体	8.03	19.9	26.5	14.2	68.6
尿					
標識体	0.57	0.93	1.39	0.09	2.98
標識体	0.74	1.11	1.35	0.17	3.37

表 3. ヤギにおける放射能の回収率

試料	回収率 (総投与量に対する%)	
	標識体	標識体
尿	2.98	3.37
糞	72.0	68.6
ケージ洗浄液	0.36	0.90
乳汁	0.11	0.22
消化管	8.06	13.9
合計	83.5	87.0

組織分布：ファモキサドンの各組織における放射能分布を表 4 に示す。

組織には合計約 が存在した。肝臓および脂肪での放射能は他の組織より高かった。

表 4. ファモキサドンの各組織における放射能分布

試料	放射能濃度 (μg ファモキサドン換算/g)	
	標識体	標識体
血液	<0.01	0.02
脂肪	0.08	0.07
筋肉	0.01	0.02
肝臓	0.08	0.17
腎臓	0.02	0.03

代謝：糞中代謝物について表 5 に示し、乳汁、肝臓および脂肪中代謝物について表 6 に示す。主残留物は未変化のファモキサドンであった。肝臓では 、糞中では も同定された。尿中では未変化体は検出されず、尿中代謝物として 、3日目の尿で約 が認められ、 (全て) が仮同定された。立体選択的代謝は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 5. 糞中放射能分布および代謝物濃度

試料 (混合試料)	試料中放射能に対する割合 (%)	
	標識体	標識体
抽出液		
ファモキサドン[A]	41.2	27.0
抽出残渣		
合計		

a: バックグラウンドおよび微量成分を含む

表 6. 組織中放射能分布および代謝物濃度

試料	μg ファモキサドン換算/g	
	標識体	標識体
乳汁 (3日目の試料)		
抽出液		
ファモキサドン[A]	0.013	0.009
抽出残渣		
合計		
肝臓		
抽出液		
ファモキサドン[A]	0.034	0.059
抽出残渣		
合計		
脂肪		
抽出液		
ファモキサドン[A]	0.07	0.07
抽出残渣		
合計		

a: バックグラウンドおよび微量成分を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

推定代謝経路：ファモキサドンはヤギ体内で、を
受け、またファモキサドンおよび／またはそのにより代謝された。
推定代謝経路を図 6 に示す。

図 6. ファモキサドンのヤギにおける推定代謝経路

ファモキサドンのヤギにおける代謝試験(2)

(資料 代 14)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: [GLP 対応]

供試標識化合物: -ファモキサドン

標識体(標識体)及び 標識体(標識体)

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

化学構造:

標識位置	標識体	標識体
比放射能	(標識体)	(標識体)
放射化学的純度	(標識体)	(標識体)

供試動物: 雌ヤギ (*Capra hircus*)、体重 (受領時): 47.95kg (標識体) および 37.15 kg (標識体)、1群1頭

方法:

投与液の調製: ファモキサドンの各標識体に非標識体を添加して同位体希釈を行い、アセトニトリル処理液を調製した。これをゼラチンカプセルに分注して、室温で窒素気流下、アセトニトリルを除去し、粉末セルロースを入れて、投与用カプセルを調製した。

投与方法: 設定濃度を 10 mg/kg 飼料/日とし、各標識体につき1頭のヤギに1日1回、連続7日間、投薬銃を使用してカプセルを経口投与した。

試料採取: 乳汁は1日2回、糞および尿は1日1回別々に採取した。ケージは、糞尿の採取後に水で洗浄し、また屠殺時には、水およびメタノールで洗浄して、洗浄液も採取した。最終投与から 23 ± 1 時間後にヤギを屠殺し、血液、肝臓、胆汁、腎臓、筋肉、脂肪、消化管および消化管内容物を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

分析方法：乳汁、血液、肝臓、胆汁、腎臓、筋肉、脂肪、糞、尿およびケージ洗浄液中放射能を測定した。消化管および消化管内容物の分析は実施しなかった。
尿は直接分析に供し、尿を除く各組織は図1のスキームに従い処理して、ファモキサドンおよびその代謝物をLC-ARCでのクロマトグラフィー分析により同定・定量した。糞中代謝物については、質量分析およびTLCによる確認も行った。

図1 試料の抽出および分析スキーム

結果：

排泄：乳汁中放射能の経時変化を表1に、糞および尿への排泄量の経時変化を表2に示す。ファモキサドンは速やかに排泄され、糞中に大部分の放射能（ \square 標識で 89.8%AR (%AR：投与放射能に対する割合) および \square 標識で 82.4%AR)、尿中に少量（ \square 標識で 1.2%AR および \square 標識で 4.6%AR）が排泄された。乳汁中放射能は投与6～7日目に定常状態に達し、 \square 標識では、合計で 0.06%AR、 \square 標識では 0.10%AR と非常に少量であった。

表1. 乳汁中放射能濃度の経時変化(mg ファモキサドン当量/kg、総投与量に対する割合%AR)

	経過時間	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
標識	mg/kg	0.008	0.015	0.018	0.019	0.026	0.022	0.021
	%AR	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
標識	mg/kg	0.005	0.007	0.010	0.010	0.009	0.012	0.012
	%AR	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2. 排泄物中放射能濃度の経時変化(mg ファモキサドン当量/kg、総投与量に対する割合%AR)

		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
糞								
標識	mg/kg	8.162	10.144	8.987	12.251	11.588	14.136	12.219
	%AR	8.03	12.39	9.48	14.67	13.61	16.50	15.14
標識	mg/kg	6.845	10.156	8.963	11.400	13.540	10.070	9.317
	%AR	8.33	10.94	10.06	13.11	15.18	10.91	13.78
尿								
標識	mg/kg	0.084	0.119	0.124	0.158	0.120	0.138	0.132
	%AR	0.10	0.16	0.18	0.20	0.17	0.21	0.21
標識	mg/kg	0.262	0.383	0.345	0.357	0.349	0.313	0.267
	%AR	0.47	0.63	0.70	0.61	0.82	0.72	0.69
ケージ洗浄液								
標識	mg/kg	0.005	0.028	0.038	0.020	0.020	0.019	0.019
	%AR	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
標識	mg/kg	0.016	0.044	0.011	0.049	0.060	0.060	0.029
	%AR	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

組織分布：ファモキサドンの各組織における放射能分布を表3に示す。

総放射能回収率は 87~91%AR と良好であった。乳汁、血液、肝臓、胆汁、腎臓、筋肉および脂肪中放射能は合計で 0.5%AR 未満であり、残りの放射能は消化管内に存在したと考えられた。肝臓および脂肪中放射能は、他の組織より多かった。

表 3.各組織における放射能分布(mg ファモキサドン当量/kg、総投与量に対する割合%AR)

試料	標識		標識	
	mg/kg [*]	%AR	mg/kg ^a	%AR
乳汁	0.009	0.06	0.018	0.10
血液	0.004	<0.01	0.046	<0.01
肝臓	0.107	0.07	0.207	0.18
胆汁	0.952	0.03	1.57	0.03
腎臓	0.033	<0.01	0.060	0.01
筋肉	0.018	0.01	0.018	0.01
脂肪	0.168	0.08	0.133	0.04
糞	11.1	89.8	10.0	82.4
尿	0.113	1.24	0.288	4.64
上部消化管	NA	NA	NA	NA
下部消化管	NA	NA	NA	NA
ケージ洗浄液	0.021	0.04	0.038	0.06
合計	12.5	91.4	12.4	87.4

*：7日間の投与期間中、または屠殺時の平均値。 NA：分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

代謝：各組織中の代謝物について表 4 に示す。全組織において、主要残留物は未変化のファモキサドンであった。肝臓では、また糞中ではも検出された。尿の処理を行ったところ、複数成分が含まれていたが、低放射能のため、さらなる分析は実施しなかった。肝臓の処理では、0.05 mg/kg 以上の成分は検出されなかった。

推定代謝経路：ファモキサドンは泌乳ヤギにおいて、またはの続き、により代謝された。推定代謝経路を図 2 に示す。

表 4. 組織中放射能分布および代謝物濃度

(mg ファモキサドン当量/kg、各組織中の総残留放射能に対する割合%TRR)

試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
乳汁 (3~7 日目の混合試料)	標識 (TRR = 0.011)		標識 (TRR = 0.021)	
抽出液	0.010	93.6	0.014	65.7
アセトニトリル/水面分				
ファモキサドン[A]	0.005	49.4	0.007	33.9
ヘキサン画分				
未同定画分				
抽出残渣				
合計				
肝臓	標識 (TRR = 0.107)		標識 (TRR = 0.207)	
抽出液				
アセトニトリル/水面分				
ファモキサドン[A]	0.028	25.8	0.023	11.2
ヘキサン画分				
抽出残渣				
酵素処理後遊離				
結合性放射能				
合計				

肝臓については 1 連、他は 2 連の平均値。

* : 1 個のピーク (0.026 mg/kg) が認められた。

<LOD : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 4. 組織中放射能分布および代謝物濃度 (続き)

