

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

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

(製剤資料-8)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： DPX-KX007-5 WDG 製剤

| | |
|---------|--------|
| ファモキサドン | 22.7% |
| シモキサニル | 30.4% |
| その他成分 | 46.9% |
| 計 | 100.0% |

供試動物： Crl:CD®BR 系ラット、雄 7 週齢、雌 8 週齢、体重範囲：雄 198.9～235.2g、雌 177.6～200.9g、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経口投与した。投与前に約 18～19 時間絶食した。

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、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

| 投与方法 | 経口 |
|------------------------------|-----------------------------|
| 投与量(mg/kg) | 雌雄：500、1000、2000 |
| LD50(mg/kg) (95%信頼限界) | 雌雄：1333 (984～1915) |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 投与後 1 日目から開始 投与後 2 日目に終了 |
| 症状発現時間 及び消失時間 | 投与当日から開始 投与後 9 日目に終了 |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg) | 雄：1000 雌：500 |

中毒症状としては、屈曲位、嗜眠、立毛、脱毛、運動失調、虚脱姿勢、低体位及び低歩行姿勢などが認められた。

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

(製剤資料-9)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： DPX-KX007-5 WDG 製剤

| | |
|---------|--------|
| ファモキサドン | 22.7% |
| シモキサニル | 30.4% |
| その他成分 | 46.9% |
| 計 | 100.0% |

供試動物： Crl:CD-1®(ICR)BR 系マウス、雄 55～58 日齢、雌 69～72 日齢、
体重範囲：雄 28.1～34.5g、雌 23.0～27.1g、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経口投与した。投与前に約 4 時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。途中死亡または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) | 雄：1000、2500、5000 雌：500、2500、5000 |
| LD50(mg/kg) | 雄：855 雌：673 |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 投与当日から開始 投与後 7 日目に終了 |
| 症状発現時間 及び消失時間 | 投与当日から開始 投与後 15 日目まで持続 |

中毒症状としては、嗜眠、虚脱姿勢、眼からの褐色分泌物、衰弱、瀕死状態、会陰部被毛の湿りや汚れ、不規則呼吸、角膜混濁、歩行異常、眼瞼閉鎖などが認められた。

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

① ウサギにおける急性経皮毒性試験

(製剤資料-10)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： DPX-KX007-5 WDG 製剤

| | |
|---------|--------|
| ファモキサドン | 22.7% |
| シモキサニル | 30.4% |
| その他成分 | 46.9% |
| 計 | 100.0% |

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、体重範囲：雄 2002.8～2269.7g、
雌 2079.9～2530.3g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 検体を脱イオン水に湿らせて背部に 24 時間塗布した。

試験項目： 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適用部位を含む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：5000 |
| LD50 (mg/kg) | 雌雄：>5000 |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間 及び消失時間 | 投与後 2 日目から発現 投与後 15 日目まで持続 |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg) | 雌雄：5000 |

中毒症状は特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。また、投与 2 日目に、投与部位の皮膚で軽度から中等度の発赤及び軽度から中等度の浮腫が認められたものの、投与 10 日後には消失した。刺激性変化及びその他の異常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

① ウサギにおける皮膚刺激性試験

(製剤資料-12)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： DPX-KX007-5 WDG 製剤

| | |
|---------|--------|
| ファモキサドン | 22.7% |
| シモキサニル | 30.4% |
| その他成分 | 46.9% |
| 計 | 100.0% |

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、体重範囲:2258~2595g、1群雌6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(6cm²)に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は石けん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 Part 156.10)に基づき行った。

試験項目： 塗布終了1、24、48、72時間後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、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評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 | 4 | 1.67 | 0.83 | 0.33 | 0.17 |
| 浮 腫 | 4 | 0.50 | 0 | 0 | 0 |
| 合 計 | 8 | 2.17 | 0.83 | 0.33 | 0.17 |
| P.I.I. ¹⁾ | | 0.88 | | | |

注) 表の点数は6匹の平均値である。

P.I.I.¹⁾ : Primary Irritation Index

塗布1時間後に紅斑と浮腫が認められ、72時間後には1匹で非常に軽度の紅斑が認められたが、残りの5匹では紅斑は消失した。

EECの基準では検体は「刺激性なし」に、またP.I.I.に基づくEPAの基準ではカ

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。

テゴリーIV「軽度」に分類される。

[申請者注] GHS 分類では「区分外」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または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 ウサギにおける眼刺激性試験

(製剤資料-11)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： DPX-KX007-5 WDG 製剤

| | |
|---------|--------|
| ファモキサドン | 22.7% |
| シモキサニル | 30.4% |
| その他成分 | 46.9% |
| 計 | 100.0% |

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、体重範囲:2360～2758g、1群雄6匹

観察期間： 72 時間観察

投与方法： 検体約 57mg(0.1ml に相当)を右眼結膜嚢に投与した。右眼は洗眼しなかった。

観察項目： 投与 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次頁に示す。

全動物の処置眼で角膜混濁、虹彩炎、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が投与 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。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ー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。

[申請者注] GHS 分類では「区分外」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。

| 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 | 1.0 | 0 | 0 | 0 |
| | 混濁 | 面 積 | 4 | 4.0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹 彩 | | 2 | 1.0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発 赤 | 3 | 2.0 | 1.17 | 0.50 | 0 |
| | | 浮 腫 | 4 | 2.0 | 0.67 | 0 | 0 |
| | | 分泌物 | 3 | 2.16 | 0 | 0 | 0 |
| | 合 計* | | | 110 | 37.32 | 3.68 | 1.0 |

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

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

①モルモットにおける皮膚感作性試験

(製剤資料-13)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： DPX-KX007-5 WDG 製剤

| | |
|---------|--------|
| ファモキサドン | 22.7% |
| シモキサニル | 30.4% |
| その他成分 | 46.9% |
| 計 | 100.0% |

供試動物： ハートレー系モルモット、体重範囲:391～520g、1群雄 20匹

観察期間： 48 時間観察

試験方法： [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 時間以内に下表の通り皮内感作溶液 0.1mL を 3ヶ所に 1 回皮内注射した。

(局所感作)

皮内注射 6 日後に処理部位を刈毛し、陽性対照群を除き 10%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左側前部、左側後部、右側前部にそれぞれ局所塗布した。

| | 感作 | | | 惹起 |
|----------------------|--|-------------------------|--|--|
| | 皮内投与 | | | 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 脱イオン水溶液 | 5%検体 脱イオン水溶液 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1) | 100%検体 脱イオン水溶液 33.3%検体 脱イオン水溶液 脱イオン水 |
| II 群－ 溶媒対照群 | 脱イオン水 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1) | 脱イオン水 | 脱イオン水 +アジュバンド [®] 乳化溶液(1:1) | 100%検体 脱イオン水溶液 33.3%検体 脱イオン水溶液 脱イオン水 |
| 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 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) | 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

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。

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。

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 | 検体脱 イオン水 溶液 | 100%検体 | 24 | 19 | 17 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脱イオン水溶液 | 48 | 19 | 18 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 33.3%検体 | 24 | 19 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脱イオン水溶液 | 48 | 19 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脱イオン水 | 24 | 19 | 18 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脱イオン水 | 48 | 19 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| II 溶媒 対照 群 | 脱イオン 水 | 100%検体 | 24 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脱イオン水溶液 | 48 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 33.3%検体 | 24 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脱イオン水溶液 | 48 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脱イオン水 | 24 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脱イオン水 | 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 | 1 | 1 | 3 | 1 | 83.3 |
| | | アセトン溶液 | 48 | 6 | 1 | 0 | 3 | 1 | 1 | 83.3 |
| | | 0.03%DNCB | 24 | 6 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 66.7 |
| | | アセトン溶液 | 48 | 6 | 1 | 4 | 1 | 0 | 0 | 16.7 |
| | | 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 陽性 溶媒 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 |

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。

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 時間に紅斑が認められないか、場合によっては浮腫をともなう強い紅斑が認められた。なお、検体処理群において 1 匹が試験 4 日目の死亡したが、剖検の結果、肉眼的異常は認められなかった。

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。

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>

| 資料 No. | 試験の種類 | 供試 動植物等 | 試験項目・ 試験方法等 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|--------------|---------|---------------------------|---|---|------------|-------|
| 代謝 -1 GLP | 動物体内 運命 | ラット CrI:CD/BR (SD系) | 標識体又は 標識体 | 吸収・排泄 ・血漿中 C_{max} :1.0~18.6ppm ・血漿中 T_{max} :約 3.5 時間 ・血漿中半減期:約 10 時間 ・投与後 48 時間以内に投与量の約 100%が尿及び糞中に排泄され、尿:糞の排泄割合は約 1:9 であった。 ・排泄経路に用量間による差は認められなかった。 | () | IX-8 |
| | | | 低用量 :5mg/kg 高用量 :100mg/kg | 分布 投与放射能は血中最高濃度時間(投与 5 時間後)で主に肝臓と脂肪に分布し、その他の各組織にも分布したが、時間の経過とともに減衰、消失した。 | | |
| | | | 単回投与 雄 4~5 匹 雌 4~5 匹 | 代謝 ・糞中から未吸収と考えられるファモキサドン[A]が、投与量に対して 50~60%検出された。尿からは未変化のファモキサドン[A]は検出されなかった。 ・主要な代謝物として、糞中に 〃が同定された。尿中からは 〃が投与量の 〃検出され、微量代謝物として 〃が同定された。 | | |
| | | | 標識体 低用量 : 5mg/kg 反復投与 雌雄各 5 匹 | 排泄・代謝 低用量単回経口投与群と比較して、排泄及び代謝物パターンに顕著な差はなかった。 | | |
| 代謝 -2 GLP | | ラット CrI:CD/BR (SD系) | 標識体又は 標識体 低/高用量 単回/反復投与 雌雄各 2 匹 | 立体選択性 糞中のファモキサドンの R/S 鏡像異性体比は 0.88~0.97 であった。 | () | IX-22 |

