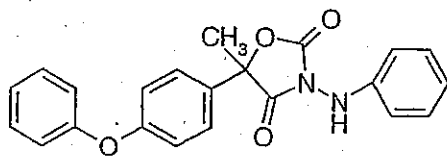


ファミキサドン

1. 品目名：ファミキサドン (famoxadone)

2. 用途：殺菌剤

3. 構造式及び物性



分子式 : C₂₂H₁₈ N₂O₄

分子量 : 374.4

水溶解度 : 0.111g/L(20°C)

分配係数 : logP_{ow}=4.65 (pH7, 20°C)

蒸気圧 : 6.4×10⁻⁷Pa(20°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SD ラットを用いた経口 (5mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃度の T_{max} は約 3 時間、C_{max} は 0.9~1.0 μg eq./g、T_{1/2} は 10 時間程度と考えられる。投与 5 時間後の組織内濃度は、肝及び脂肪組織で高く、それぞれ 4.6~9.1 及び 3.2~5.0 μg eq./g である。また、投与 120 時間後の組織内濃度は、いずれも血液中濃度よりも低く 0.01~0.05 μg eq./g 程度である。投与 120 時間以内に尿中に 11~12%、糞中に 87~91% 排泄される。胆汁排泄試験等から吸収率は 40% 程度と考えられる。なお、本薬の動態における著明な立体選択性は認められない。

ビーグル犬を用いた経口 (15mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃度の T_{max} は約 1~2 時間、C_{max} は 1.2~1.5 μg eq./g、T_{1/2} は 67~75 時間と考えられる。投与 2 時間後の肝及び脂肪組織内濃度は、それぞれ 4.5 μg eq./g 及び 2.8 μg eq./g である。眼房水、眼球及び眼残渣における濃度は、0.06~0.13 μg eq./g、赤血球における濃度は、0.41 μg eq./g である。また、投与 96 時間後の肝、脂肪組織、眼房水、眼球及び眼残渣内濃度は、0.80、0.61、0.07、0.08 及び 0.10 μg eq./g である。投与 96 時間以内に尿中に 4%、糞中に 71% 排泄される。

主要な代謝反応は、本薬フェニル環の水酸化、それに続くオキサゾリジンジオン環の開裂及びその代謝生成物の硫酸抱合体の生成であるものと考えられる。

(2) 植物

ばれいしょを用いた試験において、茎葉散布処理 (300g a.i./ha) を3回行ったところ、最終散布14日後の残留放射能は、茎葉表面に3.7~6.4ppm、茎葉組織内に2.6~3.4ppmであり、塊茎にはほとんど残留放射能は認められない。主要残留物は未変化体である。主要な代謝反応は、オキサゾリジンジオン環の開裂及び加水分解と考えられる。

ぶどうを用いた試験において、散布処理 (300g a.i./ha) を2回行ったところ、最終散布14日後の果実での残留放射能は、表面に0.23~0.30ppm、組織内に0.02~0.04ppmである。主要残留物は未変化体である。主要な代謝経路は、オキサゾリジンジオン環の加水分解である。なお、最終散布14日後の葉の残留放射能のR/S比を求めたところ、0.9~1.0であったので、本薬のR体及びS体はほぼ同様に代謝される。

トマトを用いた試験において、散布処理 (630g a.i./ha) を2回行ったところ、最終散布3日後の果実での残留放射能は、0.06~0.10ppmである。主要残留物は未変化体である。

(3) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、ラット及びマウスで>5000mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ビーグル犬を用いた混餌 (40, 300, 1,000→600ppm) 投与による13週間の亜急性毒性試験において、1000→600ppm投与群の雌雄に筋緊張性攣縮、体重増加抑制、赤血球数、Hb、Ht及びMCHCの減少並びにMCV、網状赤血球数及びハインツ小体の増加が、雌に血小板数の増加が、雄に血中K濃度の増加が認められる。300ppm群以上投与群の雌雄に白内障が認められた他、40ppm投与群の雌に1例、白内障が認められる。本試験の無毒性量は設定できない。

SDラットを用いた混餌 (10, 40, 200, 400ppm) 投与による反復投与/発がん性併合試験において、400ppm投与群の雌雄に赤血球数減少、限局性肝細胞変性、小葉中心性肝細胞肥大が、雄にMCV及びMCHの増加、網状赤血球の増加、好酸性肝細胞小増殖巣、肝のβ-酸化活性の上昇、骨髄の混合型過形成が、雌に体重増加抑制、Hb及びHtの減少、肝のアポトーシス、クッパー細胞色素沈着並びに肝におけるP-450の増加が認められる。発がん性は認められな