(mg ファモキサドン当量/kg、各組織中の総残留放射能に対する割合%TRR)

試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
腎臓	標識 (TRR = 0.033)		標識 (TRR = 0.06)	
抽出液				
ファモキサドン[A]	0.014	42.0	0.008	13.9
筋肉	標識 (TRR = 0.018)		標識 (TRR = 0.018)	
抽出液				
ファモキサドン[A]	0.011	59.0	0.007	40.0
脂肪	標識 (TRR = 0.168)		標識 (TRR = 0.133)	
抽出液				
ファモキサドン[A]	0.105	62.3	0.067	50.7
糞 (3~7日目の混合試料)	標識 (TRR = 11.50)		標識 (TRR = 7.90)	
抽出液				
ファモキサドン[A]	9.39	81.7	5.59	70.7
尿 (3~7日目の混合試料)	標識 (TRR = 0.144)		標識 (TRR = 0.317)	

数値は2連の平均値。尿試料の抽出は実施せず。

<LOD : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 2. ファモキサドンの泌乳ヤギにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

ファモキサドンのニワトリにおける代謝試験

(資料 代15)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物： -ファモキサドン

標識体(標識体)及び 標識体(標識体)

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

化学構造：

	標識体	標識体	標識体	標識体
	(標識体)	(標識体)	(標識体)	(標識体)
標識位置	(10 mg/kg 投与)	(500 mg/kg 投与)	(10 mg/kg 投与)	(500 mg/kg 投与)
比放射能				
放射化学的純度				

供試動物： 産卵鶏 (Hisex strain)、入荷時 19~22 週齢、体重：約 1~2 kg (数週間馴化後に使用)、1 群 5 羽 (10 mg/kg 投与群)、または 1 群 2 羽 (500 mg/kg 投与群)

方 法：

投与方法： -ファモキサドンおよび非標識ファモキサドン (純度：) のアセトニトリル溶液を、セルロースを充填したゼラチンカプセルに添加し、溶媒を蒸発させた後、カプセルを密封した。投与量は、1 日当たりの平均飼料摂取量から、10 mg ファモキサドン/kg 飼料に相当する量を算出 (約 1.2~1.5 mg/日) してカプセルに調製し、7 日間強制経口投与を行った。この投与量は、飼料中残留ファモキサドンへの最大暴露量の 100 倍以上に相当した。また、代謝物の同定に十分な量の試料を得るため、500 mg/kg 飼料に相当する量 (約 66 mg/kg/日) で、非標識ファモキサドンを 6 日間、次いで 7 日目に -ファモキサドンを投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

試料の採取：鶏卵は1日2回採取し、排泄物は毎日投与前に採取を行った。10 mg/kg 投与群では、採取期間終了時に、ケージを水とメタノールで洗浄した。最終投与22時間後に、ニワトリを頸椎脱臼により屠殺し、血液、骨格筋（胸筋および大腿筋）、脂肪（腹腔内）、皮膚（皮下脂肪を含む）、および肝臓を摘出した。

分析方法：排泄物は、水を加えてホモジナイズした後、燃焼分析に供してLSCにより放射能を測定した。ケージ洗浄液は、直接LSC分析を行って放射能を測定した。血液、組織およびケージ残留物ホモジネートは、燃焼させた後、LSCにより放射能を測定した。代謝物の分析を行うため、排泄物、卵黄（6および7日目の試料）および肝臓については、図1～4に示すスキームに従って、抽出および分析を行った。代謝物の定量および同定は、HPLCを用いた標品とのクロマトグラフィー、LC/MSおよびGC/MSにより実施した。

図1. 排泄物の抽出および分析スキーム（ 標識体投与群）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 2. 排泄物の抽出および分析スキーム 2
(標識体投与群、および 標識体投与群の排泄物)

図 3. 卵黄の抽出および分析スキーム

図 4. 肝臓の抽出および分析スキーム

結 果 :

排 泄 : 放射能の排泄量を表 1 に、卵黄における放射能濃度を表 2 に、また総放射能回収率を表 3 に示す。

両標識体ともに、投与した放射能は速やかに排泄され、最終投与 24 時間後までに、総投与量の 88.2~91.4%が排泄物中に回収された。卵黄中に検出された放射能は少量 (0.015~0.067 $\mu\text{g/g}$) であり、総投与量の 0.05%未満であった。卵白中には放射能は検出されなかった ($<0.01 \mu\text{g/g}$) 。

放射能の総回収率は 88.9~92.4%であった。鶏卵、組織およびケージ洗浄液中の放射能は少量であり、合わせて、総投与量の 1%未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ニワトリにおける放射能の排泄量

試料採取時間	排泄量 (総投与量に対する%)	
	[]ファモキサドン	[]ファモキサドン
0~24	8.3*	10.1
24~48	11.4	10.6
48~72	12.3	11.7
72~96	12.3	13.0
96~120	13.8	14.1
120~144	12.7	12.2
144~168	20.6	16.4
合計	91.4	88.2

* : 1日当たりの投与量は、総放射能量の約 16.7%を示す。

表 2. ニワトリにおける卵黄中の放射能濃度

試料採取時間	放射能濃度 (μg ファモキサドン換算/g)	
	標識体	標識体
1日目	ND	ND
2日目	ND	ND
3日目	0.015	0.017
4日目	0.019	0.031
5日目	0.044	0.042
6日目	0.056	0.060
7日目	0.063	0.067

ND : 検出せず (<0.01 $\mu\text{g/g}$)

表 3. ニワトリにおける放射能の回収率

試料	回収率 (総投与量に対する%)	
	標識体	標識体
排泄物	91.5	88.2
鶏卵	0.03	0.04
組織	<0.1	<0.1
ケージ洗浄液	0.91	0.62
合計	92.4	88.9

組織分布 : ニワトリの組織中放射能濃度を表 4 に示す。組織中放射能濃度は、非常に低かったが、肝臓において、標識体投与群では 0.06 $\mu\text{g/g}$ 、標識体投与群では 0.30 $\mu\text{g/g}$ が検出された。脂肪および筋肉中の放射能は検出限界未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 4. ニワトリにおける組織中放射能濃度

試料	組織中放射能濃度 (µg ファモキサドン当量/g)	
	標識体	標識体
血液	< 0.01	0.18
脂肪	< 0.01	< 0.01
筋肉	< 0.01	< 0.01
肝臓	0.06	0.30
皮膚	< 0.01	0.02

代謝：ニワトリの排泄物中代謝物の割合を表 5 に、卵黄中代謝物量を表 6 に、また肝臓中代謝物量を表 7 に示す。排泄物中の主要成分は未変化のファモキサドンであった。排泄物中の未変化体の異性体組成を、被験物質と比較したところ、異性体比 (R/S 比) は同じであり、ニワトリにおいて、ファモキサドンの立体選択的な代謝は起こらなかったことが示された。代謝物として、両標識体からは、

が認められた。

代謝物として、 標識体から

は

が、 標識体からは

が認められた。また、

、さらに、

が検出された。

卵黄における主要成分は であり、 µg/g であった。

も認められた。

肝臓中には は検出されず、主要成分として、

が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 5. ニワトリにおける排泄物中代謝物の割合

	総投与量に対する割合 (%)	
	標識体*	標識体**
総排泄放射能量 アセトリル抽出液 (ACN) 水性画分 (AQ) 不溶性画分		
代謝物 ファモキサドン	10.94	17.73

*：排泄物の分析および抽出スキーム 1 (図 1) により、代謝物を分析した。

**：排泄物の分析および抽出スキーム 2 (図 2) により、代謝物を分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 6. ニワトリにおける卵黄中代謝物濃度

	標識体		標識体	
	卵黄中放射能 に対する%	μg ファモキサドン 当量/g 卵黄	卵黄中放射能 に対する%	μg ファモキサドン 当量/g 卵黄
ファモキサドン	4.36	0.003	3.51	0.002

* : 全ての少量成分およびバックグラウンド放射能を含む。

表 7. ニワトリにおける肝臓中代謝物濃度

	標識体		標識体	
	肝臓中放射能 に対する%	μg ファモキサドン 換算/g 肝臓	肝臓中放射能 に対する%	μg ファモキサドン 換算/g 肝臓
抽出液				

* : 全ての少量成分およびバックグラウンド放射能を含む。

推定代謝経路：ファモキサドンのニワトリにおける主要な代謝経路は、

であった。推定代謝経路を図

5 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 5. ニワトリにおけるファモキサドンの推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

3. 家畜残留

ファモキサドンの乳牛における残留試験

(資料 残 1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：ファモキサドン原体

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

被験物質純度：

供試動物：ホルスタイン種牛、投与時 4 あるいは 5 齢、

1 群雌 3 頭（減衰試験は 2 頭）、計 14 頭、投与時体重：435～621 kg.

供試動物は投与開始前に最低 11 日間、最長 29 日間の順化を行った。

試験方法：

投 与：供試動物に、ゼラチンカプセルに封入した被験物質を含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させた。ゼラチンカプセルには被験物質をそのまま封入した。投与用量は飼料乾燥重量あたり 9.0、27.0 及び 90.0 ppm の 3 用量を設け、1 日 2 回摂取させた。毎日の給餌は、午前の搾乳後及び午後の搾乳後に行った。また、別の 2 動物に 90.0ppm 用量の試料を給餌し減衰試験を実施した。投与の概要を表 1 に示す。

表 1. 投与の概要

投与群 (投与量)		乳試料 採取頻度	屠殺時期	採取及び 分析組織
残留 調査	対照区 9.0ppm (1X) 27.0ppm (3X) 90.0ppm (10X)	毎日2回 (午前及び午後)	最終投与 22時間以内	肝臓、腎臓、 脂肪及び筋肉
	試験 減衰		90.0ppm (10X)	

試料採取：各動物から毎日搾乳し、午後搾乳した乳は翌日朝に搾乳した乳とあわせた。

減衰試験群についてはさらに最終投与 1、2、4、6、8、12、13、14、16 及び 19 日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

後に搾乳し、乳試料中のファモキサドン濃度を測定した。

投与 14、21 及び 28 日目に搾乳した乳からクリーム及びスキムミルクを調製し、ファモキサドンの残留量を測定した。

最終投与の 14～22 時間後に、対照群及び減衰試験群を除く全動物を屠殺した。減衰試験群 2 動物のうち 1 動物は試験 42 日後に、残り 1 動物は試験 48 日後に屠殺した。全屠殺動物より肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪試料を採取し、組織中に残留するファモキサドンの濃度を測定した。

試料の抽出・分析；

結果：

乳及びスキムミルク、クリーム；投与期間中、乳中のファモキサドン濃度は増加傾向を示し、各用量群における最高濃度は 0.19mg/kg (9.0mg/kg 群、25 日目)、0.49mg/kg (27.0 mg/kg 群、24 日目)、1.7mg/kg (90.0 mg/kg 群、21 日目) であった。いずれの用量群においても、投与 10 日目までにはほぼプラトーに到達していた。

表 2. 乳、クリーム及びスキムミルクにおけるファモキサドン最大残留値

(反復の平均値の最大値、親化合物当量 mg/kg)

試料	9.0 mg/kg群	27.0 mg/kg群	90.0 mg/kg群
乳	0.19 (25日)	0.49 (24日)	1.7 (21日)
クリーム	1.5 (14日午前)	4.7 (14日午前)	17 (14日午前)
スキムミルク	0.11 (14日午後)	0.27 (14日午後)	0.58 (14日午後)

組織中残留；本試験において、全ての用量において全ての組織にファモキサドンが認められ、肝臓及び脂肪に多く分布することが示唆された。

表 3. 各組織におけるファモキサドン残留値(投与 28 日目、親化合物当量 mg/kg)

試料	9.0 mg/kg群	27.0 mg/kg群	90.0 mg/kg群
筋肉	0.072	0.24	1.0
肝臓	0.69	2.0	6.3
腎臓	0.15	0.59	1.5
脂肪	1.0	4.1	17

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

減衰試験；投与終了後、組織中ではいずれの分析対象化合物についても残留量は減少した。残留調査群 90.0mg/kg 群では、脂肪で 17mg/kg のファモキサドンが残留していたが、減衰試験期間 20 日目の試料では、0.19mg/kg にまで減少した。筋肉、肝臓及び腎臓においても、投与終了 20 日目までにファモキサドン残留量は 0.05mg/kg 未満にまで減少した。

表 4. 乳における減衰試験結果(減衰試験群：90.0mg/kg 投与、mg/kg)

試料	投与終了 1日後*	投与終了 4日後*	投与終了 12日後*	投与終了 19日後
乳	1.0、1.6	0.21、0.52	0.015、0.072	0.019

*：2 動物の平均

表 5. 各組織における減衰試験結果(減衰試験群：90.0mg/kg 投与、mg/kg)

試料	投与終了14日後	投与終了20日後
筋肉	<0.01	0.014
肝臓	0.029	0.041
腎臓	<0.01	0.016
脂肪	0.10	0.19

飼料中最大負荷量；本剤の国内における使用に基づき、表 6 及び表 7 のとおり反芻動物飼料中のファモキサドン最大負荷量が算出された。乳牛における飼料中最大負荷量は 0.035mg/kg、肉牛における飼料中最大負荷量は 0.051mg/kg であり、本試験における最低用量群である 9.0mg/kg は国内飼料中最大負荷量の約 176～257 倍であった。

表 6. 乳牛における飼料中最大負荷量

作物	作物残留濃度 (mg/kg)		乾燥重量 割合(%)	給与割合 (%)	負荷量 (mg/kg)
だいず大豆皮 (ソイハルペレット)	0.25	STMR	90	60	-
だいず大豆油かす	0.05	STMR	92	0	0.033
だいずとうふかす	0.05	STMR	92	10	0.000
だいず大豆 (全脂大豆)	0.025	STMR	89	70	0.003
飼料中最大負荷量(mg/kg)					0.035

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 7. 肉牛における飼料中最大負荷量

作物	作物残留濃度 (mg/kg)		乾燥重量 割合(%)	給与割合 (%)	負荷量 (mg/kg)
だいず大豆皮 (ソイハルペレット)	0.25	STMR	90	5	0.014
だいず大豆油かす	0.05	STMR	92	60	0.033
だいずとうふかす	0.05	STMR	92	0	0.000
だいず大豆 (全脂大豆)	0.025	STMR	89	15	0.004
飼料中最大負荷量(mg/kg)					0.051

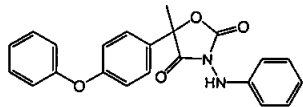
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

4. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

- ①土壌に蒸留水、0.1M 塩酸及びメタノールを加え振とう後、抽出液をろ過する。ろ液に2%ジエチレングリコール/アセトンを加え、減圧濃縮する。濃縮液を C₁₈ シリカミニカラムに移して流下した後、メタノール/水流下により溶出する。
- ②溶出液をポリスチレン樹脂ミニカラムに移して流下し流出液を捨てた後、アセトニトリルを流下し溶出させ、溶出液に2%ジエチレングリコール/アセトンを加え減圧濃縮し、窒素ガスを通じて乾固する。
- ③残留物をヘキサンに溶解しシリカゲルミニカラムに移して流下する。ヘキサン/アセトン(95:5, v/v)を流下し流出液を捨てた後、ヘキサン/アセトン(75:25, v/v)を流下し溶出する。溶出液に2%ジエチレングリコール/アセトンを加えて減圧濃縮し、室温で窒素ガスを通じて乾固する。
- ④pH3 リン酸緩衝液/アセトニトリルに残留物を溶解・定容した後、高速液体クロマトグラフィー (UV 検出器) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

名称	化学名	構造式	代謝経路図 中での記号
ファモキサドン	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 C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ (374.4)		A

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3) 残留試験結果

①圃場(畑地土壌)試験推定半減期：

親化合物のみ	火山灰・軽埴土・・・	約 2.8 日 (FOMC)
	沖積・埴壤土・・・	約 18.7 日 (DFOP)
親化合物+代謝物	火山灰・軽埴土・・・	約 2.9 日 (FOMC)
	沖積・埴壤土・・・	約 19.4 日 (DFOP)

分析機関：(財)日本食品分析センター

試料調製 及び 採取場所 [土壌種]	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値(ファモキサドン換算値、mg/kg)				平均値 の合計
				ファモキサドン [A]		代謝分解物		
				最高値	平均値	最高値	平均値	
日本植物 防疫協会 研究所 (火山灰・ 軽埴土) 畑地条件	22.5%ドライ フロアブル 1000 倍 300L/10a 4 回施用	0	—	<0.01	<0.01			
		4	0	2.16	2.16			
		4	3	1.02	1.01			
		4	7	0.81	0.79			
		4	14	0.39	0.38			
		4	21	0.22	0.22			
		4	30	0.33	0.33			
		4	60	0.22	0.22			
		4	90	0.13	0.13			
		4	120	0.08	0.08			
4	180	0.03	0.03					
日本植物 防疫協会 研究所 高知試験場 (沖積・ 埴壤土) 畑地条件	22.5%ドライ フロアブル 1000 倍 300L/10a 4 回施用	0	—	<0.01	<0.01			
		4	0	0.72	0.7			
		4	3	0.63	0.62			
		4	7	0.52	0.52			
		4	14	0.39	0.38			
		4	21	0.38	0.37			
		4	30	0.23	0.23			
		4	60	0.14	0.14			
		4	90	0.05	0.04			
		4	120	0.02	0.02			
4	180	0.02	0.02					

*半減期の算出は、First-Order Multi-Compartment (FOMC) あるいは Double First-Order in Parallel (DFOP) のモデルを用いて、申請者が実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

②容器内(畑地土壌)試験推定半減期：

親化合物のみ	火山灰・軽埴土・・・	約 8.7 日 (DFOP)
	沖積・埴壤土・・・	約 3.3 日 (FOMC)
親化合物+代謝物	火山灰・軽埴土・・・	約 8.8 日 (DFOP)
	沖積・埴壤土・・・	約 3.4 日 (FOMC)

分析機関：(財)日本食品分析センター

試料調製 及び 採取場所 [土壌種]	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値(ファモキサドン換算値、mg/kg)				平均値 の合計
				ファモキサドン [A]		代謝分解物		
	濃度	回数		最高値	平均値	最高値	平均値	
日本植物 防疫協会 研究所 (火山灰・ 軽埴土) 畑地条件	純品 2ppm (20µg/ 10g 乾土)	0	—	<0.01	<0.01			
		1	0	1.59	1.54			
		1	3	1.14	1.14			
		1	7	0.81	0.8			
		1	14	0.68	0.66			
		1	21	0.59	0.57			
		1	33	0.39	0.38			
		1	61	0.24	0.24			
日本植物 防疫協会 研究所 高知試験場 (沖積・ 埴壤土) 畑地条件	純品 2ppm (20µg/ 10g 乾土)	0	—	<0.01	<0.01			
		1	0	1.54	1.52			
		1	3	0.78	0.78			
		1	7	0.58	0.58			
		1	14	0.39	0.38			
		1	21	0.37	0.36			
		1	33	0.29	0.28			
		1	61	0.19	0.18			

*半減期の算出は、First-Order Multi-Compartment (FOMC) あるいは Double First-Order in Parallel (DFOP) のモデルを用いて、申請者が実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当り供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(µg/L)				試験機関(報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
水産 1 GLP	魚類 急性毒性試験 原体()	コイ	10	流水式	23.3~ 23.6	66.7*	37.6*	37.6*	36.1*	()	VI -2
水産 2 GLP	魚類 急性毒性試験 原体()	ニジマス	10	止水	12.0~ 12.7	5.75*	4.98*	4.98*	4.98*	()	VI -3
水産 3 GLP	魚類 急性毒性試験 原体()	ブルーギル	10	流水式	21.6~ 21.9	28*	19*	16*	13*	()	VI -4
水産 4 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 原体()	オオミジンコ	20頭 (5頭 4回復)	流水式	21.0~ 21.4	16.7*	15.7*	-	-	()	VI -5
水産 5 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 原体()	オオミジンコ	20頭 (5頭 4回復)	流水式	19.5~ 20.6	11**	12**	-	-	()	VI -6
水産 6 GLP	藻類生長 阻害性試験 原体()	緑藻	初期 生物量 3000 cells/mL	振とう 培養法	22.5~ 23.7	ErC ₅₀ (0-72h) NOECr	8.36* 1.25*			()	VI -7
水産 製剤 -1	魚類 急性毒性試験 22.5%水和剤	コイ	10	止水	25±0.5	12.5 mg/L	5.0 mg/L	2.0 mg/L	2.0 mg/L	()	VI -9
水産 製剤 -2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 22.5%水和剤	オオミジンコ	20頭 (5頭 4回復)	止水	19.9~ 20.6	算出 せず	0.20 mg/L	-	-	()	VI -10
水産 製剤 -3 GLP	藻類生長 阻害性試験 22.5%水和剤	緑藻	1×10 ⁴ cel ls/mL	振とう 培養法	22.0~ 23.7	ErC ₅₀ (0-72h) : 30.1 mg/L *** NOECr (0-72h) : 10 mg/L ***				()	VI -11

* : ファモキサドンの平均実測濃度に基づく

** : 遊泳していない個体に軽い刺激を与え、反応が見られた個体を遊泳阻害と判定した場合の EC₅₀ 値である。ファモキサドンの平均実測濃度に基づく。

*** : 申請者が算出した値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

1. 魚類急性毒性試験

(1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 水産 1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：ファモキサドン原体(純度)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*) 一群 10 尾、体長：5.1±0.28 cm、体重：1.6±0.22 g

方 法：

暴露条件；流水式、96 時間

試験区；予備検討の結果から、被験物質濃度 0.0198、0.0296、0.0444、0.0667 及び 0.100 mg/L の 5 濃度区を設けた。助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) を添加した。試験濃度区に加えて、希釈水に DMF を添加した溶媒対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を DMF に溶解し、希釈水と攪拌して連続的に調製した。

環境条件；

収容密度：10 尾/10L/試験区

水 温：23.3～23.6℃

照 明：室内灯で 16 時間明/8 時間暗

給 餌：暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水：脱塩素水道水

溶存酸素濃度：6.3～8.2 mg/L

pH：7.4～7.8

観察及び分析；暴露開始 3、24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の一般状態及び死亡の有無を観察した。鰓蓋の動きがなく、尾柄部に刺激を与えても反応がない個体を死亡と判定した。

UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析に供して試験水中のファモキサドン濃度を測定した。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0198、0.0296、0.0444、0.0667、0.100	
	平均実測濃度	0.0141、0.0219、0.0340、0.0543、0.0804	
LC ₅₀ (mg/L) (平均実測濃度に基づく) [()内は 95%信頼限界]	24h	0.0667 (0.0552～0.0892)	
	48h	0.0376 (0.0314～0.0450)	
	72h	0.0376 (0.0219～0.0543)	
	96h	0.0361 (0.0219～0.0543)	
NOEC (mg/L)	0.0219		
死亡の認められなかった最高濃度 (mg/L) (平均実測濃度に基づく)	0.0219		

中毒症状としては、表層集中、平衡喪失、出血、嗜眠状態及び活動度の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2)ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 水産 2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質:ファモキサドン原体 (純度)

供試生物:ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、一群 10 尾、体長:2.8-4.0 cm、体重:0.25-0.94 g

方 法：

暴露条件；止水式、96 時間

試験区；被験物質処理区には 3.6、5.4、8.1、12、18、27 及び 41 μ g/L の 7 濃度区を設けた。

助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) を添加した。試験濃度区に加えて、希釈水に DMF を添加した溶媒対照区と希釈水のみ対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を DMF に溶解し、希釈水と攪拌して調製した。

環境条件；

収容密度：10 尾/15L/試験区

水 温：12.0~12.7 $^{\circ}$ C

照 明：室内灯で 16 時間明/8 時間暗

給 餌：暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水： 井戸水

溶存酸素濃度：7.9~10.0 mg/L

pH：6.6~7.1

観察及び分析；暴露開始 24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の生死及び一般状態を観察した。鰓蓋の動きがなく、軽い刺激を与えても反応がない個体を死亡と判定した。

UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析に供して試験水中のファモキサドン濃度を測定した。

結 果：

試験濃度 (μ g/L)	設定濃度	3.6、5.4、8.1、12、18、27、41	
	平均実測濃度	1.3、1.7、2.9、4.2、6.8、20、24	
LC ₅₀ (μ g/L)(設定濃度に基づく) []内は平均実測濃度に基づく LC ₅₀ ()内は 95%信頼限界	24h	17.3 (14.4~22.2)	[5.75 (4.41~9.53)]
	48h	16.0 (13.3~19.9)	[4.98 (3.92~8.74)]
	72h	16.0 (13.3~19.9)	[4.98 (3.92~8.74)]
	96h	16.0 (13.3~19.9)	[4.98 (3.92~8.74)]
NOEC (μ g/L)(設定濃度に基づく) []内は平均実測濃度に基づく NOEC	3.6	[1.3]	
死亡の認められなかった最高濃度 (μ g/L)(設定濃度に基づく) []内は平均実測濃度に基づく濃度	5.4	[1.7]	

[申請者注：平均実測濃度に基づく各毒性値は、申請者が算出した]

中毒症状としては、黒色化、遊泳障害、表面集中及び横転が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3)ブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料 水産 3)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：ファモキサドン原体（純度 ）

供試生物：ブルーギルサンフィッシュ (*Lepomis macrochirus*)

一群 10 尾、平均体長：2.0 cm、平均体重：0.19 g

方 法：

暴露条件；流水式、96 時間

試験区；被験物質処理区には 0.00948、0.0142、0.0213、0.0320 及び 0.0480 mg/L の 5 濃度区を設けた。助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) を添加した。試験濃度区に加えて、希釈水に DMF を添加した溶媒対照区と希釈水のみ対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を DMF に溶解し、希釈水と攪拌して連続的に調製した。

環境条件；

収容密度：10 尾/7L/試験区

水 温：21.6～21.9℃

照 明：室内灯で 16 時間明/8 時間暗

給 餌：暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水： 井戸水

溶存酸素濃度：8.2～8.6 mg/L

pH：7.3～7.6

観察及び分析；暴露開始 24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の生死及び一般状態を観察した。UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析に供して試験水中のファモキサドン濃度を測定した。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.00948、0.0142、0.0213、0.0320、0.0480	
	平均実測濃度	0.0093、0.014、0.021、0.032、0.046	
LC ₅₀ (mg/L) (平均実測濃度に基づく) [()内は 95%信頼限界]	24h	0.028 (0.023～0.033)	
	48h	0.019 (0.016～0.022)	
	72h	0.016 (0.014～0.019)	
	96h	0.013 (0.012～0.015)	
NOEC (mg/L)		0.0093	
死亡の認められなかった最高濃度 (mg/L) (平均実測濃度に基づく)		0.093	

中毒症状としては、黒色化、表面集中及び横転が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(1) オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験(給餌)

(資料 水産 4)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：ファモキサドン原体（純度 ）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 24 時間齢未満、一群 5 頭 4 反復

方法：

暴露条件；流水式、48 時間

試験区；処理区濃度として 4.2、6.7、10.7、17 及び 27 μ g/L の 5 濃度区を設けた。助剤として、ジメチルホルムアミド (DMF) を用いた。試験濃度区に加えて、希釈水のみは無処理対照区と希釈水に助剤を添加した溶媒対照区を設けた。

試験液の調製；所定量の被験物質を希釈水に直接添加して試験液を調製した。

環境条件；

収容密度：5 頭/600mL

水温：21.0～21.4 $^{\circ}$ C

照明：室内灯で 16 時間明/8 時間暗

給餌：緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata* 及び *Ankistrodesmus falcatus*) を給餌した。

希釈水：井戸水（ ）

溶存酸素濃度：8.1～8.5 mg/L

pH：6.8～7.5

観察及び分析；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害及び一般状態を観察した。試験容器を穏やかに攪拌し 15 秒間反応がない個体を遊泳阻害と判定した。

UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析に供して試験水中のファモキサドン濃度を測定した。

結果：

試験濃度(μ g/L)	設定濃度	4.2、6.7、10.7、17、27	
	平均実測濃度	3.6、6.2、9.9、16、26	
EC ₅₀ (μ g/L) (平均実測濃度に基づく) [()内は 95%信頼限界]	24h	16.7 (15.4～18.3)	
	48h	15.7 (13.9～18.3)	
NOEC(μ g/L) (平均実測濃度に基づく)	9.9		

10.7 μ g/L 群までは、試験期間中に一般状態の異常及び遊泳阻害は観察されなかった。17 μ g/L 群では 24 時間で 30%、48 時間では 50%の個体が遊泳阻害を示した。27 μ g/L 群では 24 時間後に全ての個体が遊泳阻害を示した。

試験液中の被験物質の平均実測濃度は、設定濃度の 85.7～96.3%の範囲内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験(無給餌)

(資料 水産 5)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：ファモキサドン原体(純度)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 24 時間齢未満、一群 5 頭 4 反復

方 法：

暴露条件；流水式、48 時間

試験区；処理区濃度として 2.6、4.2、6.8、10 及び 17 μ g/L の 5 濃度区を設けた。溶解助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) を用いた。試験濃度区に加えて、希釈水のみは無処理対照区と希釈水に助剤を添加した溶媒対照区を設けた。

試験液の調製；所定量の被験物質を希釈水に直接添加して試験液を調製した。

環境条件；

収容密度：5 頭/270mL

水 温：19.5～20.6 $^{\circ}$ C

照 明：室内灯で 16 時間明/8 時間暗

給 餌：試験期間中、給餌は行わなかった。

希釈水：脱塩素水道水 (フィルターろ過)

溶存酸素濃度：8.0～8.8 mg/L

pH：8.3～8.4

観察及び分析；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害を観察した。静止している個体のうち、軽い刺激に対して速やかな反応を示さない個体を死亡、速やかに反応する個体を遊泳阻害と判定した。

試験水は UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析に供し、ファモキサドン濃度を測定した。

結 果：

試験濃度(μ g/L)	設定濃度	2.6、4.2、6.8、10、17	
	平均実測濃度	2.1、3.5、5.8、8.4、15	
EC ₅₀ (μ g/L) (平均実測濃度に基づく) [()内は 95%信頼限界]	24h	11 (9.7～14)	
	48h	12 (10～14)	
LC ₅₀ (μ g/L) (平均実測濃度に基づく) [()内は 95%信頼限界]	24h	>15	
	48h	13 (11～17)	

無処理対照区及び溶媒対照区では、試験期間中に一般状態の異常及び遊泳阻害は観察されなかった。6.8 μ g/L 群で見られた影響は、48 時間目に 1 個体が死亡と判断されたのみであった。10 μ g/L 及び 17 μ g/L 群の遊泳阻害率は 24 時間目で 30%及び 75%、48 時間目で 15%及び 75%であった。

試験液中の被験物質の平均実測濃度は、設定濃度の 71.4～100.0%の範囲内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

3. 藻類生長阻害試験

(資料 水産 6)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：ファモキサドン原体（純度 ）

供試生物：緑藻（*Pseudokirchneriella subcapitata*）、初期生物量：3000cells/mL

方 法：

暴露条件；振とう培養法、120 時間

試験区；予備試験の結果に基づき、6.3、13、25、50 及び 100 µg/L の 5 試験濃度区を設けた。助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) を 0.1mL/L で添加した。試験濃度区のほかに、被験物質を含まない無処理対照区及び溶媒対照区を設けた。

試験液の調製；DMF に溶解した被験物質を AAP 培地で希釈し、試験原液とした。この試験原液を、初期生物量が 3000 cells/mL となるよう調製した試験培地に所定量添加し、各濃度の試験液を調製した。

環境条件；

容 器：100 mL/250 mL 容ビーカー、4 反復

培養温度：22.5～23.7 °C

照 明：蛍光灯による照明（光強度約 4310 lumens/m²）連続照射

振とう速度：100 rpm

観察及び分析；暴露開始直後及び 24、48、72、96、120 時間後に細胞密度を測定した。得られた数値を基に生長曲線下面積及び生長速度を算出し、EC₅₀ を算定した。

UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析に供して、試験開始時及び終了時（120 時間）の試験水中のファモキサドン濃度を測定した。

結 果:

試験濃度(µg/L)	設定濃度	6.3、13、25、50、100
	初期実測濃度	3.9、9.2、16、38、86
	平均実測濃度	1.25、2.29、2.67、5.56、11.2
EbC ₅₀ (µg/L) (初期実測濃度に基づく) [()]内は 95%信頼限界]		72h: 22 (15~30)
ErC ₅₀ (µg/L) (初期実測濃度に基づく) []内は平均実測濃度に基づく ErC ₅₀		0-72h: 48 [8.36]
NOECb(0-120h)(µg/L) (初期実測濃度に基づく)		3.9
NOECr(0-120h)(µg/L) (初期実測濃度に基づく) []内は平均実測濃度に基づく NOECr		16 [1.25]

[申請者注：平均実測濃度に基づく各毒性値は、申請者が算出した]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

試験開始後 72 時間における無処理対照区の生物量は、開始時の 41.7 倍に増加した。被験物質処理区の 72 時間後生物量は、設定濃度の 3.9、9.2、16、38 及び 86 $\mu\text{g/L}$ 区でそれぞれ開始時の 25.9、20.9、19.1、5.9 及び 5.0 倍であった。各区の生物量を以下の表に示す。

生物量 4 連の平均値

試験区	培養時間 (時間)					
	0	24	48	72	96	120
無処理対照	3000	7580	33535	125178	565158	1273860
溶媒対照	3000	5938	20325	91148	456238	1196925
設定濃度 3.9 $\mu\text{g/L}$	3000	4170	20078	77738	402498	1202390
設定濃度 9.2 $\mu\text{g/L}$	3000	4413	17438	62603	313205	1037225
設定濃度 16 $\mu\text{g/L}$	3000	2603	14268	57273	228243	1028950
設定濃度 38 $\mu\text{g/L}$	3000	115	12325	17698	37690	142850
設定濃度 86 $\mu\text{g/L}$	3000	2008	9428	15118	29468	133395

[申請者注：設定濃度 38 $\mu\text{g/L}$ 区において、24 時間後の生物量として 0 を代入した反復があったため、この区の平均生物量は他の処理区と比較して著しく低値となっている。原文 27 頁の表における"0"は、直線性確認のため実施した細胞密度の補正（最小二乗法による）の結果負の値となった反復に代用された数値であり、実際の生物量を示すものではない。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

4. 魚類急性毒性試験 (製剤)

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水産製剤 I)

試験機関:

報告書作成年:

被験物質: ホライズンドライフロアブル (シモキサニル 30.0%、ファモキサドン 22.5%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群 10 尾、平均体長:6.4cm、平均体重:3.4g

方法:

暴露条件; 止水式、96 時間

試験区; 被験物質濃度 0.39、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、100 及び 200mg/L の 10 濃度区を設けた。助剤は添加しなかった。試験濃度区に加えて、希釈水のみでの対照区及び PCP-Na を用いた陽性対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を直接希釈水に添加し調製した。

環境条件;

収容密度: 5 尾/10L

水温: 25±0.5 °C

照明: 室内灯で 16 時間明/8 時間暗

給餌: 暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水: 井戸水

観察; 暴露開始 3、24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の一般状態及び死亡の有無を観察した。鰓蓋の動きがなく、尾柄部に刺激を与えても反応がない個体を死亡と判定した。

結果:

試験濃度(mg/L) (設定濃度)	0.39、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、 25、50、100、200	
LC ₅₀ (mg/L) (設定濃度に基づく)	24h	12.5
	48h	5.0
	72h	2.0
	96h	2.0
死亡の認められなかった最高濃度(mg/L) (設定濃度に基づく)	0.39	

中毒症状としては、0.78 ppm 以上の投与群で弱泳、遊泳障害、平衡失調及び横転が観察された。50 ppm より高濃度の試験群では 24 時間後の死亡数は 10 尾となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

5. ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (製剤)

(資料 水産製剤 2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：ホライズンドライフロアブル (シモキサニル 30.0%、ファモキサドン 22.5%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 5 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間

試験区；予備試験の結果に基づき、0.010、0.022、0.046、0.10、0.22、0.46 及び 1.0mg/L の 7 試験濃度区を設けた。助剤は使用しなかった。試験濃度区に加えて、希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験液の調製；所定量の被験物質を希釈水に添加し試験液を調製した。

環境条件；

収容密度：5 頭/100mL

水 温：19.9～20.6 °C

照 明：16 時間明/8 時間暗

給 餌：無給餌

希釈水：水道水()を脱塩素したもの

溶存酸素濃度：8.7～8.9 mg/L

pH：7.5

観 察；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害及び一般状態を観察した。

結 果：

試験濃度(mg/L) (設定濃度)	0.010、0.022、0.046、0.10、0.22、 0.46、1.0	
EC ₅₀ (mg/L) [()内は 95%信頼限界]	24h	算出せず*
	48h	0.20 (0.16～0.26)
NOEC(mg/L)	0.046	

*24 時間後の EC₅₀ は、遊泳阻害率に逆転が認められたため、算出しなかった。

0.10mg/L 以上の濃度区でミジンコの遊泳阻害が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

6. 藻類生長阻害試験 (製剤)

(資料 水産製剤 3)

試験機関:

報告書作成年: [GLP 対応]

被験物質: ホライズンドライフロアブル (シモキサニル 30.0%、ファモキサドン 22.5%)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期生物量 1×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養法、72 時間

試験区; 予備試験の結果に基づき、1.0、2.2、4.6、10、22、46 及び 100mg/L の 7 試験濃度区を設けた。試験濃度区のほかに、試験培地のみの無処理対照区を設けた。

試験液の調製; 所定量の被験物質を希釈水に添加し試験液を調製した。

環境条件;

容器: 300mL 容ガラス製三角フラスコ、3 反復

培養温度: 22.0~23.7°C

照明: 連続照射 (フラスコ液面での照度; 4100~4200 lux)

振とう速度: 100 rpm

観察; 暴露開始、24、48 及び 72 時間後に各試験区の細胞濃度を直接定量法により測定した。また、暴露終了後に細胞の変形や異常な細胞の出現について光学顕微鏡下で観察した。

結果:

試験濃度(mg/L)	1.0、2.2、4.6、10、22、46、100	
EbC ₅₀ (mg/L)	0~72h	15
ErC ₅₀ (mg/L) ()内は 95%信頼限界	24~48h	10 付近 ¹⁾
	24~72h	18
	0~72h	30.1 (26.6~34.1) ²⁾
NOECr (mg/L)	0~72h	10 ²⁾

1) 速度法 (24~48h) により算出された生長阻害率 (%) は用量反応性に乏しく、統計計算による結果の算出は不適當であると考えられたため、濃度-生長阻害率曲線から目視により求めた。

2) 申請者により算出された。

全試験区において、細胞の変形や異常な細胞の出現は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ・蚕・天敵昆虫等に対する影響

No.	供試生物	一試験区あたりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験実施機関 (報告年)
1	蚕 (春嶺×鐘月) (4 齢)	45 頭	ドライ フロアブル (50%)*	経口投与試験; 30,60,120,240,480ppm 水溶液を桑茎葉に塗布し、給餌	60ppm 以下の処理区では影響は認められなかった	()
				経皮投与試験; 30,60,120,240,480ppm 水溶液に蚕を浸漬	影響は認められなかった	
2	ミツバチ (1~7 日齢)	50 頭	原体 ()	62.5, 125, 250, 500, 1000 ppm の濃度で糖蜜に混入して投与	LC ₅₀ ppm 48 時間: >1000	()
3	ミツバチ (1~7 日齢)	50 頭	原体 ()	接触毒性; 1.6, 3.1, 6.3, 12.5, 25.0µg/Bee となるよう、1 頭当たり 2µL を腹部胸板に滴下	LD ₅₀ (µg/Bee) 48 時間: 25	()
4	マルハナバチ (働きバチ 3 日齢以上)	20 頭 3 反復	ドライ フロアブル (50%)*	接触毒性; 10000 倍液を 5 秒間散布	死亡は認められなかった	()
	マルハナバチ	働きバチ (80 頭)		2500 倍液をハウス1棟に散布	訪花活動及び幼虫への影響は認められなかった	

*ファモキサドン 50%製剤を試験に用いた。ただしこれらの試験では、ラセミ体である供試薬剤の S 体のみを有効成分として試験を委託したため、報告書では有効成分含有率が 25%と記載されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

1)ミツバチ・蚕・天敵昆虫等に対する影響 (続き)

No.	供試生物	一試験区あたりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験実施機関 (報告年)
5	オンシツ ツヤコバチ	60 頭 3 反復	ドライ フロアブル (50%)*	シャーレ試験; 2500 倍希釈液をシャーレ 内塗布し、風乾後供試虫を 放飼	24 時間後 補正死亡率:1.2%	()
		マミーカード 1 枚 5 反復		マミーカード浸漬; 2500 倍希釈液に 10 秒間浸 漬	14 日後 補正死亡率:10.7%	
		50 頭 3 反復		植物体への残留; トマト葉に 2500 倍希釈液を 散布し所定時間放置後、採 取した葉に供試虫を放飼。 24 時間後に生死を観察。	処理当日から 21 日後 において成虫に対する 影響は認められなかつ た	
		マミー数 82 及び 112		植物体寄生マミー試験; トマト葉(オンシツコナジラミ に寄生した供試虫蛹あり) に 2500 倍希釈液を散布	21 日後調査において マミーに対して影響は 認められなかった	
6	チリカブリダニ (卵・雌成虫)	卵 8~19 個 成虫 10 頭 4 反復	ドライ フロアブル (50%)*	チリカブリダニを放飼したい んげんまめ葉に 2500 倍希 釈液を 4mg/cm ² 相当散布	卵及び雌成虫に対して 影響は認められなかつ た	()
7	ヒメサカゲ'ロウ (若齢幼虫)	30 頭	原体 ()	0.45µg a.i./cm ² (ppm 2µL/cm ²) 試験溶液をガラス板に散布 し、乾燥後、容器を組み立 て供飼虫を放した	補正死亡率 2 日後:3.5%	()

*ファモキサドン 50%製剤を試験に用いた。ただしこれらの試験では、ラセミ体である供試薬剤の S 体のみを有効成分として試験を委託したため、報告書では有効成分含有率が 25%と記載されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2)鳥類に対する影響

No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	一群当り 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量	試験機関 (報告年)
1	急性毒性 14日間 原体()	コリン ウズラ	10	強制 経口 投与	292, 486, 810, 1350, 2250 mg/kg	LD ₅₀ : >2250 mg/kg	()
2	急性毒性 8日間(5日間摂餌) 原体()		10	混餌	562, 1000, 1780, 3160, 5620 ppm	LC ₅₀ : >5620 ppm	
3	急性毒性 8日間(5日間摂餌) 原体()	マガモ	10	混餌	562, 1000, 1780, 3160, 5620 ppm	LC ₅₀ : >5620 ppm	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをする。

2. 解毒法及び治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	LD50 または無毒性量	試験機関 (報告年)	記載頁
毒性-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雄:5 雌:5	強制経口	5000mg/kg	LD50: >5000mg/kg	()	VIII-7
毒性-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	雄:5 雌:5	強制経口	5000mg/kg	LD50: >5000mg/kg	()	VIII-8
毒性-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	雄:5 雌:5	経皮	2000mg/kg	LD50: >2000mg/kg	()	VIII-9
毒性-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雄:5 雌:5	吸入	5280mg/m ³	LC50: >5280mg/m ³	()	VIII-10
毒性-6 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌雄:6	塗布	—	ごく軽度の刺激性	()	VIII-12
毒性-5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	雄:6	点眼	20mg	軽度の刺激性	()	VIII-13
毒性-7 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 [Maximization法]	モルモット	雄:20 陽性 対照 雄:6	感作: 5%白色鉱油溶液 (皮内) 100%白色鉱油溶液 (経皮) 惹起: 100%白色鉱油溶液 (経皮) 33.3%白色鉱油溶液 (経皮)	陰性	()	VIII-14	
毒性-29 (GLP)	急性神経毒性 15日間観察	ラット	雄:12 雌:12	強制経口	0、500、1000、2000mg/kg	LD50: 雄; 1000mg/kg 雌; 2000mg/kg 神経毒性なし	()	VIII-17
-	急性遅発性神経毒性	急性神経毒性試験他の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと認められるため提出除外。						-
毒性-14 (GLP)	反復投与毒性 90日間	ラット	雄:20 雌:20	混餌	雌雄: 0、50、200、800、1600 ppm 雄: 3.34、13.0、52.1、106.0 雌: 4.24、16.6、65.7、130.0 mg/kg/日	NOAEL: 雌雄: 50ppm NOAEL: 雄: 3.34 雌: 4.24 mg/kg/日	()	VIII-23
毒性-15 (GLP)	反復投与毒性 90日間	マウス	雄:20 雌:20	混餌	雌雄: 0、35、350、3500、7000ppm 雄: 5.89、62.4、534、1149 雌: 8.21、79.7、757、1552 mg/kg/日	NOAEL: 雄: 350ppm 雌: 35ppm NOAEL: 雄: 62.4 雌: 8.21 mg/kg/日	()	VIII-33
-	28日間反復投与遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要が無いと認められるため提出除外。						-

網掛けの試験成績は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会及び食品安全委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	LD50 または 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載頁
毒性-16 (GLP)	反復投与毒性 90 日間	イヌ	雄:4 雌:4	混餌	雌雄: 0、40、300、1000/600 ppm (6週目に変更) 雄: 1.3、10.0、23.8/21.2 雌: 1.4、10.1、23.3/20.1 mg/kg/日	NOAEL: 雄; 40ppm 雌; 設定不可 NOAEL: 雄; 1.3 mg/kg/日 雌; 設定不可	()	VIII-40
毒性-30 (GLP)	反復投与神経毒性 90 日間	ラット	雄:12 雌:12	混餌	雌雄:0、50、200、800ppm 雄: 2.9、11.7、46.9 雌: 3.7、14.4、59.3 mg/kg/日	NOAEL: 雌雄:200ppm NOAEL: 雄:11.7 雌:14.4 mg/kg/日 神経毒性なし	()	VIII-50
毒性-17 (GLP)	1年間反復経口投与毒性/発がん性 24 カ月	ラット	雄:92 雌:92	混餌	雌雄: 0、10、40、200、400 ppm 雄: 0.422、1.62、8.37、16.8 雌: 0.528、2.15、10.7、23.0 mg/kg/日	NOAEL: 雌雄; 200ppm NOAEL: 雄; 8.37 雌; 10.7 mg/kg/日 発がん性なし	()	VIII-55
毒性-18 (GLP)	発がん性 18 カ月	マウス	雄:80 雌:80	混餌	雌雄: 5、50、700、2000 ppm 雄: 0.701、6.78、95.6、274 雌: 0.956、9.84、130、392 mg/kg/日	NOAEL: 雌雄; 50ppm NOAEL: 雄; 6.78 雌; 9.84 mg/kg/日 発がん性なし	()	VIII-84
毒性-31 (GLP)	発がん性 18ヶ月 (高用量追加試験)	マウス	雄: 50 雌: 50	混餌	雌雄: 2000、7000 ppm 雄: 246、887 雌: 348、1298 mg/kg/日	NOAEL: 求められなかった。 発がん性なし	()	VIII-108
毒性-18a (GLP)								VIII-144

網掛けの試験成績は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会及び食品安全委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	LD50 または 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載頁
毒性 -19 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 12カ月	イヌ	雄:4 雌:4	混餌	雌雄: 0、10、20、40、300、300(回復群) ppm 雄: 0.3、0.6、1.2、8.8、10.1 (回復群) 雌: 0.3、0.6、1.2、9.3、9.9 (回復群) mg/kg/日	NOAEL: 雌雄; 40ppm NOAEL: 雌雄; 1.2 mg/kg/日	()	VII -147
毒性 -19a (GLP)								VII -155
毒性 -20 (GLP)								VII -158
毒性 -21 (GLP)	繁殖試験 2世代	ラット	雄:30 雌:30	混餌	雌雄: 0、20、200、800 ppm P世代 (生育期間): 雄; 1.14、11.3、44.7 雌; 1.45、14.2、53.3 mg/kg/日 F ₁ 世代 (生育期間): 雄; 1.48、14.8、62.1 雌; 1.80、17.5、71.8 mg/kg/日	NOAEL: 親動物及び仔動物; 200ppm NOAEL: P世代; F ₁ 世代; 雄; 11.3 雌; 13.0 mg/kg/日 繁殖に対する影響なし	()	VII -165
毒性 -22 (GLP)	催奇形性	ラット	雌:25	強制経口	0、125、250、500、1000 mg/kg/日	NOAEL: 母体; 250 胎仔; 1000 mg/kg/日 催奇形性なし	()	VII -175
毒性 -23 (GLP)	催奇形性	ウサギ	雌:20	強制経口	0、100、350、1000 mg/kg/日	NOAEL: 母体; 350 胎仔; 1000 mg/kg 催奇形性なし	()	VII -180

網掛けの試験成績は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会及び食品安全委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	LD50 または無毒性量	試験機関 (報告年)	記載頁		
毒性-24 (GLP)	変異原性復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌; TA100、TA1535、TA97、TA98 大腸菌; WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)		<i>in vitro</i>	0、10、50、100、500、1000、2500、5000 µg/plate	陰性	()	VIII-185		
毒性-32 (GLP)	変異原性復帰変異 (CHO/HGPR1)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞		<i>in vitro</i>	+S9: 75.0、100、150、175、200、250 -S9: 100、150、200、250、300、400 µg/mL	陰性	()	VIII-188		
毒性-25 (GLP)	変異原性染色体異常誘発性	ヒトリンパ細胞 (HPBL)		<i>in vitro</i>	+S9: 0、15、20、25、30 -S9: 0、10、15、20、25 µg/mL	+S9: 陰性 -S9: 陽性	()	VIII-192		
毒性-26 (GLP)	変異原性染色体異常誘発性 (小核)	マウス骨髄細胞		強制経口	0、1250、2500、5000 mg/kg	陰性	()	VIII-197		
毒性-27 (GLP)	変異原性DNA損傷誘発性 (UDS)	ラット培養肝細胞		<i>in vitro</i>	0、0.05、0.1、0.5、1.5、7.5、10 µg/mL	陰性	()	VIII-199		
毒性-36 (GLP)	変異原性DNA損傷誘発性 (UDS)	ラット培養肝細胞		<i>in vitro</i>	0、0.1、0.25、0.5、1、2.5、5 µg/mL	陰性	()	VIII-201		
毒性-37 (GLP)	変異原性DNA損傷誘発性 (UDS)	ラット	雄: 5	<i>in vivo-in vitro</i>	経口 0、800、2000 mg/kg	陰性	()	VIII-203		
毒性-28	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般状態 Irwin法	マウス	雄:3	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg	()	VIII-205
			睡眠時間	マウス	雄:8	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg		
			痙攣誘発	マウス	雄:10	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg		
			正常体温	ラット	雄:6	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg		
		循環器系	血圧・心拍数	ラット	6	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg		
		自律神経系	瞳孔径	ラット	6	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg		
		消化器系	腸管輸送	マウス	8	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg		
		骨格筋	懸垂動作	マウス	8	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg		
血液	血液凝固	ラット	6	経口	0、500、1500、5000mg/kg	5000mg/kg				

網掛けの試験成績は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会及び食品安全委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	LD50 または 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載頁
毒性 - 33 (GLP) [参考]							()	VIII -210
毒性 - 34 (GLP) [参考]								VIII -214
毒性 - 35 (GLP) [参考]								VIII -218

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	LD50 または無毒性量	試験機関(報告年)	記載頁
毒性-8 (GLP)	製剤* 急性毒性 14日間観察	ラット	雄:5 雌:5	強制経口	500、1000、2000mg/kg	LD50: 1333mg/kg	()	VIII-222
毒性-9 (GLP)	製剤* 急性毒性 14日間観察	マウス	雄:5 雌:5	強制経口	雄: 1000、2500、5000 雌: 500、2500、5000 mg/kg	LD50: 雄; 855 雌; 673 mg/kg	()	VIII-223
毒性-10 (GLP)	製剤* 急性毒性 14日間観察	ウサギ	雄:5 雌:5	経皮	5000mg/kg	LD50: >5000mg/kg	()	VIII-224
毒性-12 (GLP)	製剤* 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌:6	塗布	—	ごく軽度 または 軽度の 刺激性	()	VIII-225
毒性-11 (GLP)	製剤* 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	雄:6	点眼	57mg	軽度の 刺激性	()	VIII-227
毒性-13 (GLP)	製剤* 皮膚感作性 48時間観察 [Maximization 法]	モルモット	雄:20 陽性 対照 雌:6	感作: 5%脱イオン水溶液 (皮内) 100%脱イオン水溶液 (経皮) ----- 惹起: 100%脱イオン水溶液 (経皮)	陰性	()	VIII-229	