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

〈代謝分解試験一覧表〉(続き)

| 資料 No. | 試験の種類 | 供試 動植物等 | 試験項目・ 試験方法等 | 試験結果の概要 | | 試験機関 (報告年) | 頁 | | | | |
|------------|---------|---------------------|------------------------|-----------|---|------------|--------------------------------------|--|----------------------------------|-----|-------|
| 代謝 -3 GLP | 動物体内 運命 | ラット Crl:CD/BR (SD系) | 標識体又は 標識体 | 胆汁 排泄 | 胆汁排泄率は約35%であり、尿中排泄率とカーカス残存率等を加えた吸収率は約40%と推定された。酵素処理した胆汁中から、%TRR未満の代謝物として が認められた。 | () | IX-24 | | | | |
| 代謝 -3a GLP | | | 低用量 : 5mg/kg | | | | | 吸収・排泄 | ラットと比較して、半減期が長い以外は著しい差は認められなかった。 | () | IX-28 |
| 代謝 -3b GLP | | | 単回投与 雌雄各5匹 | | | | | | 代謝 | | |
| 代謝 -4 GLP | 植物体内 運命 | ばれいしょ | 標識体及び 標識体 | 分布 | 処理放射能の大部分が茎葉に留まり、塊茎への移行はごく僅かであった。 | () | IX-37 | | | | |
| | | | 散布(3回) 300g a.i./ ha/回 | | 代謝 | | | 茎葉部残留放射性成分の大部分が未変化の親化合物であり、代謝物として が認められたがいずれも %TRR未満であった。 | | | |
| 代謝 -5a GLP | | | ぶどう | 標識体及び 標識体 | 散布(2回) 300g a.i./ ha/回 | 分布 | 放射能の大部分が植物体表面に留まり、植物体内への移行は極めて少なかった。 | () | IX-41 | | |
| 代謝 -5b GLP | | | | | | 代謝 | 大部分が未変化の親化合物であり、ごく少量の が認められた。 | | | | |
| 代謝 -6 GLP | トマト | 標識体及び 標識体 | 散布(2回) 630g a.i./ ha/回 | 分布 | 放射能の大部分が果実表面に留まり、植物体内への移行は極めて少なかった。 | () | IX-47 | | | | |
| | | | | 代謝 | 大部分が未変化の親化合物であり、その他の代謝分解物は認められなかった。 | | | | | | |

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

〈代謝分解試験一覧表〉(続き)

| 資料 No. | 試験の種類 | 供試 動植物等 | 試験項目・ 試験方法等 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|------------|------------------|--------------------------------|--|---|------------|-------|
| - | 土壌中運命 (好氣的 湛水土壌) | 水田において使用されないため省略。 | | | | - |
| 代謝 -7 GLP | 土壌中運命 (好氣的土壌) | ドイツ Speyer 土壌 (砂壤土) | 標識体及び 標識体 6µg/ 20g 乾土 (0.3ppm) 20°C | 半減期 <非滅菌土壌> 半減期: 6日 90%減衰期: 134日 <滅菌土壌> 処理3ヶ月後で約80%の親化合物が認められた。 代謝 分解生成物は少量であり、 以上を占める物質は認められなかった。主要な分解生成物は であり、最大 に達した後、急速に減少した。 立体選択性 試験4日後の土壌における ファモキサドンのR/S鏡像異性体比は約1.1であった。 | () | IX-50 |
| - | 土壌中運命 (嫌氣的土壌) | 好氣的土壌における推定半減期が100日未満であるため省略。 | | | | - |
| 代謝 -11 GLP | 水中運命 (加水分解) | 滅菌緩衝液 pH5 pH7 pH9 | 標識体及び 標識体 25ppb 25°C | 半減期 pH5: 41日 pH7: 2日 pH9: 1.55時間 分解 加水分解物は であり、 はさらに急速に加水分解された。 | () | IX-57 |
| 代謝 -10 GLP | 水中運命 (光分解) | 滅菌緩衝液 pH5 自然水 pH7.75 | 標識体及び 標識体 25ppb 25°C | 半減期 滅菌緩衝液(光照射): 4.6日 滅菌緩衝液(暗黒対照): 41日 自然水(光照射): 3.9時間 自然水(暗黒対照): 50時間 分解 主要な光分解物は であった。 | () | IX-61 |

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。

〈代謝分解試験一覧表〉(続き)

| 資料 No. | 試験の種類 | 供試 動植物等 | 試験項目・ 試験方法等 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|--------|-------|----------|---|---|------------|-------|
| 代謝 -8 | 土壌吸着性 | 畑地土壌 4種類 | 純品 | K_F^{ads} : 6.64~109.16 $K_F^{ads}_{OC}$: 501.4~1025.6 | () | IX-65 |
| 代謝 -9 | | 畑地土壌 3種類 | | K_F^{ads} : 4.5~25 $K_F^{ads}_{OC}$: 552.2~1091.7 | () | IX-67 |
| 有用 -17 | 生物濃縮性 | ブルーギル | 標識体 0.24 μ g/L 標識体 0.24 μ g/L, 2.4 μ g/L | 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。 | () | IX-69 |

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

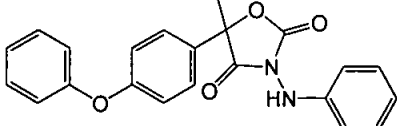
[参考]

| 資料 No. | 試験の種類 | 供試 動植物等 | 試験項目・ 試験方法等 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|---------------|---------|---------|---|---|------------|-------|
| 代謝 -12 GLP | 植物体内 運命 | 小麦 | 標識体及び 標識体 散布(3回) 200g a.i./ ha/回 | 分布 処理放射能の大部分が茎葉に留まり、可食部である子実への移行はごく僅かであった。 代謝 残留放射性成分の大部分が親化合物であり、可食部(子実)からは が認められたがごく微量であった。成熟わら試料からは が 定量された。 | () | IX-74 |

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。

<代謝分解物一覧表>

| 記号 | 由来 | 名称 (略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|------|------------|--|---|
| A | 親化合物 | 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)-2,4-オキサゾリジジオン |  |
| | | | | |

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。

<代謝分解物一覧表> (続き)

| 記号 | 由来 | 名称 (略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|----|------------|-----|-----|
| | | | | |

*1 推定分解代謝物

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。

<代謝分解物一覧表> (続き)

| 記号 | 由来 | 名称 (略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|----|------------|-----|-----|
| | | | | |

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. 動物体内運命

(1) ラット体内における代謝試験

(資料 代謝-1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

申請者注)試験報告書は全部で3報からなり、資料 代謝-1 ()には予備試験を含むほぼ全体の試験に関して、また資料 代謝-2 ()には追補として検体の糞中における化合物の光学選択性に関して、資料 代謝-3 ()には胆汁排泄試験に関して記載されている。

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)

化学構造；

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-オキサンリンンオン

比放射活性； 標識体 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 標識体 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度； 標識体 標識体

非標識体純度；

標識位置選定理由；

供試動物：CrI:CD/BR ラット(SD系)体重：201±18g 投与開始時 雄 7～8週齢、雌 9～10週齢

方法：試験群の構成を表1に示す。

表 1. 試験群の構成

| 試験群 | 用量 | 動物数 | 検討項目 | 試料採取時間 |
|-----|---------------------|---------------|------------------------|---|
| P | 標識体 100mg/kg | 雌雄各 2 匹 | 吸収、排泄、 代謝 (予備試験) | 尿及び糞：0～168 時間まで、24 時間毎 呼気：0～12、12～24、24～48 時間後 |
| | POP 標識体 100mg/kg | 雌雄各 2 匹 | | |
| A | 標識体 5mg/kg | 雌雄各 4 匹 | 血中動態 | 投与後 0.25～72 時間後までの間で 15 点 |
| B | 標識体 100mg/kg | 雌雄各 4 匹 | | |
| C | 標識体 100mg/kg | 雌雄各 4 匹 | | |
| D | 標識体 5mg/kg | 雌雄 各 5 匹 | 排泄、代謝 | 尿、糞：8、24、48、72、96、120 時間後 組織：5 日後(屠殺時) |
| E | 標識体 100mg/kg | 雌雄 各 5 匹 | | |
| F | 標識体 100mg/kg | 雌雄 各 5 匹 | | |
| G | 標識体 5mg/kg * | 雌雄 各 5 匹 | | |
| H | 標識体 5mg/kg | 雌雄 各 4 匹 | 組織分布 | 組織： $t_{C_{max}}$ 時 |
| | 標識体 5mg/kg | 雌雄 各 4 匹 | | 組織： $t_{C_{max}/2}$ 時 |
| I | 標識体 100mg/kg | 雌雄 各 8 匹 | | 組織： $t_{C_{max}}$ 時 |
| | 標識体 100mg/kg | 雌雄 各 4 匹 | | 組織： $t_{C_{max}/2}$ 時 |
| J | 対照 | 雌雄 各 2 匹以上 | - | - |

*申請者注)投与群 G は反復投与(非標識体を 14 日間投与した後、標識化合物を投与した)であり、投与群 G 以外は単回投与であった。また投与放射能は 85～250 μ Ci/kg であった。

予備試験概要:

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。

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

投 与； 標識体を非標識体で希釈した後 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム /0.01M 酢酸アンモニウムに懸濁し、経口投与した。低用量群はほぼ無影響量である 5mg/kg、高用量群は軽度の毒性が認められる 100mg/kg を用量とした。なお反復投与群の動物には、標識体の投与に先立ち、非標識体を 14 日間投与した。

試料採取； 予備試験果より、呼吸を通じた排泄については無視できると判断されたため、主試験では呼吸の採取は行わなかった。
薬物血中動態群（A、B、C）は、屠殺時に眼窩洞穿刺により血液を採取した。尿及び糞試料は屠殺時まで 24 時間毎に採取し、分析時まで凍結保存した。排泄・代謝群（D、E、F 及び G）屠殺時に、下記組織及び体液を採取し総残留放射能を測定した。

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。

全血、血漿、心臓、肺、脾臓、腎臓、肝臓、腎脂肪、精巣/卵巣、消化管及びその内容物、子宮、筋肉(脚)、脳、甲状腺、副腎、皮膚、カーカス、骨無機質及び骨髄

放射能の測定；血液及び血漿試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。得られたデータより、消失速度定数 (k)、濃度-時間曲線下面積 (AUC)、血中最高濃度到達時間 (t_{max}) 及び血中最高濃度 (C_{max}) 等の薬物動態パラメータを推定した。なお、消失速度定数 (k) は以下の計算式から算出した。

$$t_{1/2} = \ln 2 / k$$

$t_{1/2}$: 血中最高濃度到達時点 (t_{max}) から C_{max} の 1/2 に減少するまでの時間 (一次消失速度式により求める)。

$\ln 2$: 自然対数 $2 = 0.693$

尿試料は各採取時における総容量を測定し、一部を LSC で直接放射能を測定した。糞試料は粉碎し、一部を燃焼して LSC により放射能を分析した。

定量及び同定；排泄物中代謝物を定量的及び定性的に分析するため、

代謝物プロフィールを HPLC/LSC により分析した。

結果：

血中濃度推移； 標識体低用量 (5mg/kg) 投与群では、速やかな吸収が認められた。

標識体投与群では、低用量 (5mg/kg) から高用量 (100mg/kg) への用量の増加に伴い、 C_{max} 到達時間が約 3.3~6.7 時間から約 7.0~13.9 時間へと長くなった。しかし、標識体を投与した場合には、100mg/kg 群においても C_{max} 到達時間は急速で、約 3.3~5.6 時間であった。