い。本試験の無毒性量は200ppm(8.37mg/kg/day)と考えられる。

ICRマウスを用いた混餌 (5, 50, 700, 2000ppm) 投与による18カ月間の発がん性試験において、2000ppm投与群の雌雄にクーパー細胞色素沈着が、雄に肝のびまん性脂肪変性、限局性肝細胞壊死及び好酸性肝細胞小増殖巣が、雌に肝のアポトーシス及び類洞拡張並びに各種臓器でのアミロイド沈着が、700ppm以上投与群の雌雄で肝重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに肝の β -酸化活性及びP-450の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験の無毒性量は50ppm(6.78mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (10, 20, 40, 300ppm) 投与による52週間の反復投与試験において、300ppm投与群の雌雄で白内障が認められる。本試験の無毒性量は40ppm (1.2mg/kg/day) と考えられる。

カニクイザルを用いた強制経口 (1, 100, 1000 mg/kg) 投与による52週間の反復投与試験において、1000mg/kg投与群の雌雄に赤血球数、Hb及びHtの減少、肝、腎及び脾の色素沈着増加及び脾洞拡張が認められる。本試験の無毒性量は100mg/kg/dayと考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌 (20, 200, 800ppm) 投与による2世代繁殖試験において、親動物では、800ppm投与群のF₀及びF₁の雌雄に体重増加抑制、血中ALP、ALT、AST及びソルビトール酸化酵素の増加、トリグリセリドの減少、T.Cholの増加 (F₁雄は除く。)並びに肝のペルオキシゾーム β -酸化活性の有意な増加が、雄のF₀に肝の比重量の減少、精巣の比重量の増加、雌のF₀及びF₁に脱毛の発生頻度の増加が認められる。児動物では800ppm投与群に体重の低値が認められる。本試験の無毒性量は、親動物、児動物とも200ppm(11.3mg/kg/day)と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口 (125, 250, 500, 1000mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では500mg/kg以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。本試験の無毒性量は母動物で250mg/kg/day、胎児動物で1000mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (100, 350, 1000mg/kg) 投与による催奇形性試験において、1000mg/kg投与群の母動物で流産の増加、糞量の減少及び排糞の停止が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。

本試験の無毒性量は母動物で 350mg/kg/day、胎児動物で 1000mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 遺伝毒性試験

ヒトリンパ細胞を用いた染色体異常試験の代謝活性化系非存在下において結果は陽性であったが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験の結果は全て陰性であり、ヒトリンパ細胞を用いた染色体異常試験においても、代謝活性化系存在下では陰性であったことから、本薬は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(7) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	1.2mg/kg/day
動物種	イヌ
投与量/投与経路	40ppm/混餌
試験期間	52 週間
試験の種類	反復投与試験
安全係数	100*
ADI	0.012mg/kg/day

※ ビーグル犬を用いた 13 週間の亜急性毒性試験の最低用量 40ppm (1.3mg/kg) 投与群で白内障が 1 例認められており、この試験の無毒性量は求められない。しかし、12 ヶ月間のイヌ慢性毒性試験の 40ppm (1.2mg/kg) 投与群では本所見は認められず、13 週投与後に見られた白内障を本薬の影響によるものとは考えにくい。

また、白内障はイヌ以外の動物（サル、ラット及びマウス）を用いた実験系では認められなかったため、安全係数を 100 としても、ヒトへの安全性評価上問題が生じることはないものと考えられる。

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。各農産物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比は、46.1%以下である。

(別添1)