* 製剤: DKX-007 ドライフロアブル (シモキサニル 30.0%+ファモキサドン 22.5%)

網掛けの試験成績は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会及び食品安全委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

1)原体

1. 急性毒性

(1) 急性経口毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒性-1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Crl:CD®BR 系ラット、約 7 週齢

体重：雄；194.0～232.9g、雌 158.0～162.7g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 急性経口毒性試験法

投与方法： 検体をアセトン/コーンオイル溶液に懸濁して経口投与した。投与前に約 24 時間絶食をした。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD50(mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状開始時間及び終了時間	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

中毒症状は、雌雄ともに認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 毒性-2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Crl:CD®-1(ICR)BR 系マウス、約 7 週齢
体重：雄；25.9～28.8g、雌 24.2～27.0g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 急性経口毒性試験法

投与方法： 検体をアセトン/コーンオイル溶液に懸濁して経口投与した。投与前に約 4 時間絶食をした。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD50(mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状開始時間及び終了時間	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

中毒症状は、雌雄ともに認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) 急性経皮毒性

ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒性-3)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ

体重：雄；2628～2934g、雌；2612～3014g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を脱イオン水に懸濁して、背部に24時間閉塞塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
LD50(mg/kg)	雌雄：>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状開始時間及び終了時間	投与後1日から発現 投与後6日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000

中毒症状は雌雄ともに認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。投与部位の皮膚に軽微から軽度の発赤が認められたものの、投与6日後には消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒性-4)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Crl:CD®BR 系ラット、8 週齢、
体重：雄；269～278g、雌；200～238g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

暴露方法： 検体を空気に懸濁してダストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。
暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	5240	
実際濃度 (mg/m ³)	5280	
粒子径分布 ¹⁾ (%)	< 1 μm	1.1
	< 3 μm	27
	< 10 μm	89
空気力学的質量中位径(μm)	4.7	
呼吸可能な粒子(<10μm)の割合(%)	89	
チャンバー容積(L)	38	
チャンバー(L/分)	60	
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露	

¹⁾ 重量法により 8 回測定した平均

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m ³)	雌雄：5280
LC50 (mg/m ³)	雌雄：>5280
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	暴露終了後から発現 暴露後4日目に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雌雄：5280

中毒症状としては雌雄に関係なく、鼻及び眼の分泌物、下痢、尿による会陰部の汚れ、円背位が観察された。

肉眼的病理検査では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒性-6)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、体重 2619～2818g、
一群雄 4 匹、雌 2 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体を脱イオン水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚（2 インチ四方）に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は石鹼及び温水を用いて拭き取った。

刺激性の判定は EEC(Directive 93/21)及び米国 EPA(PB88-161179;40 CFR 156.10)の基準に従って行った。

観察項目： 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高評点	投与後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0.67	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.67	0	0	0
P.I.I. ¹⁾		0.2			

注) 表の点数は 6 匹の平均値。

P.I.I.¹⁾: Primary Irritation Index

塗布 1 時間後に非常に軽度の紅斑が認められたが、24 時間後には消失した。検体は EEC の基準では「刺激性なし」に、また P.I.I.に基づく米国 EPA の基準ではカテゴリー IV 「軽微または軽度」に分類される。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対してごく軽度の刺激性を有するものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒性-5)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、体重 2094～2277g、一群雄 6 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 20mg (0.1mL に相当) を右眼に適用した。洗眼は行わなかった。

観察項目： 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

刺激性の判定は EEC(Directive 93/21)及び米国 EPA(PB89-124572; 40 CFR Part 162)に基づき行った。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目			最高 評点	投与後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜	程 度	4	0	0	0	0
	混濁	面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.17	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1.83	1.0	0.33	0
		浮 腫	4	1.0	0.5	0	0
		分泌物	3	0.33	0	0	0
	合 計*			110	7.17	3.0	0.66

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

角膜の刺激性変化はいずれの個体にも認められなかった。

結膜の刺激性変化は、軽度の発赤や浮腫が投与 1、24、48 時間後に認められ、また虹彩及び分泌物は投与 1 時間後に認められた。しかし、これらの変化は投与 72 時間後には消失した。

検体は EEC の基準では「刺激性なし」に、また米国 EPA の基準ではカテゴリ III 「角膜に対する影響または刺激が 7 日以内に消失する。」に分類される。

以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性を有すると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

3. 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒性-7)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ハートレー系モルモット、体重 352~475g、
一群雄雄 20 匹 (陽性対照雄 6 匹)

観察期間： 48 時間

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠；

感作：

(皮内感作)

肩甲骨部を刈毛し、その後 24 時間以内に次表の通り皮内感作溶液 0.05mL を 3ヶ所に 1 回皮内注射した。

(局所感作)

皮内注射 7 日後に処理部位を刈毛し、陽性対照群を除き 3%ラウリル硫酸ナトリウムを塗布した。その約 24 時間後に、下表の通り局所感作用試料を皮内注射部位に塗布した。塗布時間は約 48 時間とし、皮膚に残った検体はガーゼを用いて拭き取った。

惹起； 局所塗布 13 日後に処理部位を刈毛し、その 24 時間後に下表の通り惹起用試料を局所塗布した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

	感作				惹起
	皮内投与			塗布投与	塗布投与
	前部処置部位	中間処置部位	後部処置部位		
I 群 - 検体処理群	脱イオン水 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1)	5%検体 白色鉱油溶液	5%検体 白色鉱油溶液 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1)	100%検体 白色鉱油 溶液	100%検体 白色鉱油 溶液 ----- 33.3%検体 白色鉱油 溶液 ----- 白色鉱油
II 群 - 溶媒対照群	脱イオン水 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1)	白色鉱油	白色鉱油 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1)	白色鉱油	100%検体 白色鉱油 溶液 ----- 33.3%検体 白色鉱油 溶液 ----- 白色鉱油
III 群 - 陽性対照群	脱イオン水 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1)	0.10%DNCB 50%EtOH 溶液	0.10%DNCB 50%EtOH 溶液 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1)	0.10% DNCB 50%EtOH 溶液	0.10%DNCB アセトン溶液 ----- 0.03%DNCB アセトン溶液 ----- アセトン
IV 群 - 陽性溶媒 対照群	脱イオン水 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1)	50%EtOH 溶液	50%EtOH 溶液 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1)	50%EtOH 溶液	0.10%DNCB アセトン溶液 ----- 0.03%DNCB アセトン溶液 ----- アセトン

アジュバンド：フロイント完全アジュバンド

50%EtOH 溶液：エタノール/生理食塩水(1/1)溶液

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。皮膚反応は以下の基準に従い採点した。

皮膚反応	評点
なし	0
わずかに認められる程度の紅斑	+
軽度の散在性紅斑	1
中等度の紅斑	2
浮腫をとともなう強い紅斑	3

評点+（わずかに認められる程度の紅斑）は陽性反応とはしない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

結果： 各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	観察時間	供試動物数	感作反応動物数					感作陽性率(%)
					皮膚反応評点					
					0	+	1	2	3	
I 検体処理群	検体 白色 鉱油 溶液	100%検体	24	19	19	0	0	0	0	0
		白色鉱油溶液	48	19	19	0	0	0	0	0
		33.3%検体	24	19	19	0	0	0	0	0
		白色鉱油溶液	48	19	19	0	0	0	0	0
		白色鉱油	24	19	19	0	0	0	0	0
		白色鉱油	48	19	19	0	0	0	0	0
II 溶媒対照群	白色 鉱油	100%検体	24	20	20	0	0	0	0	0
		白色鉱油溶液	48	20	20	0	0	0	0	0
		33.3%検体	24	20	20	0	0	0	0	0
		白色鉱油溶液	48	20	20	0	0	0	0	0
		白色鉱油	24	20	20	0	0	0	0	0
		白色鉱油	48	20	20	0	0	0	0	0
III 陽性対照群	0.10% DNCB 50% EtOH 溶液	0.10%DNCB	24	6	0	0	0	6	0	100
		アセトン溶液	48	6	0	0	3	3	0	100
		0.03%DNCB	24	6	0	1	0	5	0	83.3
		アセトン溶液	48	6	0	0	2	4	0	100
		アセトン	24	6	6	0	0	0	0	0
		アセトン	48	6	6	0	0	0	0	0
IV 対照群	50% EtOH 溶液	0.10%DNCB	24	6	6	0	0	0	0	0
		アセトン溶液	48	6	6	0	0	0	0	0
		0.03%DNCB	24	6	6	0	0	0	0	0
		アセトン溶液	48	6	6	0	0	0	0	0
		アセトン	24	6	6	0	0	0	0	0
		アセトン	48	6	6	0	0	0	0	0

検体処理群において、検体処理部位に皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、DNCB惹起処置群で惹起処置24から48時間にわずかに認められる程度～中程度の紅斑が認められた。なお、検体処理群において1匹が試験14日目に死亡したが、検体によるものではないと考えられた。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。