標識体低用量投与群の全血及び血漿中濃度の消失半減期は、それぞれ約 27~35 時間及び約 10~11 時間であった。 標識体低用量投与群及び高用量投与群では、全血と血漿との間で消失半減期に差が認められ、全血からの放射能消失速度は血漿に比べ緩慢であった。このことから、放射能の赤血球への結合が示唆された。 標識体投与群では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 20 倍の差 (5mg/kg 対 100mg/kg) を反映していた。また、薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

表 5. 薬物動態パラメータ<投与群 A、B、C>

| 項目 | 投与群A | | | | 投与群B | | | | 投与群C | | | |
|---------------|------------|------|------|------|--------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
| | 標識体 5mg/kg | | | | 標識体 100mg/kg | | | | 標識体 100mg/kg | | | |
| | 全血 | | 血漿 | | 全血 | | 血漿 | | 全血 | | 血漿 | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| $t_{1/2}$ | 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 | 29 | 44 | 19 | 21 | 368 | 345 | 515 | 435 | 1010 | 1031 | 509 | 295 |
| $t_{C_{max}}$ | 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} | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 1.0 | 9.9 | 9.4 | 15.4 | 13.4 | 18.3 | 13.3 | 18.6 | 13.5 |

$t_{1/2}$: 消失半減期(時間)

AUC: 曲線下面積(ppm・時間)

$t_{C_{max}}$: 血中最高濃度到達時間(時間)

C_{max} : 血中最高濃度(ppm)

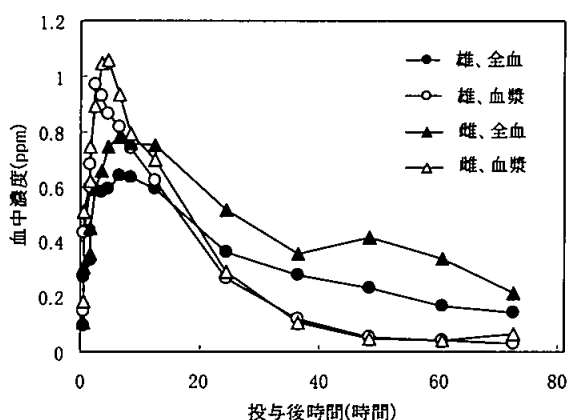


図 1. 血中濃度推移<投与群 A>
標識体、5mg/kg 投与群

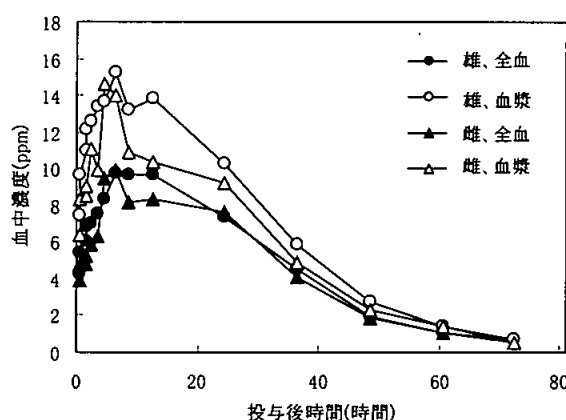


図 2. 血中濃度推移<投与群 B>
100mg/kg 投与群

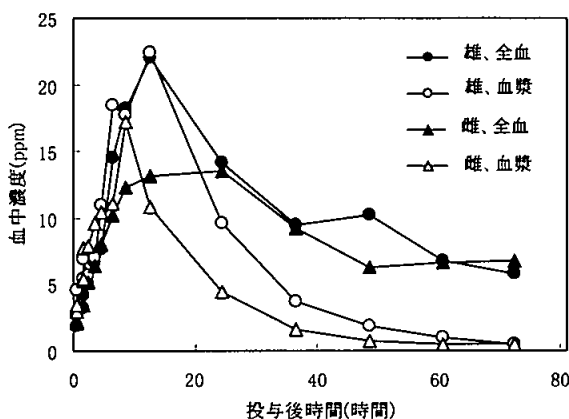


図 3. 血中濃度推移<投与群 C>
標識体 100mg/kg 投与群

申請者注) 図 1~3 は申請者が作成した。

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. 血中濃度推移(<投与群 A> 標識体 5mg/kg 投与群)

| 投与後 時間 (時間) | 血中濃度推移(標識体 5mg/kg) | | | |
|-------------------|---------------------|-----------|---------|-----------|
| | 雄 | | 雌 | |
| | 全血(ppm) | 血漿(µg/mL) | 全血(ppm) | 血漿(µg/mL) |
| 0.25 | 0.092 | 0.149 | 0.106 | 0.183 |
| 0.5 | 0.273 | 0.433 | 0.308 | 0.509 |
| 1 | 0.330 | 0.597 | 0.353 | 0.618 |
| 1.5 | 0.436 | 0.681 | 0.449 | 0.747 |
| 2 | 0.588 | 0.972 | 0.590 | 0.891 |
| 3 | 0.578 | 0.928 | 0.658 | 1.044 |
| 4 | 0.593 | 0.865 | 0.744 | 1.059 |
| 6 | 0.639 | 0.814 | 0.779 | 0.935 |
| 8 | 0.634 | 0.736 | 0.756 | 0.794 |
| 12 | 0.593 | 0.623 | 0.750 | 0.696 |
| 24 | 0.362 | 0.265 | 0.512 | 0.287 |
| 36 | 0.278 | 0.117 | 0.356 | 0.107 |
| 48 | 0.232 | 0.054 | 0.416 | 0.045 |
| 60 | 0.167 | 0.039 | 0.337 | 0.041 |
| 72 | 0.141 | 0.028 | 0.211 | 0.065 |

表 7. 血中濃度推移(<投与群 B> 100mg/kg 投与群)

| 投与後 時間 (時間) | 血中濃度推移(標識体 100mg/kg) | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------|---------|-----------|
| | 雄 | | 雌 | |
| | 全血(ppm) | 血漿(µg/mL) | 全血(ppm) | 血漿(µg/mL) |
| 0.25 | 4.299 | 7.484 | 3.920 | 6.406 |
| 0.5 | 5.451 | 9.682 | 4.756 | 8.378 |
| 1 | 6.033 | 10.980 | 4.794 | 8.496 |
| 1.5 | 6.836 | 12.150 | 5.233 | 9.045 |
| 2 | 7.013 | 12.591 | 5.849 | 11.098 |
| 3 | 7.567 | 13.427 | 6.264 | 9.975 |
| 4 | 8.301 | 13.644 | 9.491 | 14.605 |
| 6 | 9.788 | 15.253 | 9.897 | 14.022 |
| 8 | 9.692 | 13.250 | 8.132 | 10.946 |
| 12 | 9.670 | 13.823 | 8.352 | 10.398 |
| 24 | 7.334 | 10.319 | 7.589 | 9.261 |
| 36 | 4.505 | 5.837 | 4.081 | 4.872 |
| 48 | 1.986 | 2.727 | 1.854 | 2.348 |
| 60 | 1.054 | 1.457 | 1.082 | 1.381 |
| 72 | 0.696 | 0.735 | 0.570 | 0.572 |

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 8. 血中濃度推移(<投与群 C> 標識体 100mg/kg 投与群)

| 投与後 時間 (時間) | 血中濃度推移(標識体 100mg/kg) | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------|---------|-----------|
| | 雄 | | 雌 | |
| | 全血(ppm) | 血漿(µg/mL) | 全血(ppm) | 血漿(µg/mL) |
| 0.25 | 1.906 | 2.792 | 2.150 | 2.999 |
| 0.5 | 2.702 | 4.545 | 2.264 | 3.498 |
| 1 | 3.168 | 5.447 | 3.446 | 5.435 |
| 1.5 | 4.181 | 6.880 | 5.253 | 7.725 |
| 2 | 5.004 | 5.664 | 5.142 | 7.896 |
| 3 | 6.617 | 7.058 | 6.354 | 9.667 |
| 4 | 7.585 | 10.985 | 7.951 | 10.452 |
| 6 | 14.537 | 18.460 | 10.188 | 11.086 |
| 8 | 18.257 | 17.743 | 12.276 | 17.224 |
| 12 | 21.998 | 22.445 | 13.220 | 10.792 |
| 24 | 14.212 | 9.607 | 13.595 | 4.441 |
| 36 | 9.512 | 3.748 | 9.253 | 1.599 |
| 48 | 10.178 | 1.850 | 6.293 | 0.710 |
| 60 | 6.741 | 0.954 | 6.652 | 0.511 |
| 72 | 5.812 | 0.553 | 6.735 | 0.472 |

尿及び糞中排泄； 標識体低用量（5mg/kg）投与群では、投与後120時間までに尿及び糞からそれぞれ投与放射能の約11～12%及び約87～91%が回収され、放射能の大部分は投与後48時間以内に排泄物中から回収された。 標識体高用量（100mg/kg）投与群では、尿中への排泄率は投与後120時間までも投与放射能の5%以下に過ぎなかった。

標識体の単回経口投与と反復経口投与による差は認められなかった。 標識体の高用量（100mg/kg）投与群と低用量（5mg/kg）投与群では、120時間までの尿中への排泄率に差が認められた（約5%対11%）。 標識体及び 標識体の高用量を投与した場合、尿及び糞ともに、標識体間で排泄速度に顕著な差は認められなかった。また、いずれの投与群でも性差は認められなかった。

表 9. 物質収支(<投与群 D、E、F、G> 投与放射能に対する割合(%))

| 試料 | 投与群D | | 投与群E | | 投与群F | | 投与群G | |
|------------|-------------------|--------|---------------------|-------|---------------------|-------|-------------------|--------|
| | 標識体 5mg/kg単回投与 | | 標識体 100mg/kg単回投与 | | 標識体 100mg/kg単回投与 | | 標識体 5mg/kg反復投与 | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 11.73 | 10.94 | 3.98 | 2.91 | 4.96 | 3.73 | 10.71 | 10.96 |
| 糞 | 88.79 | 89.02 | 91.49 | 93.09 | 95.80 | 90.44 | 87.11 | 91.05 |
| 組織 | 0.88 | 1.06 | 0.58 | 0.30 | 0.44 | 0.38 | 0.72 | 0.98 |
| ケージ 洗浄液 | 0.29 | 0.14 | 0.13 | 0.73 | 0.05 | 0.05 | 0.15 | 0.10 |
| 合計 | 101.69 | 101.05 | 96.18 | 97.04 | 101.24 | 94.60 | 98.68 | 103.08 |

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 10. 累積投与放射能排泄率(<投与群 D> 標識体 5mg/kg 投与群)

| 投与後 時間 (時間) | 尿 | | | | 糞 | | | |
|-------------------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 |
| 0-24 | 8.76 | 8.76 | 8.20 | 8.20 | 79.36 | 79.36 | 75.61 | 75.61 |
| 24-48 | 2.34 | 11.10 | 2.23 | 10.43 | 8.15 | 87.51 | 12.19 | 87.80 |
| 48-72 | 0.39 | 11.49 | 0.32 | 10.75 | 1.06 | 88.57 | 1.00 | 88.80 |
| 72-96 | 0.15 | 11.64 | 0.11 | 10.86 | 0.16 | 88.73 | 0.15 | 88.95 |
| 96-120 | 0.09 | 11.73 | 0.08 | 10.94 | 0.06 | 88.79 | 0.06 | 89.02 |

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

申請者注)尿及び糞の累積値は申請者が計算した。

表 11. 累積投与放射能排泄率(<投与群 E> 標識体 100mg/kg 投与群)

| 投与後 時間 (時間) | 尿 | | | | 糞 | | | |
|-------------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 |
| 0-24 | 2.41 | 2.41 | 1.96 | 1.96 | 81.06 | 81.06 | 84.05 | 84.05 |
| 24-48 | 0.93 | 3.34 | 0.64 | 2.60 | 9.03 | 90.09 | 7.04 | 91.09 |
| 48-72 | 0.36 | 3.70 | 0.20 | 2.80 | 0.82 | 90.91 | 1.11 | 92.20 |
| 72-96 | 0.24 | 3.94 | 0.07 | 2.87 | 0.40 | 91.31 | 0.74 | 92.94 |
| 96-120 | 0.04 | 3.98 | 0.03 | 2.91 | 0.18 | 91.49 | 0.16 | 93.09 |

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

申請者注)尿及び糞の累積値は申請者が計算した。

表 12. 累積投与放射能排泄率(<投与群 F> 標識体 100mg/kg 投与群)

| 投与後 時間 (時間) | 尿 | | | | 糞 | | | |
|-------------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 |
| 0-24 | 3.81 | 3.81 | 2.61 | 2.61 | 89.77 | 89.77 | 82.55 | 82.55 |
| 24-48 | 0.93 | 4.74 | 0.82 | 3.43 | 4.85 | 94.62 | 5.82 | 88.37 |
| 48-72 | 0.14 | 4.88 | 0.15 | 3.58 | 0.68 | 95.30 | 0.48 | 88.85 |
| 72-96 | 0.05 | 4.93 | 0.13 | 3.71 | 0.38 | 95.68 | 1.37 | 93.22 |
| 96-120 | 0.03 | 4.96 | 0.01 | 3.73 | 0.12 | 95.80 | 0.21 | 93.44 |

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

申請者注)尿及び糞の累積値は申請者が計算した。

表 13. 累積投与放射能排泄率(<投与群 G> 標識体 5mg/kg 反復投与群)

| 投与後 時間 (時間) | 尿 | | | | 糞 | | | |
|-------------------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 |
| 0-24 | 7.70 | 7.70 | 8.53 | 8.53 | 76.04 | 76.04 | 83.00 | 83.00 |
| 24-48 | 2.40 | 10.10 | 1.82 | 10.35 | 9.66 | 85.70 | 6.26 | 89.26 |
| 48-72 | 0.41 | 10.51 | 0.39 | 10.74 | 0.89 | 86.59 | 1.28 | 90.54 |
| 72-96 | 0.14 | 10.65 | 0.15 | 10.89 | 0.46 | 87.05 | 0.44 | 90.98 |
| 96-120 | 0.07 | 10.71 | 0.07 | 10.96 | 0.06 | 87.11 | 0.07 | 91.05 |

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

申請者注)尿及び糞の累積値は申請者が計算した。

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。

組織分布； 各投与群における組織分布を表 17 及び 18 に示す。

表 17. 組織内分布(<投与群 D、H> 標識体 5mg/kg 投与群)

| 組織 | 投与群H | | | | 投与群D | |
|------|-------------------------|------------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 標識体 5mg/kg投与 | | | | 標識体 5mg/kg投与 | |
| | 5時間(t _{Cmax}) | | 36時間(t _{Cmax/2}) | | 120時間(最終屠殺) | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 血液 | 0.77 (0.97) | 0.65 (0.83) | 0.45 (0.63) | 0.59 (0.81) | 0.29 (0.50) | 0.45 (0.68) |
| 血漿 | 1.20 (0.95) | 0.78 (0.64) | 0.16 (0.14) | 0.11 (0.10) | 0.01 (0.01) | 0.01 (0.01) |
| 心臓 | 1.81 (0.14) | 2.19 (0.15) | 0.17 (0.01) | 0.40 (0.03) | 0.03 (0.00) | 0.03 (0.00) |
| 肺 | 1.01 (1.96) | 0.95 (0.09) | 0.18 (0.01) | 0.26 (0.02) | 0.04 (0.00) | 0.05 (0.01) |
| 脾臓 | 0.50 (0.02) | 0.71 (0.03) | 0.11 (0.00) | 0.18 (0.01) | 0.05 (0.00) | 0.08 (0.00) |
| 腎臓 | 1.44 (0.23) | 1.63 (0.24) | 0.23 (0.04) | 0.29 (0.04) | 0.05 (0.01) | 0.07 (0.01) |
| 肝臓 | 9.13 (7.02) | 4.58 (3.14) | 0.82 (0.89) | 0.85 (0.70) | 0.06 (0.08) | 0.09 (0.09) |
| 脂肪 | 3.20 (4.50) | 4.98 (7.10) | 0.21 (0.33) | 0.44 (0.66) | 0.02 (0.03) | 0.03 (0.04) |
| 生殖腺 | 0.39 (0.08) | 2.36 (0.05) | 0.08 (0.02) | 0.26 (0.00) | 0.01 (0.00) | 0.02 (0.00) |
| 子宮 | — (—) | 1.84 (0.17) | — (—) | 0.25 (0.02) | — (—) | 0.06 (0.00) |
| 筋肉 | 0.77 (6.95) | 0.68 (6.20) | 0.06 (0.56) | 0.09 (0.86) | 0.01 (0.11) | 0.01 (0.12) |
| 脳 | 0.44 (0.05) | 0.52 (0.07) | 0.04 (0.00) | 0.04 (0.01) | 0.01 (0.00) | 0.01 (0.00) |
| 骨 | 0.29 (0.35) | 0.30 (0.37) | 0.05 (0.06) | 0.05 (0.06) | 0.01 (0.01) | 0.01 (0.01) |
| 骨髄 | 0.42 (0.00) | 0.36 (0.00) | 0.08 (0.00) | 0.05 (0.00) | 0.03 (0.00) | 0.06 (0.00) |
| 副腎 | 2.83 (0.02) | 3.85 (0.03) | 0.17 (0.00) | 0.27 (0.00) | 0.03 (0.00) | 0.03 (0.00) |
| 甲状腺 | 1.41 (0.02) | 0.99 (0.01) | 0.11 (0.00) | 0.18 (0.00) | 0.02 (0.00) | 0.02 (0.00) |
| 皮膚 | 0.79 (2.71) | 0.87 (2.98) | 0.08 (0.30) | 0.08 (0.29) | 0.02 (0.09) | 0.01 (0.04) |
| 消化管 | 33.93 (76.30) | 37.93 (79.25) | 1.61 (5.73) | 1.46 (4.00) | 0.01 (0.04) | 0.02 (0.05) |
| カーカス | 0.60 (8.73) | 0.75 (11.33) | 0.08 (1.14) | 0.12 (1.87) | 0.01 (0.25) | 0.01 (0.22) |

上段：濃度(μg eq/g組織)、下段：投与放射能に対する割合(%)

申請者注)投与放射能に対する割合は試験実施機関に算出を依頼した。

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 18. 組織内分布 (<投与群 E、F、I> 標識体 100mg/kg 投与群及び 標識体 100mg/kg 投与群)

| 組織 | 投与群I | | | | 投与群F | | 投与群E | |
|------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | 標識体 100mg/kg | | | | 標識体 100mg/kg | | 標識体 100mg/kg | |
| | 14時間(t _{Cmax}) | | 48時間(t _{Cmax/2}) | | 120時間(最終屠殺) | | 120時間(最終屠殺) | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 血液 | 3.15 (0.23) | 6.17 (0.42) | 3.34 (0.26) | 6.57 (0.48) | 3.33 (0.30) | 3.44 (0.26) | 0.32 (0.03) | 0.15 (0.01) |
| 血漿 | 2.96 (0.14) | 4.22 (0.18) | 0.51 (0.03) | 0.61 (0.03) | 0.14 (0.01) | 0.28 (0.01) | 0.22 (0.01) | 0.06 (0.00) |
| 心臓 | 3.21 (0.01) | 6.19 (0.02) | 0.79 (0.00) | 0.96 (0.00) | 0.14 (0.00) | 0.13 (0.00) | 0.06 (0.00) | 0.06 (0.00) |
| 肺 | 2.01 (0.01) | 4.34 (0.02) | 0.87 (0.01) | 1.62 (0.01) | 0.28 (0.00) | 0.52 (0.00) | 0.18 (0.00) | 0.17 (0.00) |
| 脾臓 | 1.39 (0.00) | 2.95 (0.01) | 1.02 (0.00) | 1.29 (0.00) | 0.36 (0.00) | 0.78 (0.00) | 0.05 (0.00) | 0.03 (0.00) |
| 腎臓 | 3.11 (0.03) | 6.44 (0.05) | 1.11 (0.01) | 1.77 (0.01) | 0.36 (0.00) | 0.53 (0.00) | 0.12 (0.00) | 0.13 (0.00) |
| 肝臓 | 17.29 (0.85) | 19.77 (0.68) | 3.37 (0.19) | 3.37 (0.16) | 0.79 (0.05) | 0.56 (0.03) | 0.14 (0.01) | 0.41 (0.02) |
| 脂肪 | 10.32 (0.81) | 21.83 (1.65) | 0.62 (0.05) | 1.60 (0.13) | 0.20 (0.02) | 0.21 (0.02) | 1.73 (0.16) | 0.88 (0.07) |
| 生殖腺 | 1.56 (0.01) | 12.37 (0.01) | 0.27 (0.00) | 1.08 (0.00) | 0.07 (0.00) | 0.28 (0.00) | 0.05 (0.00) | 0.41 (0.00) |
| 子宮 | — (—) | 12.21 (0.05) | — (—) | 1.25 (0.00) | — (—) | 0.18 (0.00) | — (—) | 0.45 (0.00) |
| 筋肉 | 1.29 (0.65) | 2.62 (1.27) | 0.17 (0.09) | 0.29 (0.15) | 0.07 (0.04) | 0.04 (0.02) | 0.09 (0.05) | 0.08 (0.04) |
| 脳 | 0.73 (0.01) | 1.93 (0.01) | 0.21 (0.00) | 0.25 (0.00) | 0.03 (0.00) | 0.06 (0.00) | 0.02 (0.00) | 0.03 (0.00) |
| 骨 | 0.87 (0.06) | 1.59 (0.10) | 0.22 (0.02) | 0.29 (0.02) | 0.14 (0.01) | 0.15 (0.01) | 0.12 (0.01) | 0.08 (0.01) |
| 骨髄 | 1.62 (0.00) | 3.91 (0.00) | 0.69 (0.00) | 1.79 (0.00) | 0.21 (0.00) | 0.55 (0.00) | 0.94 (0.00) | 2.22 (0.00) |
| 副腎 | 7.00 (0.00) | 17.33 (0.01) | 0.99 (0.00) | 2.04 (0.00) | 0.14 (0.00) | 0.26 (0.00) | 1.32 (0.00) | 0.72 (0.00) |
| 甲状腺 | 2.10 (0.00) | 5.02 (0.00) | 0.49 (0.00) | 0.65 (0.00) | 0.19 (0.00) | 0.10 (0.00) | 0.05 (0.00) | 0.12 (0.00) |
| 皮膚 | 1.60 (0.30) | 3.25 (0.59) | 0.35 (0.07) | 0.36 (0.07) | 0.14 (0.04) | 0.17 (0.03) | 0.29 (0.07) | 0.22 (0.04) |
| 消化管 | 57.76 (9.99) | 109.63 (15.61) | 6.60 (1.04) | 6.68 (0.87) | 0.12 (0.02) | 0.13 (0.02) | 0.38 (0.06) | 0.55 (0.06) |
| カーカス | 1.64 (1.24) | 4.41 (3.45) | 0.25 (0.20) | 0.40 (0.33) | 0.07 (0.07) | 0.08 (0.07) | 0.52 (0.48) | 0.24 (0.21) |

上段：濃度(μg eq/g組織)、下段：投与放射能に対する割合(%)

申請者注)投与放射能に対する割合は試験実施機関に算出を依頼した。

標識体 5mg/kg 投与群においては、 $t_{C_{max}}$ 時（投与 5 時間後）における残留放射能の組織/血液濃度比は、心臓、肝臓及び脂肪組織で高かった（組織/血液濃度比 3 以上）が、 $t_{C_{max}/2}$ 時（投与 36 時間後）までには、これらの組織からの放射能の急速な排泄が認められ、残留放射能の組織/血液濃度比が 1 以上であった組織は肝臓のみであった。その他の組織では、残留放射能の蓄積は認められなかった。

標識体 100mg/kg 投与群においても同様に、 $t_{C_{max}}$ （投与 14 時間後）においては、肝臓及び脂肪組織から高い残留放射能（組織/血液濃度比 3 以上）が検出されたが、その後、残留放射能はこれらの組織から急速に排泄され、 $t_{C_{max}/2}$ 時には全ての組織で組織/血液濃度比が 1 以下となった。

最終屠殺時（投与 120 時間後）においては、標識体 5mg/kg 及び 100mg/kg 投与群とも、いずれの臓器及び組織においても残留放射能の特異的な蓄積は認められなかった（組織/血液濃度比 0.5 以下）。

標識体 100mg/kg 投与群では、脂肪組織から最も高い残留放射能（組織/血液濃度比 5 以上）が認められた。

また、雌雄間及び用量群間（標識体 5mg/kg 投与群と 100mg/kg 投与群）で、組織内残留放射能の分布に差は認められなかった。

表 19. 残留放射能の組織/血液濃度比(<投与群 D、H> 標識体 5mg/kg 投与群)

| 組織 | 投与群H | | | | 投与群D | |
|-----|----------------------|-----|-------------------------|-----|-------------|------|
| | 標識体 5mg/kg | | | | 標識体 5mg/kg | |
| | 5時間($t_{C_{max}}$) | | 36時間($t_{C_{max}/2}$) | | 120時間(最終屠殺) | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 血液 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 血漿 | 1.6 | 1.2 | 0.4 | 0.2 | <0.1 | <0.1 |
| 心臓 | 2.4 | 3.4 | 0.4 | 0.7 | 0.1 | 0.1 |
| 肺 | 1.3 | 1.5 | 0.4 | 0.4 | 0.1 | 0.1 |
| 脾臓 | 0.6 | 1.1 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |
| 腎臓 | 1.9 | 2.5 | 0.5 | 0.5 | 0.2 | 0.2 |
| 肝臓 | 11.9 | 7.0 | 1.8 | 1.4 | 0.2 | 0.2 |
| 脂肪 | 4.2 | 7.7 | 0.5 | 0.7 | 0.1 | 0.1 |
| 生殖腺 | 0.5 | 3.6 | 0.2 | 0.4 | <0.1 | <0.1 |
| 子宮 | — | 2.8 | — | 0.4 | — | 0.1 |
| 筋肉 | 1.0 | 1.0 | 0.1 | 0.2 | <0.1 | <0.1 |
| 脳 | 0.6 | 0.8 | 0.1 | 0.1 | <0.1 | <0.1 |
| 骨 | 0.4 | 0.5 | 0.1 | 0.1 | <0.1 | <0.1 |
| 骨髄 | 0.5 | 0.6 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 副腎 | 3.7 | 5.9 | 0.4 | 0.5 | 0.1 | 0.1 |
| 甲状腺 | 1.8 | 1.5 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | <0.1 |
| 皮膚 | 1.0 | 1.3 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | <0.1 |

(表中の数値は残留放射能の組織/血液濃度比)

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 20. 残留放射能の組織/血液濃度比

(<投与群 E、F、I> 標識体 100mg/kg 投与群及び 標識体 100mg/kg 投与群)

| 組織 | 投与群I | | | | 投与群F | | 投与群E | |
|-----|--------------------------|-----|----------------------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | 標識体 100mg/kg | | | | 標識体 100mg/kg | | 標識体 100mg/kg | |
| | 14時間(t _{Cmax}) | | 48時間(t _{Cmax/2}) | | 120時間(最終屠殺) | | 120時間(最終屠殺) | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 血液 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 血漿 | 0.9 | 0.7 | 0.2 | 0.1 | <0.1 | 0.1 | 0.7 | 0.4 |
| 心臓 | 1.0 | 1.0 | 0.2 | 0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.2 | 0.4 |
| 肺 | 0.6 | 0.7 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.6 | 1.1 |
| 脾臓 | 0.4 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 腎臓 | 1.0 | 1.0 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.9 |
| 肝臓 | 5.5 | 3.2 | 1.0 | 0.5 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 2.7 |
| 脂肪 | 3.3 | 3.5 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 5.4 | 5.9 |
| 生殖腺 | 0.5 | 2.0 | 0.1 | 0.2 | <0.1 | 0.1 | 0.2 | 2.7 |
| 子宮 | — | 2.0 | — | 0.2 | — | 0.1 | — | 3.0 |
| 筋肉 | 0.4 | 0.4 | 0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.3 | 0.5 |
| 脳 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.1 | 0.2 |
| 骨 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.4 | 0.5 |
| 骨髄 | 0.5 | 0.6 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 2.9 | 14.8 |
| 副腎 | 2.2 | 2.8 | 0.3 | 0.3 | <0.1 | 0.1 | 4.1 | 4.8 |
| 甲状腺 | 0.7 | 0.8 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | <0.1 | 0.2 | 0.8 |
| 皮膚 | 0.5 | 0.5 | 0.1 | 0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.9 | 1.5 |

(表中の数値は残留放射能の組織/血液濃度比)

表 21. 肝臓及び脂肪組織における半減期(時間)

| 組織 | 雄 | | 雌 | |
|----|------------|--------------|------------|--------------|
| | 標識体 5mg/kg | 標識体 100mg/kg | 標識体 5mg/kg | 標識体 100mg/kg |
| 肝臓 | 8.9 | 12.8 | 14.6 | 13.4 |
| 脂肪 | 7.9 | 8.9 | 8.4 | 9.0 |

代謝；結果を表22に要約した。

糞からは主に3種類の放射性成分が認められた。これらの成分は 標識体及び 標識体のいずれを投与した動物からも回収された。分析の結果、主要成分は未変化の ファモキサドン[A]であり、その他の 代謝物は、 と同定された。

標識体投与動物の尿からは、数種類の放射性成分が検出された。主要な尿中代謝物は と同定された。また 標識体投与動物の尿からは、 種類の主要放射性成分 が検出され、この主要代謝物は であると同定された。 は と考えられる代謝物である。

少量代謝物として、 が 標識体 100mg/kg 投与群の糞から、 が 標識体 100mg/kg 群の雌の尿からそれぞれ検出された。

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。

標識体低用量（5mg/kg）単回投与群と高用量（100mg/kg）単回投与群の雌雄における投与放射能の尿中への排泄率を比較すると、低用量群では約 11%が排泄されたのに対して、高用量群における排泄率は約 3～5%と低かった。また糞中では、約 80～83%の未変化の親化合物が高用量群から回収され、低用量群における未変化の親化合物の回収率約 51～57%に比べて高かった。

標識体低用量単回投与群と反復投与群の糞を比較すると、雌におけるの生成量は、単回投与群では であるのに対し、反復投与群では であった。このことは、検体を反復投与した場合には、可能性を示唆している。

表 22. 代謝物プロフィール

| 代謝物 | 投与群 D | | 投与群 F | | 投与群 G | | 投与群 E | | |
|-----|---------------|------|-----------------|------|---------------|------|-----------------|------|------|
| | 標識体 5mg/kg | | 標識体 100mg/kg | | 標識体 5mg/kg | | 標識体 100mg/kg | | |
| | 単回投与 | | 単回投与 | | 反復投与 | | 単回投与 | | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 尿 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| 糞 | ファミキチン[A] | 50.9 | 56.7 | 82.6 | 80.0 | 58.6 | 59.2 | 78.5 | 83.6 |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

— : 該当せず

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

推定代謝経路；主要代謝経路は

推定代謝経路を図 4 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。

注：[]は代謝分解物記号を示す

図4 ファモキサドンのラットにおける推定代謝経路

(申請者注:資料 代謝-3の推定代謝経路を含む)

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。

(2)ラット体内における代謝試験

(資料 代謝-2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

本試験の目的：ラット体内における代謝試験（資料 代謝-1（ ））の糞試料を用いて未変化体ファモキサドンの鏡像異性体比を測定し、吸収の立体選択性について検討した。

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）

化学構造；

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

比放射活性； 標識体 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 標識体 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度； 標識体 標識体

非標識体純度；

立体異性体比； R/S = 1.0

標識位置選定理由；

供試動物：CrI:CD/BR ラット(SD系)

平均体重 雄 214g、雌 207g

投与開始時 雄 7~8 週齢、雌 9~10 週齢

申請者注)ラット体内における代謝試験(資料 代謝-1)の排泄・代謝群 D、E、F 及び G から選抜された各群 2 匹、4 群合計雌雄各 8 匹の体重を用いて、申請者が平均体重を算出した。

方法：

分析試料；投与後 0~48 時間の糞、4 投与群×雌雄×2 匹=計 16 点

申請者注)本試験には、ラット体内における代謝試験(資料 代謝-1)の排泄・代謝群 D、E、F、G (各群雌雄各 5 匹)から各群雌雄各 2 匹の糞試料を供試した。

分析；総重量の約 10%に相当する糞をアセトニトリル：水(3:1、v/v)を用いて抽出し、遠心分離後、上清を放射化学的フロー検出器付きキラル高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。

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。

結 果：結果を表 1 に示す。

表 1. ラット糞中の未変化[¹⁴C]ファモキサドンの R/S 異性体比

| 投与群 | 標識体 | 群 | | 平均 R/S 比 | |
|-----|-----|----------|------|----------|------|
| | | 供試標識化合物 | | | |
| | | 供試標識化合物 | | 1.00 | |
| | | 供試標識化合物 | | 1.03 | |
| F | | 100mg/kg | 単回投与 | 雄 | 0.98 |
| | | | | 雌 | 0.97 |
| E | | 100mg/kg | 単回投与 | 雄 | 0.95 |
| | | | | 雌 | 0.96 |
| D | | 5mg/kg | 単回投与 | 雄 | 0.87 |
| | | | | 雌 | 0.87 |
| G | | 5mg/kg | 反復投与 | 雄 | 0.87 |
| | | | | 雌 | 0.90 |

高用量群ではいずれも R/S 鏡像異性体比が 0.97 ± 0.04 (n=8) であり、立体選択性は認められなかった。低用量群ではいずれも R/S 鏡像異性体比が 0.88 ± 0.05 (n=8) であり、(R)-体の代謝にわずかな立体選択性が認められた。

申請者注) 本試験は、糞中において未吸収と考えられるファモキサドンの R/S 比を測定することにより、立体選択的な吸収性の有無を調べることを目的として実施した。試験結果より、R/S 比は概ね 1 に近く、顕著な立体選択性は認められなかった。よって、R 体及び S 体はほぼ同様に吸収されることが示唆された。

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)ラットにおける胆汁排泄試験

(資料 代謝-3)

試験機関：：

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)

化学構造；

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

比放射活性； 標識体 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 標識体 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度； 標識体 標識体

非標識体純度；

標識位置選定理由；

供試動物：CrI:CD/BR ラット (SD 系)

平均体重：雄 196g、雌 160g、投与開始時：雌雄約 8 週齢

方 法：

投 与；投与 3 日前までに動物の胆管にカニューレを挿入した。最低 3 日間の回復期間後、標識体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム/0.01M 酢酸アンモニウムに懸濁し、動物に経口投与した。各動物に対する設定投与放射エネルギーは約 25 μCi であった。試験群の構成を表 1 に示す。

表 1. 試験群の構成

| 群 | 動物数 | 標識体 | 投与量 | 投与方法 | 屠殺時間 |
|------|---------|-----|--------|--------|-------|
| 胆汁排泄 | 雌雄各 5 匹 | | 5mg/kg | 単回経口投与 | 48 時間 |
| | 雌雄各 5 匹 | | 5mg/kg | 単回経口投与 | 48 時間 |
| 対照 | 雌雄各 1 匹 | — | — | — | 48 時間 |

申請者注)群当り雌雄計 9 匹に標識体が投与されたが、胆汁排泄試験には雌雄各 5 匹を用いた。

試料採取；胆汁は投与 1、3、6、10、16、24、36 及び 48 時間後に採取した。また尿及び糞を投与 12、24 及び 48 時間後に採取した。

定量及び同定；採取した胆汁、尿、糞、さらに尿及び糞の最終採取後のケージ洗浄液、屠殺動物から採取した血液及びカーカスにおける放射能を LSC を用いて分析した。採

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。

取した胆汁試料は 0.01M 酢酸アンモニウム水溶液で希釈し遠心分離した後、HPLC により分析した。

また、胆汁中の代謝物を分析するために、胆汁試料を

に供した。

結果：

吸収、分布及び排泄；結果を表2～4に示す。

投与0～48時間後に投与放射能の約30～39%が胆汁中に排泄された。胆汁への放射能の排泄率に関し、性差または標識体間に統計学的差（studentのt-検定による）は認められなかった（但し、雄の 及び 標識体投与群間を除く）。

放射能は尿中に約2～6%、また糞中に約56～65%が排泄された。尿及び糞を介した投与放射能の排泄に、性または標識体間における差は認められなかった。

表 2. 胆汁への投与放射能の排泄

| 投与後時間 (時間) | 標識体 (5mg/kg) | | 標識体 (5mg/kg) | |
|---------------|--------------|-------|--------------|-------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 0 - 1 | 0.54 | 0.13 | 0.31 | 0.22 |
| 1 - 3 | 3.82 | 3.65 | 5.53 | 7.59 |
| 3 - 6 | 5.47 | 6.32 | 7.41 | 7.35 |
| 6 - 10 | 9.44 | 7.42 | 11.64 | 8.54 |
| 10 - 16 | 6.25 | 7.50 | 7.20 | 6.90 |
| 16 - 24 | 3.43 | 2.22 | 4.32 | 2.80 |
| 24 - 36 | 1.89 | 2.25 | 1.68 | 1.01 |
| 36 - 48 | 0.37 | 0.35 | 0.52 | 0.24 |
| 0 - 48 | 31.20 | 29.83 | 38.61 | 34.65 |

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

表 3. 尿及び糞への投与放射能排泄率

| 投与後時間 (時間) | 尿 | | | | 糞 | | | |
|---------------|---------------|------|-----------|------|---------------|-------|-----------|-------|
| | 標識体 5mg/kg | | 標識体5mg/kg | | 標識体 5mg/kg | | 標識体5mg/kg | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 0 - 12 | 2.49 | 3.96 | 1.40 | 1.47 | 38.15 | 19.32 | 32.23 | 34.30 |
| 12 - 24 | 0.61 | 1.07 | 0.58 | 0.31 | 24.11 | 37.03 | 18.46 | 21.00 |
| 24 - 48 | 0.33 | 0.53 | 0.32 | 0.17 | 3.18 | 6.28 | 5.60 | 1.50 |
| 0 - 48 | 3.43 | 5.56 | 2.31 | 1.95 | 65.44 | 62.63 | 56.29 | 56.79 |

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

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. 投与放射能の分布、推定吸収率及び回収率(投与 48 時間後)

| | 標識体 (5mg/kg) | | 標識体 (5mg/kg) | |
|----------|--------------|--------|--------------|-------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 | 31.20 | 29.83 | 38.61 | 34.65 |
| 尿 | 3.43 | 5.56 | 2.31 | 1.95 |
| 糞 | 65.44 | 62.63 | 56.29 | 56.79 |
| ケージ洗浄液 | 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 | 103.50 | 100.02 | 97.76 | 94.27 |
| 推定吸収率(%) | 37.72 | 36.92 | 41.34 | 37.29 |

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

申請者注)推定吸収率は下記計算式を用いて計算した。消化管を介した推定吸収率は、胆汁、尿、カーカス及び血液中の放射能の合計として計算した。

$$\text{推定吸収率} = \text{放射能分布率の合計(胆汁 + 尿 + カーカス + 血液)}$$

推定吸収率は 標識体投与群の雌雄で約37~38%、 標識体投与群の雌雄で約37~41%であった。吸収率について、性または標識体間に差は認められなかった。申請者注)投与48時間後では、消化管内に未吸収放射能はないと思われることから、消化管内容物を含むカーカスを吸収率の算出に加えた。

代 謝；胆汁中の代謝物プロフィールを表 5 に示す。

親化合物は胆汁試料中には検出されなかった。胆汁試料中には

により

が認められた。 標識体投与群からは

が認めら

れた。 標識体投与群からは同じく

が認められた。上記代謝

物のうち主要代謝物は、 標識体投与群では、 標識体投与群では であった。なお、特定の糞試料について代謝物を分析したが、糞抽出物には未変化の親化合物のみ認められた。これら糞試料における親化合物の量は投与放射能の 26~58%の範囲にあった。尿については放射能が低かったため分析しなかった。

申請者注)尿・糞と胆汁において代謝物の異なる理由は、酵素処理を胆汁試料についてのみ実施したことによると考えられる。

推定代謝経路を図 1 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。

表 5. 酵素処理後の代謝物プロフィール

| | 標識体、5mg/kg | | 標識体、5mg/kg | |
|----|------------|---------|------------|--------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| | 6-10 時間 | 6-10 時間 | 3-6 時間 | 3-6 時間 |
| 胆汁 | 11.76 | 9.90 | 13.70 | 9.14 |
| | | | | |

(表中の値は投与放射能に対する割合(%))

図1 ファモキサドンのラットにおける推定代謝経路

(申請者注：資料 代謝-1 の推定代謝経路を含む)

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。

(4)イヌ体内における代謝試験 — 血中薬物動態及び組織内分布

(資料 代謝-3a)

試験機関：

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)
化学構造；

+標識部位

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

比放射活性； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度；

非標識体純度；

標識位置選定理由；

供試動物：ビーグル犬、約6~8か月齢、雄7匹、体重範囲：8.2~10.8kg (投与前日)

方法：試験群の構成を表1に示す。

表1 試験群の構成

| 投与群 | 目的 | 動物数 | 投与量 | 血液採取時間 |
|-----|-------|-----|---------|---|
| A | 薬物動態 | 雄3匹 | 15mg/kg | 投与前、投与後0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12、18、24、36、48、72、96時間 |
| B | 組織内分布 | 雄3匹 | 15mg/kg | 屠殺直前(投与後2時間) |
| C | 対照 | 雄1匹 | — | 投与前、投与後2、4、8、96時間 |

投与液の調製；カルボキシメチルセルロースナトリウムを0.01M酢酸アンモニウム水溶液に溶解して1%溶液とした後、ポリソルベート80(Tween 80)を加え0.5%ポリソルベート80(Tween 80)溶液を調製し、これを担体とした。非標識体(純度)をアセトニトリルに溶解させた後、標識体を混合し、担体を加えて群A用の投与液とした。また、群B用投与液も同様に調製した。群C用投与液には、担体を用いた。

投与；調製された投与液を、各イヌに単回強制経口投与した。

試料採取及び分析；投与前、投与0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12、18、24、36、48、72及び96時間後に、群Aの動物の頸静脈から血液を採取した。群Bの動物からは、屠殺直前に頸動脈から血液を採取した。また、群C(対照群)の動物からは投与前、投与2、4、8及び96時間後に、頸動脈から血液を採取した。

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。

投与前（投与約 24 時間前から）、投与 12、24、48、72 及び 96 時間後に、群 A 及び C の動物から尿及び糞を採取した。

群 A 及び C の動物は最終試料採取時（投与 96 時間後）に、群 B の動物は血中最高濃度（C_{max}）後に屠殺した。屠殺時に、全動物から下記組織及び臓器を放射能測定用として採取した。

片側眼球（総 ¹⁴C の測定）、他の眼球の眼房水（¹⁴C の測定）及び眼の残渣（代謝物の分析）、肝臓及び脂肪（腸間膜）

放射能の測定；採取した血液を遠心分離により血漿と赤血球に分け、血漿は LSC で、また赤血球は燃焼し LSC で分析した。尿は LSC で分析した。また、糞はエタノール：水(80：20、v/v)でホモジナイズした後、燃焼し LSC により分析した。眼球試料は IN 水酸化ナトリウムでホモジナイズした後、LSC で放射能を測定した。また、眼房水、肝臓、脂肪も LSC を用いて放射能を分析した。

飼育ケージ付着放射能は、動物を屠殺した後、1%第三リン酸ナトリウム(TPS)溶液でケージを洗浄し LSC 分析試料とした。また TPS 洗浄後にケージをガーゼパッドでふき取り、パッド及び投与器具をエタノールで抽出した後、LSC 分析に供した。

結果：

物質収支；群 A の投与量に対する排泄放射能の総回収率を表 2 に示す。

表 2. 物質収支(<投与群 A> 投与放射能に対する割合 (%))

| 試料 | 採取時間(時間) | 平均(3 動物) | | 平均(2 動物*) | |
|---------|----------|----------|------|-----------|------|
| | | 排泄 | 累積 | 排泄 | 累積 |
| 尿 | 0-12 | 1.77 | 1.77 | 1.70 | 1.70 |
| | 12-24 | 1.32 | 3.08 | 0.76 | 2.46 |
| | 24-48 | 2.40 | 5.48 | 0.79 | 3.26 |
| | 48-72 | 1.31 | 6.80 | 0.62 | 3.87 |
| | 72-96 | 0.87 | 7.67 | 0.40 | 4.27 |
| 糞 | 0-12 | 20.7 | 20.7 | 31.1 | 31.0 |
| | 12-24 | 41.0 | 61.8 | 37.4 | 68.6 |
| | 24-48 | 5.59 | 67.4 | 1.36 | 69.9 |
| | 48-72 | 2.14 | 69.5 | 0.77 | 70.7 |
| | 72-96 | 0.85 | 70.3 | 0.35 | 71.0 |
| ケージ洗浄液 | 96 | 0.57 | | 0.43 | |
| 拭き取りパッド | 96 | 0.17 | | 0.17 | |
| 合計 | 0-96 | 78.8 | | 75.9 | |

* 動物番号 H09764 を平均の計算から除いた(除いた理由については、薬物動態の項で説明する)。

群 A の投与放射能に対する排泄放射能の割合は、平均 78.8%であった。イヌから回収された放射能の大部分は糞から検出され（投与放射能の 70.3%）、残りの放射能は主に尿から検出された（投与放射能の 7.67%）。

群 A では、投与放射能の 70.3%のうち 61.8%が投与後 24 時間以内に糞中に排泄され、また投与放射能の 7.67%のうち 3.08%が投与後 24 時間以内に尿中に排泄された(表 2)。

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。

組織分布；組織試料の分析結果を表 3 に示す。

表 3. 組織内分布(<投与群 A、B> 放射能濃度及び投与放射能に対する割合)

| 組織 | 投与群 A | | 投与群 B |
|-----|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 投与 96 時間後 | | 投与 2 時間後 |
| | 平均(3 動物) | 平均(2 動物*) | 平均(3 動物) |
| 眼房水 | 0.091 (<0.005) | 0.068 (<0.005) | 0.061 (<0.005) |
| 眼球 | 0.135 (<0.005) | 0.084 (<0.005) | 0.106 (<0.005) |
| 眼残渣 | 0.173 (<0.005) | 0.097 (<0.005) | 0.131 (<0.005) |
| 脂肪 | 0.945 (0.05) | 0.610 (0.04) | 2.80 (0.10) |
| 肝臓 | 1.34 (0.39) | 0.795 (0.20) | 4.45 (0.83) |
| 血漿 | - | - | 0.999 (0.01) |
| 赤血球 | - | - | 0.413 (<0.005) |
| 合計 | (0.45) | (0.24) | (0.94) |

上段：放射能濃度(μg eq/g) 下段：投与放射能に対する割合(%)

* 動物番号 H09764 を平均の計算から除いた(除いた理由については、薬物動態の項で説明する)。

A 群及び B 群では肝臓 (1.34ppm) 及び腸間膜脂肪 (0.945ppm) における残留放射能濃度が高かったが、眼球における放射能濃度は肝臓及び脂肪と比較してはるかに低かった。

薬物動態；血漿及び赤血球中の放射能濃度の経時的推移を表 4 に示す。

表 4. 血中濃度推移(<投与群 A> 残留放射能濃度(ppm))

| 採取時間 (時間) | 血漿 | | 赤血球 | |
|--------------|----------|-----------|----------|-----------|
| | 平均(3 動物) | 平均(2 動物*) | 平均(3 動物) | 平均(2 動物*) |
| 0.25 | 0.543 | 0.495 | 0.198 | 0.189 |
| 0.5 | 0.940 | 0.785 | 0.405 | 0.407 |
| 1 | 1.38 | 1.19 | 0.501 | 0.460 |
| 2 | 1.53 | 1.36 | 0.605 | 0.593 |
| 4 | 1.31 | 1.24 | 0.626 | 0.618 |
| 6 | 1.18 | 1.12 | 0.604 | 0.584 |
| 8 | 1.07 | 1.02 | 0.620 | 0.594 |
| 10 | 1.01 | 0.976 | 0.581 | 0.554 |
| 12 | 0.979 | 0.939 | 0.601 | 0.572 |
| 18 | 1.25 | 0.849 | 0.719 | 0.545 |
| 24 | 1.50 | 0.775 | 0.906 | 0.528 |
| 36 | 1.38 | 0.750 | 0.930 | 0.520 |
| 48 | 1.13 | 0.623 | 0.890 | 0.505 |
| 72 | 0.822 | 0.504 | 0.779 | 0.447 |
| 96 | 0.597 | 0.382 | 0.648 | 0.378 |

* 動物番号 H09764 を群 A の平均の計算から除いた(除いた理由については、以下の項で説明する)。

血漿では最高濃度到達時間 (T_{max}) は平均約 2 時間であり、12 時間以内に平均最高濃度 (C_{max}) の約 2/3 に減少した。一方、赤血球では最高濃度到達時間 (T_{max}) は平均約 4 時間であり、12 時間までの減少はわずかであった。

群 A の 3 動物間で、投与 12 時間後までは血漿及び赤血球の放射能濃度の差はほとんど認められなかった。しかし、1 動物において、投与 12 時間以降の血漿及び赤血球の放射能濃度が、群 A の他の 2 動物と比較して顕著な差が認められ、高い濃度を示した (図 1 及び図 2)。この動物の放射能濃度が投与 12 時間以降に急激に上昇した理由として、このイヌが自身の排泄物を摂取したため血液中の放射能濃度が上昇したことが考えられる。その他の可能性として、このイヌが嘔吐し、嘔吐物が肺に入り、放射能が血液に急速に取り込まれたことも考えられる。この動物を除く 2 動物では、最高濃度に達した投与 2 時間以降、徐々に減少したが、投与 24 時間以降の減少は緩慢であった。

上記 1 動物を除く 2 動物を用いて解析した薬物動態を表 5 に示す。

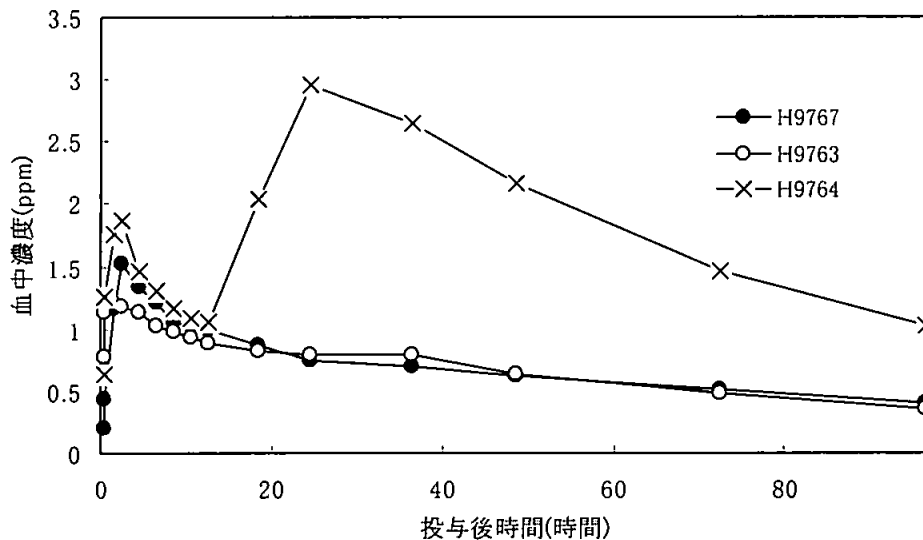


図 1. 血中濃度推移(血漿) *H9763、H9764、H9767 は動物番号を示す。

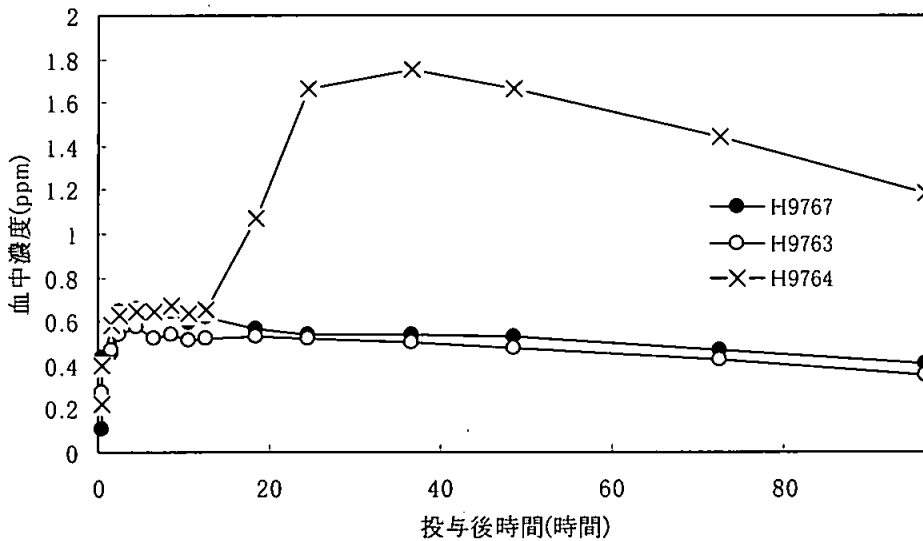


図 2. 血中濃度推移(赤血球) *H9763、H9764、H9767 は動物番号を示す。

表 5. 薬物動態解析

| 動物番号 | マトリックス | C _{max} (ppm) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC ₀₋₉₆ (μg/g・時間) | AUC _{0-∞} (μg/g・時間) |
|------|--------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 血漿 | 1.21 | 1 | 67 | 64 | 98 |
| 2 | 血漿 | 1.53 | 2 | 75 | 65 | 109 |
| 1 | 赤血球 | 0.578 | 4 | 159 | 45 | 125 |
| 2 | 赤血球 | 0.657 | 4 | 146 | 49 | 135 |

C_{max} : 最高濃度

AUC₀₋₉₆ : 最終試料採取時までの曲線下面積

T_{max} : 最高濃度到達時間

AUC_{0-∞} : 無限大曲線下面積

t_{1/2} : 排泄半減期

動物番号 1 : H9763、動物番号 2 : H9767

動物番号 H9764 はデータに変動がみられたため、この解析から除外した。

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。

薬物動態解析の結果、血漿における残留放射能濃度の C_{max} は赤血球の C_{max} よりも約 2 倍高く、血漿の T_{max} はやや速かった。また、赤血球の排泄半減期は、血漿の排泄半減期と比較して、約 2 倍長かった。 AUC_{0-96} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、45~135 $\mu\text{g/g}\cdot\text{時間}$ の範囲にあった。

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。

(5)イヌ体内における代謝試験 - 代謝物の検討

(資料 代謝-3b)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

申請者注) 本試験は、イヌ体内における代謝試験(資料 代謝-3a ()、抄録 代謝分解IX. 1. (4))で得られた試料(血漿、赤血球、肝臓、脂肪、尿及び糞)を用いて、代謝物の放射能プロフィールの検討及び同定を目的として実施された。

分析試料： 実施されたイヌ体内における代謝試験(資料 代謝-3a)において、
標識ファモキサドン(標識体)を設定用量 15mg/kg で単回経口投与した雄ビーグル犬(投与群 A 及び B)から得られた試料を用いた。試料は入手後、分析時まで -15℃以下で保存した。

方法：

試料採取；各試料は、それぞれ以下の投与群から採取した。

| 投与群 | 試料 |
|-------|---------------|
| 投与群 A | 尿及び糞 |
| 投与群 B | 赤血球、血漿、肝臓及び脂肪 |

試料の調製及び分析；尿試料は直接高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に注入して分析した。また、

で測定した。

尿以外の試料は

代謝物の同定を行った。

0~12 及び 12~24 時間糞試料の 放射能
プロフィールを測定した。24~48 及び 48~72 時間試料の抽出物 を用いて
代謝物の同定を行った。

血漿中薬物動態；投与群 A の 3 動物から採取した血漿は、 を用いて各代謝物の
定量を行った。

結果：

放射能抽出効率；各試料におけるアセトニトリルによる放射能の抽出効率は、赤血球で 50
~55%、血漿で 86~99%、肝臓で 82~91%、脂肪で 86~100%、糞で 59~88%であつた。

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。

代謝；排泄物及び組織におけるファモキサドン[A]及びその代謝物の同定結果を以下に示す。また、イヌ体内における推定代謝経路を図1に示す。

- 赤血球；ファモキサドン[A]、
 ファモキサドンが量的に多く検出された。
- 血漿；ファモキサドン[A]、
 ファモキサドンの量が代謝物と比較して少なかった。
- 肝；ファモキサドン[A]、
 その他に数種類の未同定代謝物が検出された。
- 脂肪；ファモキサドン[A]、
 ファモキサドンが多量に検出され、 の代謝物は検出されなかった。
- 尿；主として極性の高い成分が検出されたが、 標識体由来する既知代謝物と一致する代謝物は認められなかった。また、酵素処理試料中に、 は認められなかった。
- 糞；ファモキサドン[A]、
 初期に採取した試料からは主としてファモキサドンが検出されたが、後期に採取した試料では代謝物の生成が認められた。

血漿薬物動態；血漿試料における各代謝物の放射能濃度を以下に示す。定量したファモキサドン[A] の体内循環が認められ、放射能のプロフィールがみられた。これら 成分の放射能は血漿中放射能の を占めるに過ぎなかった。

表 血漿中における代謝物濃度

| 時間 (時間) | 濃度(ng/mL) | | | | | |
|------------|------------|-------|--|--|--|--|
| | ファモキサドン[A] | | | | | |
| | 3 動物 | 2 動物* | | | | |
| 0.25 | <10 | <10 | | | | |
| 0.5 | 15.52 | 12.55 | | | | |
| 1 | 26.12 | 27.07 | | | | |
| 2 | 18.56 | 16.44 | | | | |
| 4 | 23.22 | 26.21 | | | | |
| 6 | 13.68 | 12.75 | | | | |
| 8 | 14.94 | <10 | | | | |
| 10 | 22.04 | 15.16 | | | | |
| 12 | 14.56 | <10 | | | | |
| 18 | 33.38 | <10 | | | | |
| 24 | 19.64 | <10 | | | | |
| 36 | <10 | <10 | | | | |
| 48 | 17.10 | 11.27 | | | | |
| 72 | 11.05 | <10 | | | | |
| 96 | <10 | <10 | | | | |

* 動物番号 H09764 を除外して、申請者が平均値を計算した。

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。

注：[]は代謝分解物記号を示す。

図 1. ファモキサドンのイヌ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。

2. 植物体内運命

(1)ばれいしょにおける代謝試験

(資料 代謝-4)

試験機関：

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)

化学構造；

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

比放射活性； 標識体 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 標識体 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

放射化学的純度； 標識体 標識体

非標識体純度；

標識位置選定理由；

供試植物： ばれいしょ (品種：Superior)

方法：

栽培；Sassafras 壤質砂土を充填した 5 ガロン容ポットにばれいしょを植え、
の温室で栽培した。

処理； 標識体あるいは 標識体を非標識体で希釈したものを SC 製剤白試料と混合し、擬似製剤化した。この擬似製剤を希釈した処理液 300g a.i./ha 相当量を、ばれいしょの茎葉に 3 回散布した。本試験の総処理量は、実用年間処理量 800~1000g a.i./ha (100g a.i./ha×8~10 回/年) に相当する。処理の概要を以下に示す。

| 処理回数 | 処理量(mg) | | 処理年月日 |
|------|---------|-------|------------------|
| | 標識体 | 標識体 | |
| 1 | 5.001 | 5.039 | (開花、塊茎形成期) |
| 2 | 2.509 | 2.514 | (第 1 回目散布 30 日後) |
| 3 | 1.199 | 1.204 | (収穫 14 日前) |

試料採取；採取試料は茎葉及び塊茎とし、第 1 回散布直後 (試験 1 日目)、第 2 回散布直前 (試験 30 日目)、第 3 回散布直前 (試験 37 日目) 及び最終収穫時 (最終散布 14

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。

日後、試験 51 日目) に試料を採取した。

抽出及び分析；ばれいしょ試料の分析スキームを以下に示す。

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。

結果：

放射能分布；試験 51 日目に採取したばれいしょの成熟塊茎から極めて少量の残留放射能が検出され、その残留量は ファモキサドン相当量で 0.005～0.006ppm であった。塊茎における残留放射能が非常に低かったため、代謝物の分析は行わなかった。茎葉における残留放射能分布を表 1 に、残留量を表 2 に示す。

表 1. 茎葉における残留放射能の分布(%)

| 残留成分 | 標識体 | | | 標識体 | | | |
|-------|------------|-------|-------|------|-------|-------|------|
| | 1 日目 | 37 日目 | 51 日目 | 1 日目 | 37 日目 | 51 日目 | |
| 茎葉表面 | ファモキサドン[A] | 96.1 | 63.9 | 43.7 | 97.3 | 71.9 | 68.0 |
| | | | | | | | |
| 茎葉組織内 | ファモキサドン[A] | | 9.6 | 22.2 | | 4.8 | 17.7 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

表 2. 茎葉における残留量(ppm、ファモキサドン換算)

| 残留成分 | 標識体 | | | 標識体 | | | |
|-------|------------|-------|-------|------|-------|-------|------|
| | 1 日目 | 37 日目 | 51 日目 | 1 日目 | 37 日目 | 51 日目 | |
| 茎葉表面 | ファモキサドン[A] | 16.36 | 5.58 | 3.12 | 23.07 | 6.99 | 6.09 |
| | | | | | | | |
| 茎葉組織内 | ファモキサドン[A] | | 0.84 | 1.59 | | 0.47 | 1.58 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

申請者注)原文報告書 51～55 頁 Appendix VIの濃度を用いて、表 1 の分布から申請者が算出した。

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。

代謝； 標識体を処理した茎葉試料では、総残留放射能の [] が茎葉表面から回収され、約 44~96%が未変化の親化合物であることが確認された。代謝物として、[] が検出され、また [] が検出された。標識体を処理した茎葉試料では、総残留放射能の [] が茎葉表面から回収され、約 68~97%が未変化の親化合物であることが確認された。標識体を処理した茎葉表面からは、[] は検出されなかった。洗浄後の茎葉組織内からは、[] 標識体及び [] 標識体処理試料でそれぞれ総残留放射能の [] 及び [] が回収された。標識体処理試料では約 10~22%が未変化の親化合物として検出され、代謝物として、[] が検出された。標識体を処理した茎葉組織内からは未変化の親化合物が 5~18%検出されたが、[] は検出されなかった。

推定代謝経路；ばれいしょの茎葉にファミキサドンを散布した場合、塊茎にはほとんど移行せず、大部分は植物体の茎葉表面及び組織内に未変化の親化合物として存在していることが確認された。ばれいしょ茎葉からは

ばれいしょにおけるファミキサドンの推定代謝経路を図1に示す。

注：[]は代謝分解物記号を示す。

図1 ばれいしょにおける推定代謝経路