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 生物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量	試験機関 (報告年)
毒性 -1 (GLP)	原体・ 急性毒性 14日間観察	ラット	雄:5 雌:5	強制 経口	5000mg/kg	DuPont Haskell Lab. (1994年)
毒性 -2 (GLP)	原体・ 急性毒性 14日間観察	マウス	雄:5 雌:5	強制 経口	5000mg/kg	DuPont Haskell Lab. (1994年)
毒性 -3 (GLP)	原体・ 急性毒性 14日間観察	ウサギ	雄:5 雌:5	経皮	2000mg/kg	DuPont Haskell Lab. (1994年)
毒性 -4 (GLP)	原体・ 急性毒性 14日間観察	ラット	雄:5 雌:5	吸入	5280mg/m ³	DuPont Haskell Lab. (1994年)
毒性 -5 (GLP)	原体・ 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	雄:6	点眼	20mg	DuPont Haskell Lab. (1994年)
毒性 -6 (GLP)	原体・ 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌雄:6	塗布	—	DuPont Haskell Lab. (1994年)
毒性 -7 (参考)	原体・ 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)		Biosearch Inc. (1994年)
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	DuPont Haskell Lab. (1996年)
毒性 -11 (GLP)	製剤*・ 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	雄:6	点眼	57mg	DuPont Haskell Lab. (1996年)
毒性 -12 (GLP)	製剤*・ 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌:6	塗布	—	DuPont Haskell Lab. (1996年)
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 雄: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)		White Eagle Toxicology Lab. (1996年)

* 毒性-8,9 は製剤を用いた試験。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	試験機関(報告年)
毒性 -14 (GLP)	亜急性毒性 90日間	ラット	雄:20 雌:20	混餌	雌雄: 0、50、200、800、 1600ppm	DuPont Haskell Lab. (1995年)
					雄: 3.34、13.0、52.1、 106.0 雌: 4.24、16.6、65.7、 130.0 mg/kg/日	
毒性 -15 (GLP)	亜急性毒性 90日間	マウス	雄:20 雌:20	混餌	雌雄: 0、35、350、 3500、7000ppm	DuPont Haskell Lab. (1994年)
					雄: 5.89、62.4、534、 1149 雌: 8.21、79.7、757、 1552 mg/kg/日	
毒性 -16 (GLP)	亜急性毒性 90日間	イヌ	雄:4 雌:4	混餌	雌雄: 0、40、300、 1000/600ppm (6週目に変更)	WIL Research Lab. Inc. (1995年)
					雄: 1.3、10.0、23.8/21.2 雌: 1.4、10.1、23.3/20.1 mg/kg/日	
毒性 -17 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 24カ月	ラット	雄:92 雌:92	混餌	雌雄: 0、10、40、200、 400ppm	DuPont Haskell Lab. (1996年)
					雄: 0.422、1.62、8.37、 16.8 雌: 0.528、2.15、10.7、 23.0 mg/kg/日	
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	DuPont Haskell Lab. (1996年)
					雄: 0.701、6.78、95.6、 274 雌: 0.956、9.84、130、 392 mg/kg/日	
毒性 -18a (GLP)	チトクローム P-450測定 14日間	ラット マウス	雄:5 雌:5	混餌	ラット: 0、20000ppm マウス:0、7000ppm	DuPont Haskell Lab. (1999年)

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	試験機関(報告年)
毒性-19 (GLP)	慢性毒性 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	WIL Research Lab. Inc. (1996年)
毒性-19a (GLP)	水晶体上皮細胞を用いた細胞毒性試験	サル・イヌ:初代培養水晶体上皮細胞 マウス:水晶体上皮細胞 ヒト:角膜上皮細胞 培養細胞		<i>in vitro</i>	0、0.0001、0.001、0.01、 0.1、1、10、100、1000 μg/mL	Wisconsin 大学 (1997年)
毒性-20 (GLP)	慢性毒性 12カ月	サル	雄:4 雌:4	強制経口	雌雄: 1、100、1000 mg/kg/day	Corning Hazleton Inc. (1997年)
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、 800ppm 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	DuPont Haskell Lab. (1995年)
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	DuPont Haskell Lab. (1994年)
毒性-23 (GLP)	催奇形性	ウサギ	雌:20	強制経口	0、100、350、1000 mg/kg/日	DuPont Haskell Lab. (1994年)

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	試験機関(報告年)
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:WP2uvrA (pKM101)		<i>in vitro</i>	0、10、50、100、500、 1000、2500、5000 μg/plate	DuPont Haskell Lab. (1995年)
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	DuPont Haskell Lab. (1995年)
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	DuPont Haskell Lab. (1994年)
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、10μg/mL	DuPont Haskell Lab. (1994年)

資料 No.	試験の種類・期間		供試生物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	試験機関(報告年)	
毒性-28 (GLP)	生体の機能に及ぼす影響	一般状態 Irwin 法	マウス	雄:3	経口	0、500、1500、 5000mg/kg	三菱化学 安全科学 研究所 (1998年)	
		中枢神経系	睡眠時間	マウス	雄:8	経口		0、500、1500、 5000mg/kg
		痙攣誘発	マウス	雄:10	経口	0、500、1500、 5000mg/kg		
		正常体温	ラット	雄:6	経口	0、500、1500、 5000mg/kg		
		循環器系	血圧・心拍数	ラット	6	経口		0、500、1500、 5000mg/kg
		自律神経系	瞳孔径	ラット	6	経口		0、500、1500、 5000mg/kg
		消化器系	腸管輸送	マウス	8	経口		0、500、1500、 5000mg/kg
		骨格筋	懸垂動作	マウス	8	経口		0、500、1500、 5000mg/kg
血液	血液凝固	ラット	6	経口	0、500、1500、 5000mg/kg			

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植物 等	試験項目・ 試験方法等		試験実施機関 (報告年)
代謝 -1	動物に おける 代謝	ラット Cr:CD/BR (SD系)	PA 標識体 低用量 単回経口 投与 (5mg/kg) 雄 4~5 匹 雌 4~5 匹	吸収 排泄 分布 代謝	Ricerca, Inc. (1995年)
			PA 標識体 低用量 反復経口 投与 (5mg/kg) 雌雄各 5 匹	排泄 代謝	
			PA 標識体/ POP 標識体 高用量 単回経口 投与 (100mg/kg) 雄 4~5 匹 雌 4~5 匹	吸収 排泄 代謝 分布	

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等		試験実施機関 (報告年)
代謝-2	動物における代謝	ラット Cri:CD/BR (SD系)	PA 標識体/ POP 標識体 低/高用量 単回/反復 雌雄各 2 匹	立体 選択 性	Ricerca, Inc. (1996 年)
代謝-3			低用量 単回経口 投与 (5mg/kg) 雌雄各 5 匹	胆汁 排泄	Ricerca, Inc. (1997 年)
代謝-3a		イヌ	PA 標識体 15mg/kg 単回経口 投与 雄 8 匹	吸収 排泄	Corning Hazleton Inc. (1996 年)
代謝-3b			代謝	Covance (1998 年)	
代謝-4	植物における代謝	ばれいし よ	散布 (3 回) 300g a.i./ha/回	分布 代謝	DuPont Experimental Station (1996 年)
代謝-5a		ぶどう	散布 (2 回) 300g a.i./ha/回	分布	Ricerca, Inc. (1996 年)
代謝-5b				代謝	Ricerca, Inc. (1996 年)
代謝-6		トマト	散布 (2 回) 630g a.i./ha/回	立体 選択 性 代謝	

農産物名	基準値案 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm	備考
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
米(玄米をいう)							
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば 上記以外の穀類							
大豆 小豆類(いんげん、ささげを含む) えんどう そらまめ らっかせい 上記以外の豆類	0.2	○	0.2				
ほれいしよ さといも類(やつがしらを含む) かんしよ やまいも(長いもをいう) こんにやくいも 上記以外のいも類	0.1	○	0.1				
てんさい さとうきび							
だいこん類(ラディッシュを含む)の根 だいこん類(ラディッシュを含む)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな カリフラワー ブロッコリー 上記以外のあぶらな科野菜	1	○	1				
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む) 上記以外のきく科野菜							
たまねぎ ねぎ(リーキを含む) にんにく アスパラガス わけぎ 上記以外のゆり科野菜	0.5	○	0.5				
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば 上記以外のせり科野菜							
トマト ピーマン なす 上記以外のなす科野菜	2	○	2				
きゅうり(ガーキンを含む) かぼちゃ(スカッシュを含む) しろうり すいか メロン類果実 まくわうり 上記以外のうり科野菜	2 0.1 0.1	○ ○ ○	2 0.1 0.1				

農産物名	基準値案 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm	備考
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
ほうれん草 オクラ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ							
マッシュルーム しいたけ 上記以外のきのこ類 上記以外の野菜							
みかん なつみかん なつみかんの外果皮 なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む) グレープフルーツ ライム 上記以外のかんきつ類果実							
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ							
もも ネクタリン あんず(アブリコットを含む) すもも(プルーンを含む) うめ おうとう(チェリーを含む)							
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー 上記以外のベリー類果実							
ぶどう かき	2	○	2				
バナナ キウイ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし 上記以外の果実							
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね 上記以外のオイルシード							
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ 上記以外のナッツ類							
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ							