



府 食 第 585 号  
平成 28 年 9 月 27 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 3 月 22 日付け厚生労働省発生食 0322 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたファモキサドンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ファモキサドンの一日摂取許容量を 0.006 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

# 農薬評価書

# ファモキサドン (第2版)

2016年9月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット	11
(2) イヌ	15
(3) ヤギ①	17
(4) ヤギ②	18
(5) ニワトリ	19
2. 植物体内運命試験	20
(1) ばれいしょ	20
(2) ぶどう	21
(3) トマト	23
(4) 小麦	23
3. 土壌中運命試験	24
(1) 好氣的土壌中運命試験	24
(2) 土壌吸着試験	25
4. 水中運命試験	25
(1) 加水分解試験	25
(2) 水中光分解試験	26
5. 土壌残留試験	27
6. 作物等残留試験	28
(1) 作物残留試験	28
(2) 畜産物残留試験	28

(3) 魚介類における最大推定残留値	29
(4) 推定摂取量	29
7. 一般薬理試験	29
8. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験	30
(2) 急性神経毒性試験	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
10. 亜急性毒性試験	32
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	32
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	33
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	34
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	36
(2) 1年間慢性毒性試験(サル)	37
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	37
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	38
(5) 18か月間発がん性試験(マウス高用量追加試験)	39
12. 生殖発生毒性試験	40
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	40
(2) 発生毒性試験(ラット)	41
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	41
13. 遺伝毒性試験	41
14. その他の試験	42
(1) 水晶体上皮細胞を用いた <i>in vitro</i> 細胞毒性試験	42
(2) 28日間免疫毒性試験(ラット)	43
(3) 28日間免疫毒性試験(マウス)	43
(4) 赤血球に及ぼす影響試験(ラット)	44
III. 食品健康影響評価	45
・別紙1: 代謝物/分解物略称	52
・別紙2: 検査値等略称	54
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	55
・別紙4: 作物残留試験成績(海外)	58
・別紙5: 畜産物残留試験成績	70
・別紙6: 推定摂取量	71
・参照	72

## ＜審議の経緯＞

### －第1版関係－

- |       |     |     |  |
|-------|-----|-----|--|
| 2000年 | 4月  | 28日 | 初回農薬登録   |
| 2003年 | 7月  | 1日  | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701012号） |
| 2003年 | 7月  | 3日  | 関係書類の接受（参照1）                                       |
| 2003年 | 7月  | 18日 | 第3回食品安全委員会（要請事項説明）                                 |
| 2003年 | 9月  | 18日 | 第11回食品安全委員会<br>（同日付け厚生労働大臣に通知）（経過措置）（参照2）          |
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照3）                                      |
| 2010年 | 9月  | 7日  | インポートトレランス設定の要請（小麦、レタス等）                           |
| 2010年 | 9月  | 24日 | 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）                          |
| 2010年 | 11月 | 10日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1110第7号）   |
| 2010年 | 11月 | 12日 | 関係書類の接受（参照4～12）                                    |
| 2010年 | 11月 | 18日 | 第356回食品安全委員会（要請事項説明）                               |
| 2011年 | 6月  | 14日 | 第8回農薬専門調査会評価第二部会                                   |
| 2013年 | 1月  | 25日 | 第90回農薬専門調査会幹事会                                     |
| 2013年 | 2月  | 18日 | 第463回食品安全委員会（報告）                                   |
| 2013年 | 2月  | 19日 | から3月20日まで 国民からの御意見・情報の募集                           |
| 2013年 | 3月  | 25日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告                           |
| 2013年 | 4月  | 1日  | 第469回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照15）          |
| 2014年 | 11月 | 17日 | 残留農薬基準告示（参照16）                                     |

### －第2版関係－

- |       |     |     |  |
|-------|-----|-----|--|
| 2015年 | 11月 | 27日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ブロッコリー）   |
| 2016年 | 3月  | 22日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0322第4号） |
| 2016年 | 3月  | 23日 | 関係書類の接受（参照17～23）                                 |
| 2016年 | 3月  | 29日 | 第600回食品安全委員会（要請事項説明）                             |
| 2016年 | 6月  | 8日  | 第53回農薬専門調査会評価第二部会                                |
| 2016年 | 7月  | 13日 | 第138回農薬専門調査会幹事会                                  |

2016年 8月 2日 第617回食品安全委員会（報告）  
 2016年 8月 3日 から9月 1日まで 国民からの意見・情報の募集  
 2016年 9月 21日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
 2016年 9月 27日 第623回食品安全委員会（報告）  
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

\* : 2009年7月9日から                      \* : 2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

佐藤 洋（委員長）  
 山添 康（委員長代理）  
 熊谷 進  
 吉田 緑  
 石井克枝  
 堀口逸子  
 村田容常

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

- 評価第二部会
 

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
- 評価第三部会
 

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
- 評価第四部会
 

西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

- 幹事会
 

西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
- 評価第一部会
 

上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
- 評価第二部会
 

吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
- 評価第三部会
 

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久

太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

<第90回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾                      林 真



**<第 53 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>**

永田 清

松本清司

**<第 138 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀

永田 清

松本清司

上路雅子

## 要 約

オキサゾリジンジオン系殺菌剤である「ファモキサドン」(CAS No.131807-57-3)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(ブロッコリー)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(ばれいしょ、ぶどう等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ及びサル)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、免疫毒性(ラット及びマウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

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

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をファモキサドン(親化合物のみ)と設定した。

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

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

また、ファモキサドンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値はラットを用いた急性神経毒性試験の1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ファモキサドン

英名：famoxadone (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

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

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

#### CAS (No.131807-57-3)

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

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

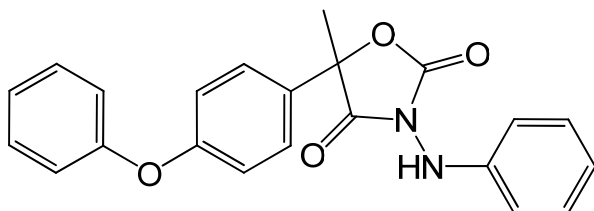
### 4. 分子式

$C_{22}H_{18}N_2O_4$

### 5. 分子量

374.4

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

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

等の国々で登録されている。国内では 2000 年に初回登録された。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ブロッコリー）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ファモキサドンのフェノキシフェニル環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pop- $^{14}\text{C}$ ]ファモキサドン」という。）又はフェニルアミノ環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pha- $^{14}\text{C}$ ]ファモキサドン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からファモキサドンの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pha- $^{14}\text{C}$ ]ファモキサドンを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）又は [pop- $^{14}\text{C}$ ]ファモキサドンを高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

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

全血及び血漿における残留放射能の最高濃度及び AUC は、投与量の差を反映し、薬物動態学的パラメータに性差は認められなかった。（参照 4、14、17）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

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

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた胆汁、尿、カーカス<sup>1</sup>及び血液中の残留放射能から、吸収率は、[pha- $^{14}\text{C}$ ]ファモキサドン投与群の雌雄で 36.9~37.7%、

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群の雌雄で 37.3～41.3%であると算出された。

吸収率には性差及び標識体間の差は認められなかった。

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] の糞中の未変化のファモキサドンの鏡像異性体比から吸収の立体選択性が検討され、R/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ことから、R-体及び S-体はほぼ同様に吸収されると考えられた。(参照 4、14、17)

## ② 分布

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

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与において、低用量で投与 36 時間後、高用量で投与 48 時間後までに急速な排泄が認められた。[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドンの投与 120 時間後では、低用量及び高用量群とも特定の臓器に蓄積は認められなかった。

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

組織内残留放射能の分布に性別及び投与量による差は認められなかった。(参照 4、14、17)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> *	投与 36/48 時間後**	投与 120 時間後
[pha- <sup>14</sup> C] ファモキサ ドン	5	雄	肝臓(9.13)、脂肪(3.20)、副腎(2.83)、心臓(1.81)、腎臓(1.44)、甲状腺(1.41)、血漿(1.20)	肝臓(0.82)、血液(0.45)、腎臓(0.23)、脂肪(0.21)、肺(0.18)、心臓(0.17)、副腎(0.17)、血漿(0.16)	血液(0.29)、肝臓(0.06)、脾臓(0.05)、腎臓(0.05)、肺(0.04)、心臓(0.03)、骨髄(0.03)、副腎(0.03)、皮膚(0.02)、脂肪(0.02)、甲状腺(0.02)、血漿(0.01)
		雌	脂肪(4.98)、肝臓(4.58)、副腎(3.85)、生殖腺(2.36)、心臓(2.19)、子宮(1.84)、腎臓(1.63)、甲状腺(0.99)、肺(0.95)、皮膚(0.87)、血漿(0.78)	肝臓(0.85)、血液(0.59)、脂肪(0.44)、心臓(0.40)、腎臓(0.29)、副腎(0.27)、生殖腺(0.26)、肺(0.26)、子宮(0.25)、甲状腺(0.18)、脾臓(0.18)、カーカス(0.12)、血漿(0.11)	血液(0.45)、肝臓(0.09)、脾臓(0.08)、腎臓(0.07)、子宮(0.06)、骨髄(0.06)、肺(0.05)、心臓(0.03)、副腎(0.03)、脂肪(0.03)、生殖腺(0.02)、甲状腺(0.02)、血漿(0.01)

	100	雄	肝臓(17.3)、脂肪(10.3)、副腎(7.00)、心臓(3.21)、血液(3.15)、腎臓(3.11)、血漿(2.96)	肝臓(3.37)、血液(3.34)、腎臓(1.11)、脾臓(1.02)、副腎(0.99)、肺(0.87)、心臓(0.79)、骨髄(0.69)、脂肪(0.62)、血漿(0.51)	血液(3.33)、肝臓(0.79)、脾臓(0.36)、腎臓(0.36)、肺(0.28)、骨髄(0.21)、脂肪(0.20)、甲状腺(0.19)、血漿(0.14)
		雌	脂肪(21.8)、肝臓(19.8)、副腎(17.3)、生殖腺(12.4)、子宮(12.2)、腎臓(6.44)、心臓(6.19)、血液(6.17)、甲状腺(5.02)、カーカス(4.41)、肺(4.34)、血漿(4.22)	血液(6.57)、肝臓(3.37)、副腎(2.04)、骨髄(1.79)、腎臓(1.77)、肺(1.62)、脂肪(1.60)、脾臓(1.29)、子宮(1.25)、生殖腺(1.08)、心臓(0.96)、甲状腺(0.65)、血漿(0.61)	血液(3.44)、脾臓(0.78)、肝臓(0.56)、骨髄(0.55)、腎臓(0.53)、肺(0.52)、生殖腺(0.28)、血漿(0.28)
[pop- <sup>14</sup> C] ファモキサ ドン	100	雄	/	/	脂肪(1.73)、副腎(1.32)、骨髄(0.94)、カーカス(0.52)、血液(0.32)、皮膚(0.29)、血漿(0.22)
		雌	/	/	骨髄(2.22)、脂肪(0.88)、副腎(0.72)、子宮(0.45)、生殖腺(0.41)、肝臓(0.41)、カーカス(0.24)、皮膚(0.22)、肺(0.17)、血液(0.15)、腎臓(0.13)、甲状腺(0.12)、骨(0.08)、筋肉(0.08)、血漿(0.06)

\* : [pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群の低用量群雌雄で投与 5 時間後、高用量群雌雄で投与 14 時間後。

\*\* : [pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群の低用量投与群雌雄で投与 36 時間後、高用量投与群雌雄で投与 48 時間後。

/ : 未実施

### ③ 代謝

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

糞中の主要放射能成分は、未変化のファモキサドンで 50.9～83.6%TAR であった。糞中の未変化のファモキサドンは高用量群では 78.5～83.6%TAR であったが、低用量群では 50.9～59.2%TAR であった。糞中の主要代謝物は B (1.0～13.0%TAR) 及び E (0.5～13.4%TAR) であった。尿中には未変化のファモキサドンは認められず、主な代謝物として、[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群では代謝物 I が 1.9～

8.3%TAR、[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群では代謝物 G が 1.2～2.2%TAR 認められた。

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

胆汁中には未変化のファモキサドンは認められず、グルクロン酸及び硫酸抱合体が認められた。[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群において代謝物 B (2.55～3.39%TAR)、代謝物 D (0.83～1.04%TAR)、代謝物 E (0.00～1.03%TAR)、代謝物 K (1.32～1.76%TAR) 及び代謝物 S (2.74～4.57%TAR) が認められた。[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群では、代謝物 B (1.42～5.14%TAR)、代謝物 D (0.70～1.16%TAR)、代謝物 E (0.22～1.73%TAR)、代謝物 G (0.73～1.07%TAR)、代謝物 J (3.51～3.63%TAR)、代謝物 K (0.16～0.86%TAR) 及び代謝物 L (0.25～0.49%TAR) が認められた。

ラットにおけるファモキサドンの主要代謝経路はオキサゾリジンジオン環の開裂又はベンゼン環の水酸化による代謝物 B 及び E の生成と考えられた。(参照 4、14、17)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

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

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン低用量投与群では、投与後 120 時間に尿及び糞中にそれぞれ 10.7～11.7%TAR 及び 87.1～91.1%TAR が排泄され、その大部分は投与後 48 時間に排泄された。[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドンをを用いた単回経口投与及び反復経口投与で排泄率に差は認められなかった。[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン単回投与群の低用量投与群と高用量投与群では尿中への排泄率に差が認められ、低用量群では 10.9～11.7% TAR であったが、高用量群では 2.91～4.96% TAR と低かった。

排泄率に性差及び標識体間の差は認められなかった。(参照 4、14、17)



表 3 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	単回経口投与						反復経口投与	
	[pha- <sup>14</sup> C] ファモキサドン		[pop- <sup>14</sup> C] ファモキサドン		[pha- <sup>14</sup> C] ファモキサドン		[pha- <sup>14</sup> C] ファモキサドン	
投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	11.7	10.9	3.98	2.91	4.96	3.73	10.7	11.0
糞	88.8	89.0	91.5	93.1	95.8	90.4	87.1	91.1
組織・臓器	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	102	101	96.2	97.0	101	94.6	98.7	103

#### b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pha-<sup>14</sup>C] ファモキサドン又は [pop-<sup>14</sup>C] ファモキサドンを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

尿、糞及び胆汁中への放射能の排泄率に性差及び標識体間による大きな差は認められなかった。腸肝循環が認められた。（参照 4、14、17）

表 4 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[pha- <sup>14</sup> C] ファモキサドン		[pop- <sup>14</sup> C] ファモキサドン	
	5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	3.43	5.56	2.31	1.95
糞	65.4	62.6	56.3	56.8
胆汁	31.2	29.8	38.6	34.7
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	104	100	97.8	94.3

## (2) イヌ

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

ビーグル犬（一群雄 3 匹）に [pha-<sup>14</sup>C] ファモキサドンを 15 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータは表 5 に示されている。

血漿における  $T_{max}$  は約 2 時間で、12 時間以内に  $C_{max}$  の 3 分の 2 に減少した。一方、赤血球における  $T_{max}$  は約 4 時間で、12 時間までの減少は僅かであった。

血漿の  $C_{max}$  は赤血球の約 2 倍高く、赤血球の半減期は血漿の約 2 倍であった。  
(参照 4、14、17)

表 5 血漿中及び赤血球薬物動態学的パラメータ\*

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

(n) : 動物番号

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

#### b. 吸収率

[1. (2)④] の尿中排泄率から、吸収率は少なくとも 4.27%と算出された。(参照 4、14、17)

#### ② 分布

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

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

投与 96 時間後の残留放射能濃度は、肝臓に 0.795  $\mu\text{g/g}$ 、腸間膜脂肪に 0.610  $\mu\text{g/g}$ 、眼残渣に 0.097  $\mu\text{g/g}$ 、眼球に 0.084  $\mu\text{g/g}$  及び眼房水に 0.068  $\mu\text{g/g}$  認められた。(参照 4、14、17)

#### ③ 代謝

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

単回投与 2 時間後の赤血球に未変化のファモキサドン (9.60~22.7%TRR)、代謝物として B、C 及び K (代謝物 B+C+K で 2.59~4.90%TRR) が認められ、血漿には未変化のファモキサドン (6.49~11.7%TRR)、代謝物として B 及び C (8.60~25.8%TRR) 並びに K (10.0~22.5%TRR) が認められた。

肝臓には未変化のファモキサドン (34.0~44.0%TRR)、代謝物 B (7.04~11.2%TRR) 及び数種の未同定代謝物が認められた。脂肪組織には未変化のファモキサドン (95.9~98.7%TRR) 及び代謝物 B (検出限界未満~3.12%TRR) が認め

られた。

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

糞中においては、未変化のファモキサドンは投与 0～12 時間後に最大 97.1%TRR から投与 72～96 時間後に 20.8%TRR、代謝物 B は投与 48～72 時間後に最大 33.4%TRR から 72～96 時間後に 21.4%TRR、代謝物 K は投与 48～72 時間後に最大 9.13%TRR から 72～96 時間後に 3.74%TRR 認められた。ほかに代謝物 C、D 及び E が認められた。投与初期には主に未変化のファモキサドロンが、後期には代謝物が認められた。

血漿中の未変化のファモキサドロン並びに代謝物 B、C 及び K の放射能は血漿中放射能の 30%以下であった。

イヌにおけるファモキサドンの主要代謝経路はラット同様にオキサゾリジンジオン環の開裂又はベンゼン環の水酸化による代謝物 B、E 及び K の生成と考えられた。(参照 4、14、17)

#### ④ 排泄

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

投与後 96 時間の排泄放射エネルギーは 75.9%TAR であった。排泄放射能の大部分は糞中から排泄され、糞中からは 71.0%TAR が、尿中からは 4.27%TAR が排泄された。(参照 4、14、17)

#### (3) ヤギ①

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン：一群雌 1 頭）に[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドロン又は[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドンを 5 若しくは 250 mg/kg 飼料の用量で 3 日間カプセル経口投与（2 回/日）し、動物体内運命試験が実施された。250 mg/kg 飼料投与群（代謝物同定用）においては、非標識体を 5 回反復経口投与後、6 回目に、[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドロン又は[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドロンが単回経口投与された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 24 時間毎に採取され、動物は最終投与 22 時間後にと殺され、臓器及び組織が採取された。

投与放射能は [pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドロン及び[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドロン投与群のいずれにおいても、主に糞中に排泄され、最終投与後 22 時間にそれぞれ 68.6%TAR 及び 72.0%TAR であった。尿中には 3.37%TAR 及び 2.98%TAR 排泄され、乳汁中には 0.11～0.22%TAR 認められた。吸収、分布及び排泄に標識体による差はなかった。

残留放射能は、[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドロン及び[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドロン投与群で、乳汁に 0.065 及び 0.072 µg/g、血液中に 0.02 µg/g 及び 0.01 µg/g 未満、脂肪に 0.07

及び 0.08 µg/g、筋肉に 0.02 及び 0.01 µg/g、肝臓に 0.17 及び 0.08 µg/g 並びに腎臓に 0.03 及び 0.02 µg/g 認められた。

乳汁及び臓器・組織中の主要成分は、いずれの標識体投与群においても未変化のファモキサドンで、乳汁中に 0.009~0.013 µg/g、肝臓中に 0.034~0.059 µg/g 及び脂肪中に 0.07 µg/g 認められた。肝臓中に代謝物 B が 0.015 µg/g 認められた。

糞中には未変化のファモキサドンが 27.0~41.2%TRR、代謝物 K が 10.0~12.1%TRR、代謝物 B が 2.2~2.4%TRR 認められた。

尿中に未変化のファモキサドンは認められず、代謝物 P のジヒドロキシ体が約 47%TRR (約 1%TAR) 認められた。ほかに 3 種の代謝物が認められたが、いずれも 0.3%TAR 未満であった。

立体選択的な代謝物は認められなかった。(参照 17、19)

#### (4) ヤギ②

泌乳ヤギ(品種不明、一群雌 1 頭)に[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン又は[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドンを 10 mg/kg 飼料で 7 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

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

投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 7 日には糞中に 82.4~89.8%TAR (10.0~11.1 µg/g)、尿中に 1.24~4.64%TAR (0.113~0.288 µg/g) 排泄された。また、胆汁中に 0.03%TAR (0.952~1.57 µg/g)、肝臓に 0.07~0.18%TAR (0.107~0.207 µg/g) 及び脂肪に 0.04~0.08%TAR (0.133~0.168 µg/g) 認められた。腎臓、筋肉及び血液では 0.046 µg/g 以下であった。

投与期間中の乳汁中の残留放射能濃度の平均値は、[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群及び[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群で、それぞれ 0.10%TAR (0.018 µg/g) 及び 0.06%TAR (0.009 µg/g) であり、投与開始 6~7 日後に定常状態となった。

いずれの標識体投与群においても、乳汁並びに臓器及び組織中の主要な残留放射能成分は未変化のファモキサドンで、乳汁中に 33.9~49.4%TRR、肝臓中に 11.2~25.8%TRR、腎臓中に 13.9~42.0%TRR、筋肉中に 40.0~59.0%TRR 及び脂肪中に 50.7~62.3%TRR 認められた。

乳汁中には 0.01 µg/g (定量限界) を超える単独の代謝物は認められず、肝臓で代謝物 B が検出限界未満~4.8%TRR、代謝物 G が 2.5~5.7%TRR、糞中に代謝物 E が 0.8~1.4%TRR、代謝物 B+D が 1.9~3.7%TRR 認められた。肝臓のプロテアーゼ処理により 0.05 µg/g を超える成分は検出されなかった。また、腎臓、筋肉及び脂肪中に未変化のファモキサドン以外の成分は検出されなかった。

ヤギにおける主要代謝経路はベンゼン環の水酸化による代謝物 B、D 及び E の生成であり、続いてヒドラジン結合の開裂による代謝物 G の生成であると考えられた。(参照 11、17、20)

## (5) ニワトリ

産卵鶏（ハイセックス：一群雌 5 羽）に[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン又は[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドンを 10 mg/kg 飼料で 7 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、最終投与 22 時間後にと殺され、肝臓、皮膚、脂肪、血液及び筋肉が採取された。

各試料中の代謝物濃度は表 6 に示されている。

投与放射能は主に排泄物中に認められ、[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン及び[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群でそれぞれ 88.2 及び 91.4%TAR であった。卵中における残留放射能濃度は、[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン及び[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群でそれぞれ 0.04%TAR (0.217 µg/g) 及び 0.03%TAR (0.197 µg/g) であった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群で肝臓に 0.30 µg/g、血液に 0.18 µg/g 及び皮膚に 0.02 µg/g、[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群で肝臓に 0.06 µg/g 認められた。その他の臓器及び組織中では、いずれも検出限界 (0.01 µg/g) 未満であった。

いずれの標識体投与群においても、排泄物中の主要成分は未変化のファモキサドンで[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン及び[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン投与群で 17.7 及び 10.9%TAR 認められた。主な代謝物として a (極性物質、15.4%TRR) が認められた。排泄物中の R/S 比は被験物質と同じであったことより立体選択的な代謝は起こらなかったことが示された。

肝臓中に未変化のファモキサドンは認められず、10%TRR を超える代謝物として、B が認められた。卵黄中では、未変化のファモキサドンのほか、10%TRR を超える代謝物として B 及び D が認められた。

ニワトリにおける主要代謝経路は、水酸化による代謝物 B、D 及び E の生成、ヒドラジン結合の開裂による代謝物 G 及び P の生成、フェノキシフェニルエーテル結合の開裂による代謝物 Z の生成、オキサゾリジンジオン環の開環による代謝物 K、J 及び M の生成並びにファモキサドンの抱合化による代謝物 c の生成と考えられた。(参照 11、17、21)

表 6 各試料中の代謝物濃度

標識体	試料	ファモキサドン	代謝物
[pop- <sup>14</sup> C] ファモキサ ドン	排泄物 <sup>1)</sup>	10.9	a (16.1) 、 Z (4.83) 、 G (4.70) 、 M (3.74) 、 b (3.09) 、 K+P (1.52) 、 D (1.04) 、 E (0.42) 、 B (0.90) 、 c (0.66) 、 F (0.22) 、 V (0.19)
	卵黄 <sup>2)</sup>	4.36	B (26.6) 、 D (7.25)
	肝臓 <sup>2)</sup>	ND	B (27.3) 、 E (7.20)
[pha- <sup>14</sup> C] ファモキサ ドン	排泄物 <sup>1)</sup>	17.7	W (3.22) 、 Y (2.83) 、 Z (1.92) 、 D (1.89) 、 E (1.73) 、 c (1.43) 、 B (1.13) 、 X (0.70)
	卵黄 <sup>2)</sup>	3.51	B (22.8) 、 D (10.8)
	肝臓 <sup>2)</sup>	ND	B (15.2) 、 E (9.42) 、 D (6.53)

<sup>1)</sup> : %TAR、<sup>2)</sup> : %TRR、ND : 検出されず

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ばれいしょ

温室でポット栽培されたばれいしょ（品種：Superior）に[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン又は[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドンを 300 g ai/ha の用量で、ばれいしょの茎葉に開花・塊茎形成期、1 回目散布 30 日後及び収穫 14 日前の 3 回散布し、1 回目散布直後（処理後 0 日）、2 回目散布直前（処理後 29 日）、3 回目散布直前（処理後 36 日）及び収穫時（最終散布 14 日後、処理後 50 日）に茎葉及び塊茎を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 7 に示されている。

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

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

ばれいしょにおける主要代謝経路は加水分解であると考えられた。（参照 4、14、17）

表 7 各試料中の残留放射能濃度

標識体	処理後 日数* (日)	試料	ファモキサ ドン		C		F		抽出性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[pop- <sup>14</sup> C] ファモキサ ドン	0	茎葉 表面	16.4	96.1	/	/	/	/	/	/	/	/
		茎葉 組織 内	/	/	/	/	/	/	0.67	3.9	/	/
	36	茎葉 表面	5.58	63.9	0.19	2.2	0.43	4.9	/	/	/	/
		茎葉 組織 内	0.84	9.6	/	/	0.04	0.43	0.97	11.1	0.46	5.28
	50	茎葉 表面	3.12	43.7	0.09	1.2	0.23	3.2	/	/	/	/
		茎葉 組織 内	1.59	22.2	/	/	0.10	1.4	1.91	26.8	1.5	21.0
[pha- <sup>14</sup> C] ファモキサ ドン	0	茎葉 表面	23.1	97.3	/	/	/	/	/	/	/	/
		茎葉 組織 内	/	/	/	/	/	/	0.63	2.7	/	/
	36	茎葉 表面	6.99	71.9	/	/	/	/	/	/	/	/
		茎葉 組織 内	0.47	4.8	/	/	/	/	0.58	6.0	0.45	4.6
	50	茎葉 表面	6.09	68.0	/	/	/	/	/	/	/	/
		茎葉 組織 内	1.58	17.7	/	/	/	/	1.75	19.5	0.81	9.1

/ : 未実施又は確認せず。

\* : 1 回目散布直後 (処理後 0 日 : 処理後 2 時間以内)、3 回目散布直前 (処理後 36 日) 及び収穫時 (最終散布 14 日後、処理後 50 日)

## (2) ぶどう

温室内で容器栽培されたぶどう (品種 : Seyval Blanc) に [pha-<sup>14</sup>C] ファモキサドン又は [pop-<sup>14</sup>C] ファモキサドンを 300 g ai/ha の用量で 2 回散布し、1 回目散布後 2

時間以内（処理後 0 日）、2 回目散布後 2 時間以内（処理後 7 日）、1 回目散布 14 日後（処理後 14 日）及び 1 回目散布 21 日後（処理後 21 日）に葉及び果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 8 に示されている。

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

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

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

試験 21 日目の葉試料から回収されたファモキサドンの鏡像異性体比は 0.9~1.0 であり、僅かな立体選択性が認められた。（参照 4、14、17）

表 8 各試料中の残留放射能濃度

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



		組織	<0.01	7.1	/	/	0.03	7.0	<0.01	1.0
21	葉	表面	39.2	93.2	<0.01	/	/	/	/	/
		組織	2.47	5.9	/	/	2.59	6.2	0.27	0.7
	果実	表面	0.23	92.7	<0.01	/	/	/	/	/
		組織	0.01	6.7	/	/	0.02	1.4	<0.01	1.1

／：未実施又は確認せず。

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

### (3) トマト

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

各試料中の残留放射能濃度は表9に示されている。

トマト残留放射能の大部分は未変化のファモキサドンであり、代謝物は認められなかった。（参照4、14、17）

表9 果実中の残留放射能濃度

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

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

### (4) 小麦

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

各試料中の残留放射能分布は表10に示されている。

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

収穫時の子実において、未変化のファモキサドンが[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン処理区及び[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン処理区でそれぞれ 3.8%TRR (0.01 mg/kg 未満) 及び 14.2%TRR (0.02 mg/kg) 認められた。代謝物として B が 2.3~4.0%TRR 認められたが定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。

1 回目処理後 29 日の茎葉では、未変化のファモキサドンが 13.7~15.8%TRR、代謝物として E 及び U が 10%TRR を超えて認められた。

成熟期のわらでは、未変化のファモキサドンが 9.4~10.0%TRR 認められ、10%TRR を超えて認められた代謝物はなかった。

小麦における推定代謝経路は、加水分解によるモノヒドロキシル体代謝物 B 及びジヒドロキシル体代謝物 E の生成、代謝物 B のマロニルグルコースとの抱合による代謝物 U の生成であると考えられた。また、フェニルアミノ基の分離による代謝物 P の生成、オキサゾリジンジオン環の開裂による代謝物 M 及び代謝物 K の生成であると考えられた。(参照 4、14、17)

表 10 各試料中の残留放射能分布

標識体	処理後日数 (日)	試料	総残留放射能	抽出性		抽出残渣
			mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
[pop- <sup>14</sup> C] ファモキサ ドン	0	茎葉	1.57	1.48	94.1	5.8
	29	茎葉	2.86	1.40	48.9	51.2
	72	わら	3.81	1.53	40.2	59.7
		子実	0.11	0.04	35.1	65.0
[pha- <sup>14</sup> C] ファモキサ ドン	0	茎葉	3.39	3.14	92.6	7.4
	29	茎葉	1.82	0.86	47.2	52.7
	72	わら	3.91	0.86	22.0	78.0
		子実	0.15	0.06	38.3	61.7

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土 (ドイツ) に[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン又は[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドンを 0.3 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下、約 20°C の暗条件で最長 174 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 11 に示されている。

抽出性放射能は急速に減少し、試験 174 日後には[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン及び[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン処理区において 13~14%TAR であった。非抽出性残留放射能は約 50%で一定となった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成率は [pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドン処理区で約 38%TAR、[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン処理区で約 15%TAR であった。

滅菌土壌におけるファモキサドンの分解は遅く、処理 90 日後で 78.6~79.4%TRR であり、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及び揮発性物質は検出されなかった。

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

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

処理 4 日後の土壌から単離したファモキサドンの鏡像異性体比は 1.11~1.14 であり、僅な立体選択性が認められた。

ファモキサドンの好氣的土壌における推定半減期は 6 日と推定された。

好氣的土壌中におけるファモキサドンの主要分解経路は、未変化のファモキサドンの水酸化、加水分解及びフェニルアミノ環のニトロ化であると考えられた。(参照 4、14、17)

表 11 好氣的土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

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

ND：検出限界以下

## (2) 土壌吸着試験

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

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

国内土壌における Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 6.64~109 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 501~1,030 であった。また、海外土壌における  $K_{ads}$  は 4.5~25 であり、 $K_{oc}$  は 552~1,090 であった。(参照 4、14、17)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (グリシン緩衝液) の各緩衝液に[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン又は[pop-<sup>14</sup>C]ファモキサドンを 0.025 mg/L とした。

るように添加した後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗条件下で pH 5 では処理 30 日後まで、pH 7 では処理 5 日後まで、pH 9 では処理 5 時間後までインキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液における分解物は表 12 に示されている。

加水分解試験における推定半減期は pH 5、pH 7 及び pH 9 で 41 日、2 日及び 1.55 時間 (0.065 日) であった。(参照 4、14、17)

表 12 滅菌緩衝液中の分解物 (%TAR)

pH	標識体	処理後 日/時間*	ファモ キサド ン	C	F	M	T	R	極性 物質
5	[pop- <sup>14</sup> C] ファモキ サドン	0	99.2	0.0	0.2	0.0	/	/	/
		16	71.4	4.0	1.8	15.5	/	/	/
		30	55.7	5.0	2.9	30.5	/	/	/
	[pha- <sup>14</sup> C] ファモキ サドン	0	99.7	0.3	/	/	0.5	/	1.0
		16	66.5	5.0	/	/	4.5	/	8.0
		30	52.3	7.2	/	/	10.9	/	14.0
7	[pop- <sup>14</sup> C] ファモキ サドン	0	99.4	0.0	0.6	0.0	/	/	/
		2.0	53.0	11.2	11.9	28.8	/	/	/
		5.0	18.0	14.1	11.7	51.7	/	/	/
	[pha- <sup>14</sup> C] ファモキ サドン	0	95.2	1.4	/	/	0.3	/	1.3
		2.0	50.0	8.6	/	/	6.9	/	12.8
		5.0	26.6	12.9	/	/	2.6	/	16.4
9	[pop- <sup>14</sup> C] ファモキ サドン	0	77.7	5.8	0.0	2.3	/	10.1	/
		2.25	26.1	17.6	0.0	9.7	/	34.6	/
		4.0	13.1	18.7	0.0	15.6	/	37.4	/
	[pha- <sup>14</sup> C] ファモキ サドン	0	79.7	5.2	/	/	0.0	11.0	1.7
		2.25	26.4	24.4	/	/	2.7	30.9	8.0
		4.0	16.4	16.0	/	/	4.5	39.3	15.0

/: 同定されず。

\*: pH 5 及び pH 7 の単位は日で、pH9 の単位は時間。

## (2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (pH 5) 及び自然水 (米国、pH 7.75) に [pha-<sup>14</sup>C] ファモキサドン又は [pop-<sup>14</sup>C] ファモキサドンを 0.025 mg/L で添加した後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  でキセノン光 (光強度:  $27 \text{ W/m}^2$ 、波長範囲: 290 nm 以下をカット) を照射し、滅菌緩衝液は [pop-<sup>14</sup>C] ファモキサドン処理区では 6 日後まで、[pha-<sup>14</sup>C] ファモキサドン処理区では 7 日後まで、暗所対照区は 1 か月後まで、また自然水における [pop-<sup>14</sup>C] ファモキサドン処理区の光照射区で 0.74 日 (約 18 時間) 後まで、暗所対照区で 1 日後まで試料を採取して水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液中の分解物は表 13 に、自然水中の分解物は表 14 に示されている。

[pha-<sup>14</sup>C]ファモキサドン処理区の 7 日後に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 13%TAR 認められた。

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

主要分解経路はオキサゾリジンジオン環の開裂による分解物 F、M 及び C の生成であると考えられた。(参照 4、14、17)

表 13 滅菌緩衝液中の分解物 (%TAR)

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

/ : 同定されず。

\* : HPLC 法で分離しなかった。

表 14 自然水中の分解物 (%TAR)

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

\* : HPLC 法で分離しなかった。

## 5. 土壌残留試験

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

結果は表 15 に示されている。(参照 4、14、17)

表 15 土壌残留試験成績

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

\* : 22.5%ドライフロアブル剤使用。

<sup>1)</sup> 半減期は、First-Order Multi-Compartment 又は Double First-Order in Parallel モデルを用いて算出した。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

国内において、ばれいしょ、メロン等を用いてファモキサドンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。ファモキサドンの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたミニトマトの 1.39 mg/kg であった。

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

(参照 4、5、7、11、14、17、18)

### (2) 畜産物残留試験

泌乳牛（品種：ホルスタイン、一群雌 3 頭、減衰試験群 2 頭）にファモキサドンを 9.0 (1 倍量)、27.0 (3 倍量) 及び 90.0 (10 倍量) mg/kg 飼料相当（それぞれ 120~205、374~569 及び 1,450~2,070 mg/頭/週相当量）を 28 日間経口投与し、最高用量投与群の 2 頭は 28 日間の投与後 42 及び 48 日後に、ほかは 29 日目にと殺して、ファモキサドンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

乳汁及び各主要組織における残留放射能濃度は別紙 5 に示されている。

ファモキサドンは全ての用量の乳汁及び全ての組織に認められ、肝臓及び脂肪組織に多く分布した。また、1 倍量投与における最大残留値は 1.0 µg/g (脂肪) であった。(参照 11、17、22)

### (3) 魚介類における最大推定残留値

ファモキサドンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

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

### (4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験 [6. (1)] 及び別紙 5 の畜産物残留試験 [6. (2)] の分析値並びに魚介類における最大推定残留値 [6. (3)] を用いて、ファモキサドンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている（別紙 6）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からファモキサドンが最大の残留を示す使用条件で、今回適用拡大申請されたブロッコリー等を含む全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量については、算定に用いた試験成績における飼料負荷量が飼料作物における実際の残留量に比べて高いため、過大評価となっている可能性がある。

表 16 食品中より摂取されるファモキサドンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児（1～6 歳） (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	144	107	167	146

## 7. 一般薬理試験

ファモキサドンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 4、14、17）

表 17 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし <sup>a</sup>
	睡眠時間	ICR マウス	雄 8 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	体温に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	血圧及び心拍数に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能に及ぼす影響	ICR マウス	雄 8 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作に及ぼす影響	ICR マウス	雄 8 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液系	血液凝固に及ぼす影響	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

\*：溶媒は全てコーン油：アセトン=85：15の混合物を用いた。

—：最大無作用量又は最小作用量は設定できず。

<sup>a</sup>：500及び1,500 mg/kg 体重投与群において軽度の軟便が認められたが、5,000 mg/kg 体重投与群においては影響が認められないことから、影響なしと判断した。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ファモキサドン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。



(参照 4、14、17)

表 18 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 投与部位に軽微から軽度の 発赤が認められたが、投与 6 日後に消失。 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		暴露濃度：5,280 mg/m <sup>3</sup> 雌雄：鼻及び眼の分泌物、下 痢、尿による会陰部の汚れ、 円背位 死亡例なし
		>5,280	>5,280	

\*：経口投与試験の溶媒はアセトン/コーン油溶液を用いた。

## (2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与開始後 15 日までの観察において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で体重増加抑制（投与 1～2 日）及び摂餌量低下（投与 1～2 日）が認められた。

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

本試験において、雄では 2,000 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制、摂餌量減少及び眼瞼閉鎖が認められ、雌では検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は、雄で 1,000 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量の 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 4、14、17）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサ

ギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。また、皮膚に対してごく軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法において皮膚感作性は陰性であった。（参照 4、14、17）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。使用した動物のうち、投与開始 2 週間後に各投与群の雌雄各 5 匹を用いて BrdU 標識率による肝臓の細胞増殖活性及び各投与群の雌雄各 5 匹を用いて肝臓の総 P450 活性及びβ-酸化活性が測定された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.34	13.0	52.1	106
	雌	4.24	16.6	65.7	130

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

肝 BrdU 標識率は 800 ppm 以上投与群の雌雄で、β-酸化活性は 800 及び 1,600 ppm 投与群の雌雄及び 200 ppm 投与群の雌で有意な増加が認められたが、P450 活性にはいずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において 200 ppm 投与群の雌雄で RBC 及び Hb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.34 mg/kg 体重/日、雌：4.24 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、14、17）

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC、Neu 及び Lym 増加</li> <li>• 尿中 Urob 増加</li> <li>• 肝絶対重量低下</li> <li>• 脾絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>• 皮膚脱毛</li> <li>• 肝胆汁色素増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝胆汁色素増加</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重増加抑制<sup>a§</sup></li> <li>• 体重総増加量減少</li> <li>• 摂餌量<sup>#</sup>（投与 0～7 日以降）及び食餌効率低下<sup>#</sup>（投与 0～7 日以降）</li> <li>• Ht 減少</li> <li>• MCV、MCH 及び網状赤血球増加</li> <li>• ALP、ALT、AST 及び SDH 増加</li> <li>• Bil.増加</li> <li>• Glu 減少</li> <li>• 肝限局性変性、胆管過形成、小葉中心性肝細胞肥大、細胞分裂像増加及び単細胞壊死</li> <li>• 脾うっ血、髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着</li> <li>• 骨髓過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 食餌効率低下<sup>#</sup>（投与 0～7 日以降）</li> <li>• MCH 及び網状赤血球増加</li> <li>• SDH 増加</li> <li>• T.Chol、Bil 増加</li> <li>• Glu 減少</li> <li>• 肝絶対及び比重量増加</li> <li>• 脾絶対及び比重量増加</li> <li>• 小葉中心性肝細胞肥大、細胞分裂像増加及び単細胞壊死</li> <li>• 脾うっ血、髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加</li> <li>• 骨髓過形成</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RBC 及び Hb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重増加抑制<sup>b§</sup></li> <li>• 体重総増加量減少</li> <li>• 摂餌量低下<sup>#</sup>（投与 0～7 日以降）</li> <li>• RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>• MCV 増加</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 800 ppm 投与群：投与 0～7 日、14～21 日、1,600 ppm 投与群：投与 0～21 日

<sup>b</sup> : 200 ppm 投与群：投与 7～14 日以降、800 ppm 及び 1,600 ppm 投与群：投与 0～14 日

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

<sup>#</sup> : 800 ppm 以上投与群の雄、200 ppm 及び 800 ppm 以上投与群の雌で認められた摂餌量及び食餌効率低下については、統計学的処理は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、35、350、3,500 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。使用した動物のうち、投与開始 2 週間後に各投与群の雌雄各 5 匹を用いて BrdU 標識率による肝臓の細胞増殖活性及び各投与群の雌雄各 5 匹を用いて肝臓の総 P450 活性及びβ-酸化活性が測定された。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

肝 BrdU 標識率は、3,500 ppm 投与群の雌で有意な増加が、7,000 ppm 投与群の雌で増加傾向が認められた。β-酸化活性は 3,500 ppm 投与群以上の雌雄で有意な増加が認められた。肝総 P450 量は 3,500 ppm 投与群以上の雄及び 350 ppm 投与群以上の雌で有意な増加が認められた。

本試験において、3,500 ppm 投与群以上の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、350 ppm 投与群以上の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 350 ppm (62.4 mg/kg 体重/日)、雌で 35 ppm (8.21 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、14、17)

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ WBC 及び Lym 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝び慢性脂肪変性</li> <li>・ 赤脾髄増大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ WBC、Neu 及び Lym 増加</li> <li>・ 肝び慢性脂肪変性<sup>§</sup></li> </ul>
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球数、Hb、MCV<sup>§</sup>、MCH 及び MCHC 増加</li> <li>・ ハイツ小体</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 胆汁色素沈着増加<sup>§</sup>、単細胞壊死<sup>§</sup></li> <li>・ 肝び慢性脂肪変性<sup>§ §</sup></li> <li>・ 脾へモジデリン沈着増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球数、Hb、MCV、MCH 及び MCHC 増加</li> <li>・ ハイツ小体</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着増加<sup>§ §</sup>、単細胞壊死<sup>§ §</sup></li> <li>・ 脾へモジデリン沈着増加</li> <li>・ 赤脾髄増大<sup>§ §</sup></li> </ul>
350 ppm 以上	350 ppm 以下	・ 肝絶対及び比重量増加
35 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

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

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、40、300 及び 1,000/600 ppm<sup>3</sup>、平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>3</sup> 1,000 ppm 投与群では筋緊張性の攣縮の発現が認められたため、投与開始 6 週目（37 日目）から飼料中検体濃度を 600 ppm に下げて投与した（以下「1,000/600 ppm」と記載）。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において 300 ppm 投与群以上の雄及び 40 ppm 投与群以上の雌で水晶体の病変が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (1.3 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm 未満 (1.4 mg/kg 体重/日未満) と考えられた。(参照 4、14、17)

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>軟便（投与 1 時間後、1 例）</li> <li>筋緊張性攣縮（投与 4 週以降）</li> <li>体重減少（投与 1～3 週）</li> <li>摂餌量（投与 1～6 週）及び食餌効率低下（投与 1～2 週）</li> <li>RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少</li> <li>MCV、MCH、網状赤血球数及び PLT<sup>§</sup> 増加</li> <li>血中カリウム増加</li> <li>水晶体線維破壊及び腫大<sup>§</sup></li> <li>骨髄マクロファージ色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>軟便（投与 2 日後、1 例）</li> <li>筋緊張性攣縮（投与 4 週以降）</li> <li>体重減少（投与 1～2 週）</li> <li>摂餌量（投与 1～5 週）及び食餌効率低下（投与 1～3 週）</li> <li>MCHC 減少</li> <li>網状赤血球数、MCV 及び PLT 増加</li> <li>血中カリウム増加</li> <li>水晶体線維破壊及び腫大<sup>§</sup></li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>ハインツ小体（1 匹）<sup>§§</sup></li> <li>白内障<sup>§</sup>（眼科学的検査）</li> <li>水晶体腫脹<sup>§</sup></li> <li>モルガニー球<sup>§</sup></li> <li>後縫合線維不規則性<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>白内障<sup>§</sup>（眼科学的検査）</li> <li>Ht 減少</li> <li>ハインツ小体（2 匹）<sup>§§</sup></li> <li>後縫合線維不規則性<sup>§</sup></li> </ul>
40 ppm 以上	40 ppm 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>眼球水晶体線維腫脹<sup>§#</sup></li> <li>水晶体腫脹<sup>§</sup>及びモルガニー球<sup>§#</sup></li> <li>RBC、Hb 減少</li> </ul>

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

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

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

#### （4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	11.7	46.9
	雌	3.7	14.4	59.3

800 ppm 投与群の雌雄で有意な体重増加抑制（雌雄：投与 1 週）、摂餌量減少（雌雄：投与 1 週）及び食餌効率（雄：14～21 日、雌：0～49 及び 0～91 日）の有意な低下が認められた。

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

本試験において 800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：11.7 mg/kg 体重/日、雌：14.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 4、14、17）

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、40、300 ppm 及び 300 ppm 回復群、平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。300 ppm 投与群においては、13 週間投与した後、39 週間基礎飼料のみを与える回復群が設けられた。

表 26 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	40 ppm	300 ppm	300 ppm (回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	0.6	1.2	8.8	10.1
	雌	0.3	0.6	1.2	9.3	9.9

眼科学的検査において、後のう下白内障が投与開始 2～3 か月後に 300 ppm 投与群及び 300 ppm 回復群の雌雄で認められた。水晶体赤道面白内障は、300 ppm 投与群の雌雄で投与開始後 6～12 か月後に認められたが、300 ppm 回復群では投与期間及び回復期間のいずれの検査時期においても認められなかった。

病理組織学的検査において、300 ppm 投与群及び 300 ppm 回復群の雌雄で水晶体変性（モルガニー球形成を伴う線維腫脹及び水晶体皮質の裂隙）が観察された。

EPA は眼の病理標本は固定不良が認められ、正常な判断ができないとし、本試験を cRfD の設定根拠とすることは不適切としているが、本試験では試験期間中、一定期間ごとに眼科学的検査を行っている。同検査は眼の異常の検出に感度の高い検

査方法であること、JMPR 及び EFSA では本試験を用いて評価を行っていることから、食品安全委員会では評価可能な試験であると判断した。

本試験において、300 ppm 投与群及び 300 ppm 回復群において水晶体の変性が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雌雄：1.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、9、14、17）

## （2）1 年間慢性毒性試験（サル）

カニクイザル（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、有意な Hb 及び Ht の減少が認められた。また、有意ではないが RBC が減少し、検体投与の影響と考えられた。

眼科学的検査において投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査において、眼に検体投与に起因する変化は観察されなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝クッパー細胞、尿細管上皮及び脾食細胞の色素沈着増加が 1 から 2 例に認められた。これらの色素はヘモジデリン又は血色素崩壊産物と考えられ、同群で観察された貧血に関連する所見と判断した。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例において脾臓食細胞の色素沈着が増加したが、同群で対応する貧血が認められなかったことから毒性とは判断しなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb、Ht 及び RBC の減少並びに肝臓、腎臓及び脾臓の色素沈着増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、14、17）

## （3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 72 匹）を用いた混餌（原体：0、10、40、200 及び 400 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。また、投与後 2 週間及び 12 か月に BrdU 標識率による細胞増殖活性及び  $\beta$ -酸化活性及び P450 量を 1 群雌雄各 10 匹の動物を用いて測定した。

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	40 ppm	200 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.422	1.62	8.37	16.8
	雌	0.528	2.15	10.7	23.0

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

400 ppm 投与群の雄でみられた精巣間細胞腫の増加（4.8%）は背景データ（0～4.9%）の範囲内であり、間細胞過形成の発生頻度に投与量増加に伴う増加がみられなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

400 ppm 投与群の雄で投与 2 週間後の肝臓の BrdU 標識率が増加した。400 ppm

群の雄のβ-酸化及び同群の雌のP450量が投与12か月後の肝臓で軽度ながら増加した。

本試験において、400 ppm 投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及びRBC等の貧血系所見が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：8.37 mg/kg 体重/日、雌：10.7 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照4、14、17）

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ MCV、MCH 及び網状赤血球数増加</li> <li>・ 肝限局性嚢胞状変性、限局性肝細胞変性、肝好酸性変異細胞巣及び小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> <li>・ 骨髄混合細胞型過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与1週以降）</li> <li>・ 食餌効率低下（投与1週以降）</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ 肝アポトーシス、限局性肝細胞変性、色素沈着クーパー細胞増加及び小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### （4）18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各60匹）を用いた混餌（原体：0、5、50、700及び2,000 ppm、平均検体摂取量は表29参照）投与による18か月間発がん性試験が実施された。また、投与開始2週間及び9か月後に各投与群の雌雄各5匹について、肝臓における細胞増殖活性、β-酸化活性及び総P450量が測定された。

表 29 18か月発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	700 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.701	6.78	95.6	274
	雌	0.956	9.84	130	392

BrdU 標識率は全ての投与群及び検査時点において有意な増加はなかった。また、β-酸化活性及び総P450量は、2,000 ppm 投与群の雌雄で有意な増加が認められた。各投与群で認められた毒性所見は表30に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌にみられた悪性リンパ腫の有意な増加(10.0%)は背景データ(0~23.8%)の範囲内であることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、700 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppm（雄：6.78 mg/kg 体重/日、雌：9.84 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照4、14、17）



表 30 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・肝び慢性脂肪化、肝限局性壊死及びクッパー細胞色素沈着	・腎絶対及び比重量増加 ・脾絶対重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着、アポトーシス、類洞拡張 ・全身アミロイド沈着頻度増加
700 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性変異細胞巣	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び全小葉性肝細胞肥大
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 18 か月間発がん性試験（マウス高用量追加試験）

18 か月間発がん性試験（マウス）[12. (4)]で発がん性が認められなかったことから、さらに高用量投与した際の発がん性を評価するために ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 か月発がん性試験（マウス、追加試験）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	246	887
	雌	348	1,300

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験では、無毒性量は求められなかったが、18 か月間発がん性試験（マウス）の試験結果と一致すると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、14、17）

表 32 18 か月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・蒼白及び被毛/皮膚汚れ増加（蒼白：投与 453 日以降、被毛/皮膚汚れ：投与 391 日以降） ・体重増加抑制（投与 35～42 日以降） ・食餌効率低下 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加、単細胞性肝細胞壊死及び小葉中心性肝細胞壊死	・体重増加抑制（投与 49～56 日以降） ・食餌効率低下 ・脾絶対重量及び比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加、有糸分裂像増加及びび慢性脂肪化
2,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、 ・単細胞性肝細胞壊死 <sup>§</sup> 及び肝細胞赤血球貪食	・肝絶対及び比重量増加 ・単細胞性肝細胞壊死 <sup>§</sup> 及びび慢性肝細胞肥大

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	800 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.14	11.3	44.7
		雌	1.45	14.2	53.3
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.48	14.8	62.1
		雌	1.80	17.5	71.8

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

800 ppm 投与群で認められた F<sub>1</sub> 同腹児の哺育児生存率が有意に低下した (98.8%) が、背景データの範囲内であった。

800 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代で肝臓におけるβ-酸化活性の有意な増加が認められた。

本試験において親動物では 800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 200 ppm (P 雄：11.3 mg/kg 体重/日、P 雌：14.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：14.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：17.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4、14、17)

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>下痢</li> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量（投与 1 週以降）及び食餌効率低下（投与 1 週）</li> <li>ALP、ALT、AST 及び SDH 増加</li> <li>TG 減少</li> <li>T.Chol 増加</li> <li>肝絶対及び比重減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脱毛（妊娠期及び授乳期）</li> <li>体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>摂餌量（投与 1 週以降）及び食餌効率低下（投与 1 週）</li> <li>TG 減少</li> <li>T.Chol 増加</li> <li>肝絶対及び比重増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量低下</li> <li>ALP、ALT、AST 及び SDH 増加</li> <li>TG 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脱毛</li> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量低下</li> <li>ALP 増加</li> <li>TG 減少</li> <li>T.Chol 増加</li> <li>肝絶対及び比重増加</li> </ul>
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

児動物	800 ppm	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7~16 日 (膈栓を確認した日を妊娠 1 日とした。) に強制経口 (原体 : 0、125、250、500 及び 1,000mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%Tween80 溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

親動物では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間の初期に体重減少 (妊娠 7~9 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 7~9 日) が認められた。胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、14、17)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、350 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%Tween80 溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

親動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産 (妊娠 19~23 日) が有意に増加し、また糞の小型化 (妊娠 15~22 日) 及び褐色便 (妊娠 15~22 日) 並びに糞量の減少 (妊娠 13~21 日) 及び排糞の停止 (妊娠 16 及び 19 日) が認められた。胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 350 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、14、17)

## 13. 遺伝毒性試験

ファモキサドン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) を用いた遺伝子突然変異試験 (Hgp<sup>r</sup>t 遺伝子)、ヒト培養リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験並びにラット及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 35 に示されており、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で有意な構造的染色体異常の増加が認められた。しかし、マウス及びラットを用いた小核試験において陰性であったことから、ファモキサドンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、12、14、17)

表 35 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA97、TA98 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1-BH4細胞) ( <i>Hgprt</i> 遺伝子)	①75~250 µg/mL (-S9) ②200~450 µg/mL (-S9) ③100~400 µg/mL (+S9) ④300~600 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	①10~25 µg/mL (-S9) 15~30 µg/mL (+S9) ②10~25 µg/mL (-S9) 15~30 µg/mL (+S9)	陽性 <sup>1)</sup>
	UDS 試験	初代培養ラット肝細胞	0.05~10 µg/mL	陰性
	UDS 試験	初代培養ラット肝細胞	0.100~5.00 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	800 及び 2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) (投与 2~4 時間後、14~16 時間後)	陰性
	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	6,000 及び 20,000 mg/kg 飼料 (14 日間混餌投与)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5~6 匹)	1,250~5,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性

1) : 代謝活性化系非存在下 (-S9) で陽性

#### 14. その他の試験

##### (1) 水晶体上皮細胞を用いた *in vitro* 細胞毒性試験

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (3)]及び 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]において水晶体変性が認められたので、ファモキサドンに対する水晶体上皮細胞の感受性の動物種差を評価する目的で実施された。

サル及びイヌの初代培養水晶体上皮細胞、マウス水晶体上皮継代培養細胞 (NK-35) 並びにヒト角膜上皮継代培養細胞 (SV-40 転換ヒト角膜上皮細胞: SV-40 HCEC) の 4 種の細胞を 3,000 細胞/穴の細胞数で 96 穴培養プレートに播種し、 $10^{-4}$  ~  $10^3$  µg/mL のファモキサドンを含む培養液 (溶媒: DMSO) を加え、細胞毒性試験が実施された。検体処理 3、24 及び 48 時間後に細胞の生死を判定した。

ファモキサドンは処理後 3、24 及び 48 時間後にいずれの細胞に対しても 1 mg/mL において明らかな細胞毒性を示したが、0.1 mg/mL 以下では毒性は示さず、細胞毒性についての種差は認められなかった。(参照 4、14、17)

## (2) 28日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、200 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 36 28 日間免疫毒性性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.58	7.34	14.5	54.9
	雌	3.89	8.11	15.9	57.5

800 ppm 投与群の雌雄において、体重増加抑制（投与 1 週以降）、摂餌量及び食餌効率低下（投与 1 週）が認められた。また、800 ppm 投与群の雄で有意な脾絶対及び比重量増加が、雌で有意な脾比重量の増加が認められたが、胸腺重量には影響はなかった。

羊赤血球静脈内投与による一次液性免疫反応では、雌雄で、いずれの用量においても対照群との間に有意差は認められなかった。この脾臓重量の増加は、本剤の他の試験でも観察されたヘモジデリン沈着や髄外造血等の溶血性貧血に対する反応性変化であると考えられた。

本試験において、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：14.5 mg/kg 体重/日、雌：15.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。（参照 4、14、17）

## (3) 28日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、350、2,000 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 37 28 日間免疫毒性性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	350 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.33	55.2	327	1,190
	雌	11.2	72.5	417	1,660

7,000 ppm 投与群の雌で脾絶対及び比重量の増加が認められた。また、羊赤血球静脈内投与による一次液性免疫機能において 7,000 ppm 投与群の雄で軽度であるが有意な低下が認められた。しかし、投与量が 1,000 mg/kg 体重/日を超す高用量であり、肝臓や血液への毒性発現量であること、雌には影響が認められなかったこと、ラットの免疫毒性試験において影響が認められなかったことから、この軽度の免疫反応の低下を本剤による直接的な免疫系への影響と判断するには至らなかった。雌では一次液性免疫機能に対する影響は認められなかった。脾臓重量の増加は、本剤

の他の試験でも観察されたヘモジデリン沈着や髄外造血等の溶血性貧血に対する反応性変化であると考えられた。

本試験において、一般毒性に関する無影響量は、雄で最高濃度の 7,000 ppm (1,190mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (417 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 4、14、17)

#### (4) 赤血球に及ぼす影響試験 (ラット)

ファモキサドンが血液系に対して影響を及ぼすことから、血液系の回復性を確認するために実施された。

SD ラット (一群雌 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、800 ppm、平均検体摂取量は 61.6 mg/kg 体重/日) 投与により、投与開始 34 日後まで検体混合飼料を与え、35 日後から 0 ppm 投与群用飼料を 23 日間与え、赤血球に及ぼす影響試験が実施された。

血液学検査は投与 16、30、44 及び 58 日後に実施された。

投与開始後、投与期間及び回復期間を通じて体重増加抑制 (投与 1 週)、摂餌量減少 (投与 1 週) 及び食餌効率の低下 (投与 1 週) が認められた。

投与開始 30 日後に、RBC、Hb 及び Ht の有意な減少が認められたが、投与開始 44 日後 (回復 9 日目) には Hb 及び Ht 値は対照群に対して有意な増加を示し、投与開始 58 日後 (回復 23 日目) には RBC が回復した。ファモキサドンによる軽度の貧血は暴露終了後まもなく回復することが明らかとなった。(参照 4、14、17)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ファモキサドン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ブロッコリー）の試験成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>C で標識されたファモキサドンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ファモキサドンの吸収率は 36.9～41.3%であり、排泄は速やかであった。投与放射能は主に糞中に排泄され、糞中の主要成分は未変化のファモキサドンであり、主要な代謝物は B 及び E であった。尿中では代謝物 I 及び G が認められた。

<sup>14</sup>C で標識されたファモキサドンのイヌを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも 4.27%と考えられ、ラットと同様の代謝物が認められた。

<sup>14</sup>C で標識されたファモキサドンの泌乳ヤギ及び産卵鶏を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギにおいては乳汁及び組織中の主要残留放射能は未変化のファモキサドンで、ほかに肝臓中に代謝物 B 及び G が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。産卵鶏においては、肝臓及び卵黄中に代謝物 B 及び D が 10%TRR を超えて認められた。

<sup>14</sup>C で標識されたファモキサドンを用いた植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても主要成分は未変化のファモキサドンであり、小麦の子実において 0.11～0.15 mg/kg 認められた以外は、可食部への移行は 0.1 mg/kg 以下であった。

ファモキサドン进行分析対象とした作物残留試験の結果、ファモキサドンの最大残留値は、国内においてはミニトマト果実の 1.39 mg/kg、海外においてはホップの 46.9 mg/kg であった。

ファモキサドン进行分析対象とした畜産物（泌乳牛）残留試験の結果、9.0 mg/kg 飼料相当投与群におけるファモキサドンの最大残留値は、脂肪組織で 1.0 µg/g であった。

魚介類におけるファモキサドンの最大推定残留値は 0.168 mg/kg であった。

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

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

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物 B 及び D が 10%TRR を超えて検出されたが、ラットでも検出されていることから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をファモキサドン（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 38 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 39 に示されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌の最低用量 (1.4 mg/kg 体重/日) において、1 例ではあるが水晶体に変化が認められ、無毒性量が設定できなかったが、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験においては、1.2 mg/kg 体重/日では眼を含むいずれの項目にも毒性所見は認められず、1.2 mg/kg 体重/日が無毒性量と考えられた。

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

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

また、ファモキサドンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値はラットを用いた急性神経毒性試験の 1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

ARfD 設定の必要なし

#### 参考

< JMPR (2003 年) >

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200



ARfD	0.6 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	赤血球に及ぼす影響試験
(動物種)	ラット
(期間)	16 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	61.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EFSA (2015 年) >

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国 (2008 年) >

cRfD	0.0014 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	13 週間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	1.4 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000

aRfD 設定の必要なし

(参照 5、9、25)

表 38 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ( mg/kg 体重/日)				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参 考 (農薬抄録)
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、50、200、800、 1,600 ppm	雄：13.0 雌：4.24			雄：3.34 雌：4.24	雄：3.34 雌：4.24
		雄：0、3.34、13.0、 52.1、106 雌：0、4.24、16.6、 65.7、130	雄：肝毒性、溶血性 貧血 雌：体重減少			雌雄：RBC、Hb 減少等	雌雄：RBC、Hb 減少
	90日間亜急性神経毒性試験	0、50、200、800 ppm	雄：11.7 雌：14.4			雄：11.7 雌：14.4	雄：11.7 雌：14.4
		雄：0、2.9、11.7、 46.9 雌：0、3.7、14.4、 59.3	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量低下等			雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量低下等	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量低下等
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、40、200、 400 ppm	雄：8.37 雌：10.7	雄：8.37 雌：2.15	雄：1.62	雄：8.37 雌：10.7	雄：8.37 雌：10.7
		雄：0、0.422、1.62、 8.37、16.8 雌：0.528、2.15、 10.7、23.0	雌雄：体重減少、肝 毒性及び再生成溶血 性貧血  (発がん性は認めら れない)	雄：溶血性貧血、病 理所見 雌：溶血性貧血、体 重増加抑制  (発がん性は認め られない)	雄：肝毒性及び溶 血性貧血  (発がん性は認め られない)	雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大及びRBC 等の貧血系所見  (発がん性は認め られない)	雌雄：Hb 減少、小葉 中心性肝細胞肥大等  (発がん性は認め られない)

	2世代繁殖試験	0、20、200、800 ppm P雄:0、1.14、11.3、44.7 P雌:0、1.45、14.2、53.3 F <sub>1</sub> 雄:0、1.48、14.8、62.1 F <sub>1</sub> 雌:0、1.80、17.5、71.8	雄:11.3-14.8 雌:14.2-17.5 親動物:雌雄 体重減少、摂餌量減少、肝毒性 児動物:体重増加抑制  (繁殖能への影響は認められない)	親動物及び児動物 雄:11.3 雌:14.2 親動物:肝毒性、体重減少及び摂餌量低下 児動物:体重減少  (繁殖能への影響は認められない)	11.3 親動物:雌雄 体重、肝毒性、臨床症状  (繁殖能への影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄:11.3 P雌:14.2 F <sub>1</sub> 雄:14.8 F <sub>1</sub> 雌:17.5 親動物:体重増加抑制等 児動物:体重増加抑制  (繁殖能への影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄:11.3 P雌:14.2 F <sub>1</sub> 雄:14.8 F <sub>1</sub> 雌:17.5 親動物:体重増加抑制、ALP増加、肝重量増加等 児動物:体重増加抑制  (繁殖能への影響は認められない)
	発生毒性試験	0、125、250、500、1,000	母動物:250 胎児:1,000 母動物:体重減少、摂餌量低下  (催奇形性は認められない)	母動物:250 胎児:1,000 母動物:体重減少及び摂餌量低下  (催奇形性は認められない)	母動物:250 胎児:1,000 母動物:体重減少及び摂餌量低下  (催奇形性は認められない)	母動物:250 胎児:1,000 母動物:体重減少及び摂餌量減少  (催奇形性は認められない)	母動物:250 胎児:1,000 体重減少及び摂餌量低下  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、35、350、3,500、7,000 ppm 雄:0、5.89、62.4、534、1,150 雌:0、8.21、79.7、757、1,550	雄:62.4 雌:79.7 雌雄:溶血性貧血、肝毒性			雄:62.4 雌:8.21 雄:小葉中心性肝細胞肥大等 雌:肝絶対及び比重量増加	雄:62.4 雌:8.21 雌雄:RBC減少、ハインツ小体、肝重量増加等
	18か月間発がん性試験	0、5、50、700、2,000 ppm 雄:0、0.701、6.78、95.6、274 雌:0、0.956、9.84、130、392	雄:95.6 雌:130 雌雄:肝毒性、雌アミロイドーシス増加  (発がん性は認められない)	雄:96 雌:130 雌雄:肝毒性、クッパー細胞リポフスチン色素沈着等  (発がん性は認められない)		雄:6.78 雌:9.84 雌雄:肝絶対及び比重量の増加等  (発がん性は認められない)	雄:6.78 雌:9.84 雌雄:肝重量増加、肝細胞肥大等  (発がん性は認められない)

ウサギ	発生毒性試験	0、100、350、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000  母・胎児動物：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：350  母動物：流産頻度の増加  (催奇形性は認められない)	/	母動物：350 胎児：1,000  母動物：流産頻度の増加等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：350 胎児：1,000  母動物：流産頻度の増加 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、40、300、1,000/600 ppm	雄：1.3 雌：未設定	雄：1.3 雌(LOAEL)：1.4	/	雄：1.3 雌：1.4未満	雄：1.3 雌：1.4未満
		雄：0、1.3、10.0、23.8/21.2 雌：0、1.4、10.1、23.3/20.1	雄：白内障等 雌：水晶体変性等	雄：白内障 雌：病理学的水晶体障害	雌雄：水晶体の病変	雄：白内障 雌：水晶体変性	
	1年間慢性毒性試験	0、10、20、40、300、300(回復) ppm	雄：1.2 雌：1.2	/	雄：1.2 雌：1.2	雄：1.2 雌：1.2	雄：1.2 雌：1.2
		雄：0、0.3、0.6、1.2、8.8、10.1 雌：0、0.3、0.6、1.2、9.3、9.9	雌雄：眼の障害	眼の障害	水晶体の変性	水晶体の異常	
サル	1年間慢性毒性試験	0、1、100、1,000	雌雄：100  軽度の溶血性貧血	/	100  血液学的所見、肝、腎及び脾の色素沈着	雌雄：100  Hb、Ht及びRBC減少、肝、腎及び脾臓の色素沈着増加	雌雄：100  RBC、Hb及びHt減少、肝、腎及び脾臓の色素沈着
ADI (cRfD)			NOAEL：1.2 SF：200 ADI：0.006	LOAEL：1.4 SF：1,000 cRfD：0.0014	NOAEL：1.2 SF：100 ADI:0.012	NOAEL：1.2 SF：200 ADI:0.006	NOAEL：1.2 SF：100 ADI:0.012
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ90日間亜急性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

注) NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 /：資料なし

表 39 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重)
ラット	急性神経毒性試験	0、500、1,000、2,000	雄：1,000  雄：体重増加抑制、摂餌量減少及び眼瞼閉鎖
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上)

ARfD：急性参照用量

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	KZ007	5-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-5-メチル-3-(フェニルアミノ)-2,4-オキサゾリジンジオン
C	JL856	$\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -メチル-4-フェノキシベンゼン酢酸 2-フェニルヒドラジド
D	KZ532	3-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-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
E	KZ534	5-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-3-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン
F	H3310	1-(4-フェノキシフェニル)エタノン
G	KZ000	5-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン
H	KZ000 硫酸抱合体	5-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン硫酸
I	BY759	4-アセトキシアニリン
J	ML436	$\alpha$ -ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)- $\alpha$ -メチル-4-フェノキシベンゼン酢酸
K	ML815	$\alpha$ -ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)- $\alpha$ -メチルベンゼン酢酸 2-フェニルヒドラジド
L	MN967	$\alpha$ -ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)- $\alpha$ -メチルベンゼン酢酸アミド
M	JS940	$\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -メチル-4-フェノキシベンゼン酢酸
N	MN467	5-メチル-3-[(2-ニトロフェニル)アミノ]-5-(4-フェノキシフェニル)-2,4-オキサゾリジンジオン
O	MN468	5-メチル-3-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-5-(4-フェノキシフェニル)-2,4-オキサゾリジンジオン
P	KF015	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
Q	KT983 酸*1	2-フェニルヒドラジンカルボン酸
R	MN968 酸	1-カルボキシ-1-(4-フェノキシフェニル)エチル-2-フェニルヒドラジンカルボキシレート
S	-	カテコール
T	-	フェノール
U	MQ613	[4-[4-[5-メチル-2,4-ジオキソ-3-(フェニルアミノ)-5-オキサゾリジンニル]フェノキシ]フェニル]- $\beta$ -D-グルコピラノシド
V	ME338	$\alpha$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -メチル-4-フェノキシベンゼン酢酸ヒドラジド
W	EK532	3-アミノフェノール
X	CH490	4-アミノフェノール

Y	00915	N(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(4-アセトアミドフェノール)
Z	MQ609	$\alpha$ ,4-ジヒドロキシ- $\alpha$ -メチルベンゼン酢酸 2-フェニルヒドラジド
a	MP821	5-(4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン
b	MQ608	5-[4-(3-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-5-メチル-2,4-オキサゾリジンジオン
c	MQ610	4-[[5-メチル-2,4-ジオキソ-5-(4-フェノキシフェニル)-3-オキサゾリジニル]アミノ]硫酸水素フェニル

\*1 推定分解代謝物

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
Bil	ビリルビン
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C <sub>max</sub>	最高濃度
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
Urob	ウロビリノーゲン
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度



<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最大値	平均値	最大値	平均値
大豆 (露地) [乾燥子実] 平成11年	1	180	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
	1	135	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
ばれいしょ (露地) [塊茎] 平成9年	1	450	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	450	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ (比較試験) [塊茎] 平成15年	1	450	1	14	/	/	<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
		450	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
	1	450	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
		450	1	14			<0.01	<0.01
			1	21			<0.01	<0.01
ばれいしょ (少量散布) [塊茎] 平成18年	1	141	4	7 <sup>a</sup>	<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
	1	141	4	7 <sup>a</sup>	<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
はくさい (露地) [茎葉] 平成10年	1	180	3	7 <sup>a</sup>	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
	1	180	3	7 <sup>a</sup>	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
ブロッコリー (露地) [花蕾] 平成23年	1	225	3	1	0.93	0.91	/	/
				3	0.71	0.68		
				7	0.61	0.58		
				14	0.10	0.10		
	1		3	1	1.12	1.10		
				3	0.52	0.50		
				7	0.33	0.32		
				14	0.04	0.04		
たまねぎ (露地) [鱗茎] 平成11年	1	300	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
	1	300	3	3	0.03	0.03	0.07	0.07

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最大値	平均値	最大値	平均値
			3	7	0.01	0.01	0.05	0.05
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
らっきょう [鱗茎] 平成16年	1	675	3	21			<0.02	<0.02
			3	28			<0.02	<0.02
			3	36			<0.02	<0.02
	1	675	3	21			<0.02	<0.02
			3	28			<0.02	<0.02
			3	36			<0.02	<0.02
トマト (施設) [果実] 平成9年	1	450	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
	1	450~525	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
ミニトマト [果実] 平成19年	1	300~450	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
	1	300~450	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
ミニトマト [果実] 平成20年	1	375	3	1			0.79	0.76
			3	7			0.49	0.49
			3	14			0.60	0.60
	1	375	3	1			0.76	0.73
			3	7			0.71	0.71
			3	14			0.69	0.69
	1	375	3	1			0.59	0.59
			3	7			0.36	0.36
			3	14			0.15	0.15
	1	375	3	1			0.91	0.90
			3	7			0.51	0.51
			3	14			0.49	0.48
なす (施設) [果実] 平成15年	1	135	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
	1	230	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
きゅうり (施設) [果実] 平成9年	1	270	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
	1	270	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

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最大値	平均値	最大値	平均値
すいか (施設) [果肉] 平成10年	1	180	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
	1	180	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
メロン (施設) [果実] 平成11年	1	180	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
	1	225	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
ぶどう (施設) [果実] 平成9年	1	270	3	14 <sup>a</sup>	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
	1	270	3	14 <sup>a</sup>	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

\*: 全てドライフロアブル剤を用いた。

・農薬の PHI が登録された PHI より短い場合は、PHI に<sup>a</sup>を付した。

／: 実施せず。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
冬小麦 (1996年)	1	580 <sup>EC</sup>	3	45	<0.02	
		200 <sup>EC</sup>			<0.02	
	1	580 <sup>EC</sup>	3	36	<0.02	
		200 <sup>EC</sup>			0.06	
	1	580 <sup>EC</sup>	3	49	0.04	
		200 <sup>EC</sup>			<0.02	
	1	580 <sup>EC</sup>	3	66	<0.02	
		200 <sup>EC</sup>			<0.02	
1	580 <sup>EC</sup>	3	34	<0.02		
1	580 <sup>EC</sup>	3	50	<0.02		
	200 <sup>EC</sup>			<0.02		
冬小麦 (1997年)	1	580 <sup>EC</sup>	3	52	<0.02	
	1	580 <sup>EC</sup>	3	55	<0.02	
	1	580 <sup>EC</sup>	3	49	<0.02	
春大麦 (1996年)	1	150 <sup>EC</sup>	2	35	0.02	
	1	150 <sup>EC</sup>	2	32	0.11	
	1	150 <sup>EC</sup>	2	78	<0.02	
	1	200 <sup>EC</sup>			<0.02	
	1	150 <sup>EC</sup>	2	56	<0.02	
冬大麦 (1996年)	1	200 <sup>EC</sup>	2	62	0.02	
	1	150 <sup>EC</sup>			<0.02	
	1	150 <sup>EC</sup>	2	53	<0.02	
	1	200 <sup>EC</sup>			<0.02	
	1	150 <sup>EC</sup>	2	35	0.08	
	1	150 <sup>EC</sup>	2	59	<0.02	
	1	150 <sup>EC</sup>	2	52	0.04	
200 <sup>EC</sup>		0.18				
冬大麦 (1997年)	1	151~172 <sup>EC</sup>	2	68	<0.02	
	1	133~142 <sup>EC</sup>	2	56	0.04	
ばれいしょ (1997年)	1	194~224 <sup>WG</sup>	12	14	<0.02	
	1	200 <sup>WG</sup>	12	14	<0.02	
	1	198~218 <sup>WG</sup>	6	14	<0.02	
	1	176~211 <sup>WG</sup>	11	14	<0.02	
	1	200 <sup>WG</sup>	12	14	<0.02	
	1	180 <sup>WG</sup>	8	14	<0.02	
	1	175~189 <sup>WG</sup>	8	14	<0.02	
	1	180~191 <sup>WG</sup>	8	14	<0.02	
	1	164~192 <sup>WG</sup>	8	14	<0.02	
	1	183~210 <sup>WG</sup>	12	14	<0.02	
1	195~215 <sup>WG</sup>	12	14	<0.02		

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					最大値	平均値	
ばれいしょ (塊茎) (1997年)	1	180~197 <sup>WG</sup>	7	14	<0.02		
ばれいしょ (皮) (1997年)					<0.02		
ばれいしょ (1998年)	1	210 <sup>WG</sup>	8	7	<0.007	<0.007	
				13	<0.007	<0.007	
	1		5	7	<0.007	<0.007	
				14	<0.007	<0.007	
	1		8	7	<0.007	<0.007	
				14	<0.02	<0.014	
	1		8	7	<0.007	<0.007	
				14	<0.007	<0.007	
	1		8	6	<0.007	<0.007	
				14	<0.007	<0.007	
	1		8	6	<0.007	<0.007	
				14	<0.007	<0.007	
	1		8	7	<0.007	<0.007	
				14	<0.007	<0.007	
	1		5	7	<0.007	<0.007	
				14	<0.007	<0.007	
	1		210 <sup>WG</sup>	6	14	<0.007	<0.007
	1		210 <sup>WG</sup>	6	14	<0.007	<0.007
	1		210 <sup>WG</sup>	6	14	<0.007	<0.007
	1		1,05 <sup>WG</sup>	6	14	0.026	0.023*
	1		210 <sup>WG</sup>	6	3	<0.007	<0.007
					7	<0.007	<0.007
					14	<0.007	<0.007
	1		210 <sup>WG</sup>	6	20	<0.007	<0.007
					14	<0.007	<0.007
					14	<0.007	<0.007
					14	<0.007	<0.007
					15	<0.007	<0.007
					14	<0.007	<0.007
					14	<0.007	<0.007
	1		210 <sup>WG</sup>	6	3	<0.007	<0.007
					7	<0.007	<0.007
14		<0.007			<0.007		
28		<0.007			<0.007		
1	210 <sup>WG</sup>	6	14	<0.007	<0.007		
				<0.007	<0.007		
				<0.007	<0.007		
1	210 <sup>WG</sup>	6	14	<0.007	<0.007		

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
	1					<0.007
ばれいしょ (未洗浄塊茎) (1999年)	1	1,050 <sup>WG</sup>	6	15	<0.02	<0.02
ばれいしょ (洗浄塊茎) (1999年)					<0.02	<0.02
ばれいしょ (塊茎の皮) (1999年)					0.035	0.034
ばれいしょ (チップ) (1999年)					0.020	0.020*
ばれいしょ (顆粒) (1999年)					<0.007	<0.007
結球レタス (外葉あり) (1998年)	1	140 <sup>WG</sup>	7	1	6.8	6.1
				3	5.8	4.1
				7	3.9	3.3
				14	2.3	2.1
				21	2.2	1.3
				28	1.2	1.1
	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	12	12
				3	1.2	1.0
				7	0.87	0.68
				14	0.67	0.62
				21	0.21	0.18
				28	0.24	0.19
	1	140 <sup>WG</sup>	7	3	7.6	7.2
		210 <sup>WG</sup>			8.4	8.3
	1	140 <sup>WG</sup>	7	3	1.9	1.8
		210 <sup>WG</sup>			5.3	4.3
	1	140 <sup>WG</sup>	7	5	0.87	0.77
		210 <sup>WG</sup>			1.3	1.2
	1	140 <sup>WG</sup>	7	3	4.7	4.7
		210 <sup>WG</sup>			9.1	8.6
1	140 <sup>WG</sup>	7	3	0.73	0.67	
	210 <sup>WG</sup>			0.80	0.72	
1	140 <sup>WG</sup>	7	3	8.6	8.3	
	210 <sup>WG</sup>			14	13	
1	140 <sup>WG</sup>	7	3	4.1	3.4	
	210 <sup>WG</sup>			7.6	6.9	

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
結球レタス (外葉なし) (1998年)	1	140 <sup>WG</sup>	7	1	1.7	0.97
				3	1.1	0.76
				7	0.47	0.37
				14	0.094	0.073
				21	0.039	0.030*
				28	0.068	0.051
	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	0.24	0.18
				3	0.13	0.10
				7	0.058	0.052
				14	0.052	0.046
				21	<0.02	<0.02
	1	140 <sup>WG</sup>	7	3	1.9	1.39
		210 <sup>WG</sup>			3.1	2.2
	1	140 <sup>WG</sup>	7	3	0.090	0.078
		210 <sup>WG</sup>			0.25	0.137
	1	140 <sup>WG</sup>	7	3	0.033	0.027*
		210 <sup>WG</sup>			0.086	0.056
	1	140 <sup>WG</sup>	7	3	0.45	0.44
		210 <sup>WG</sup>			0.16	0.116
	1	140 <sup>WG</sup>	7	3	0.033	0.027*
210 <sup>WG</sup>		0.085			0.057	
1	140 <sup>WG</sup>	7	3	0.097	0.096	
	210 <sup>WG</sup>			2.1	1.55	
1	140 <sup>WG</sup>	7	3	0.14	0.106	
	210 <sup>WG</sup>			0.16	0.16	
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	7.4	7.2
(洗浄葉)				2	5.0	4.6
(2007年)				1	4.2	4.1
				2	3.9	3.8
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	7.4	7.3
(洗浄葉)				2	7.2	6.2
(2007年)				1	6.1	5.3
				2	3.7	3.2
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	8.4	7.6
(洗浄葉)				2	<0.020	<0.020
(2007年)				1	5.0	5.0
				2	<0.020	<0.020
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	0.42	0.33
(洗浄葉)				2	0.63	0.54
(2007年)				1	2.2	1.9
				2	2.3	2.1

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	4.5	4.1
				2	4.4	4.0
(洗浄葉) (2007年)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	3.9	3.9
				2	7.2	6.3
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	8.8	8.2
				2	6.6	5.0
(洗浄葉) (2007年)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	6.6	6.1
				2	5.0	4.6
リーフレタス (未洗浄葉)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	22	22
				2	11	10.3
(洗浄葉) (2007年)	1	420 <sup>WG</sup>	4	1	9.3	9.3
				2	8.4	7.8
たまねぎ (2007年)	1	210 <sup>WG</sup>	7	3	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05
				2	0.23	0.22
				2	<0.05	<0.05
	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	<0.05	<0.05
				3	0.079	0.078
				7	0.056	0.053
				14	<0.05	<0.05
	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	<0.05	<0.05
				3	0.06	0.06*
				8	<0.05	<0.05
				15	<0.05	<0.05
ねぎ (2007年)	1	210 <sup>WG</sup>	7	3	1.4	1.4
				3	16	15
				3	4.1	3.6
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	3.8	3.4
				2	2.4	2.3
				1	3.6	3.0
				2	3.0	2.8
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	1.8	1.8
				2	1.6	1.6
				1	1.2	1.2
				2	1.0	0.96
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	2.9	2.9
				2	2.2	2.2
				1	2.8	2.5
				2	2.4	2.4
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	4.0	3.2
				2	2.8	2.8
				1	2.8	2.7



作物名 実施年度 (2007年)	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
				2	3.3	2.8
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	3.6	3.5
(洗浄/トリム)				2	1.8	1.8
(2007年)				1	2.2	2.1
				2	1.8	1.8
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	18	17
(洗浄/トリム)				2	14	13
(2007年)				1	13	11
				2	12	12
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	14	13
(洗浄/トリム)				2	17	16
(2007年)				1	14	13
				2	18	16
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	4.9	3.9
(洗浄/トリム)				2	4.5	4.0
(2007年)				1	5.0	4.4
				2	3.4	3.2
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	5.4	4.9
(洗浄/トリム)				2	4.4	4.3
(2007年)				1	4.8	4.2
				2	2.9	2.3
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	11	10.4
(洗浄/トリム)				2	8.2	8.1
(2007年)				1	7.4	6.6
				2	6.5	5.8
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	3.6	2.9
(洗浄/トリム)				2	2.6	2.6
(2007年)				1	3.4	2.9
				2	2.7	2.6
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	3.6	2.7
(洗浄/トリム)				2	2.2	1.7
(2007年)				1	2.7	2.7
				2	2.8	2.3
セルリー (非洗浄/非トリム)	1	210 <sup>WG</sup>	4	1	2.0	1.6
(洗浄/トリム)				2	2.0	1.9
(2007年)				1	1.4	1.3
				2	1.2	1.9
トマト (1996年)	1	100 <sup>WG</sup>	7	3	0.15	
				7	0.11	
				14	0.08	
	1	90~120 <sup>WG</sup>	7	3	0.10	
				7	0.08	
				14	0.07	
1	100 <sup>WG</sup>	7	3	0.15		

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
	1	90~120 <sup>WG</sup>	7	7	0.10	
				14	0.06	
				3	0.10	
	1	90~120 <sup>WG</sup>	7	7	0.08	
				14	0.03	
				3	0.03	
	1	97~105 <sup>WG</sup>	7	5	0.04	
				7	0.03	
				3	0.03	
	1	90~120 <sup>WG</sup>	7	5	0.03	
				7	0.04	
				3	0.02	
	1	100 <sup>WG</sup>	7	7	<0.02	
				14	<0.02	
				3	0.02	
	1	90~120 <sup>WG</sup>	7	7	0.02	
				14	<0.02	
				3	0.02	
	1	100~110 <sup>WG</sup>	7	7	0.06	
				14	0.06	
				3	0.07	
1	90~120 <sup>WG</sup>	7	7	0.05		
			14	0.06		
			3	0.05		
1	99~104 <sup>WG</sup>	7	7	0.05		
			14	0.04		
			3	0.04		
1	90~130 <sup>WG</sup>	7	7	0.05		
			14	0.05		
			3	0.05		
トマト (1997年)	1	94~120 <sup>WG</sup>	7	3	0.08	
	1	90 <sup>WG</sup>	7	3	0.04	
	1	87~93 <sup>WG</sup>	7	3	0.03	
	1	87~92 <sup>WG</sup>	7	3	0.02	
トマト (2001年)	1	210 <sup>WG</sup>	6	2	0.34	0.24
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.34	0.33
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.14	0.14
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.18	0.17
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.17	0.15
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.32	0.30
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.24	0.23
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.79	0.69
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.47	0.41

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.52	0.50
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.15	0.15
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.21	0.17
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.14	0.14
トマト (2002年)	1	62~92 <sup>WG</sup>	5	3	0.03	
				5	0.01	
				7	0.02	
	1	63.4~136 <sup>WG</sup>	5	3	0.08	
				5	0.04	
				7	0.10	
	1	84~96 <sup>WG</sup>	5	3	0.12	
	1	90~132 <sup>WG</sup>	5	3	0.15	
	1	84.2~90.0 <sup>WG</sup>	5	3	0.10	
				5	0.12	
				7	0.10	
	1	89.5~136 <sup>WG</sup>	5	3	0.10	
				5	0.11	
				7	0.11	
	1	69~89 <sup>WG</sup>	5	3	0.09	
	1	70~130 <sup>WG</sup>	5	3	0.11	
	1	60~90 <sup>WG</sup>	5	3	0.11	
				5	0.14	
				7	0.12	
	1	60~140 <sup>WG</sup>	5	3	0.16	
				5	0.12	
				7	0.14	
	1	70~91 <sup>WG</sup>	5	3	0.74	
	1	70~137 <sup>WG</sup>	5	3	1.1	
	1	72~90 <sup>WG</sup>	5	3	0.04	
				5	0.02	
				7	0.03	
	1	72~131 <sup>WG</sup>	5	3	0.05	
				5	0.05	
				7	0.04	
1	70~90 <sup>WG</sup>	5	3	0.18		
1	73~136 <sup>WG</sup>	5	3	0.33		
1	90~98 <sup>WG</sup>	5	3	0.10		
			5	0.07		
			7	0.08		
1	117~133 <sup>WG</sup>	5	3	0.18		
			5	0.12		
			7	0.13		
1	91~108 <sup>WG</sup>	5	3	0.12		

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
	1	131~137 <sup>WG</sup>	5	3	0.20	
とうがらし (2001年)	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.22	0.20
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.79	0.65
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.085	0.078
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.36	0.35
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.37	0.36
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.67	0.63
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.18	0.17
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	3.7	3.7
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.54	0.47
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.56	0.51
	1	210 <sup>WG</sup>	6	3	0.73	0.60
きゅうり (2001年)	1	112~117 <sup>WG</sup>	5	7	0.03	
きゅうり (2002年)	1	103~113 <sup>WG</sup>	5	7	0.03	
	1	80~110 <sup>WG</sup>	5	7	0.05	
	1	65~118 <sup>WG</sup>	5	7	0.05	
	1	65~110 <sup>WG</sup>	5	7	0.02	
	1	110 <sup>WG</sup>	5	7	0.02	
	1				0.01	
	1	77~117 <sup>WG</sup>	5	7	0.02	
	1	110 <sup>WG</sup>	5	7	0.10	
	1	112 <sup>WG</sup>	5	7	0.01	
メロン (果肉)	1	112~113 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.18	
(果実) (2002年)					0.06	
メロン (果肉)	1	110~112 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.21	
(果実) (2002年)					0.12	
メロン (果肉)	1	110~112 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.37	
(果実) (2002年)					0.22	
メロン (果肉)	1	110~113 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.14	
(果実)					0.08	

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
(2002年)						
メロン (果肉)	1	113~116 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.39	
(果実)					0.13	
(2002年)						
メロン (果肉)	1	112~120 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.10	
(果実)					0.04	
(2002年)						
メロン (果肉)	1	110~120 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.26	
(果実)					0.13	
(2002年)						
メロン (果肉)	1	111~117 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.24	
(果実)					0.12	
(2002年)						
メロン (果肉)	1	110~114 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.03	
(果実)					0.02	
(2002年)						
メロン (果肉)	1	110~113 <sup>WG</sup>	5	7	<0.01	
(皮)					0.05	
(果実)					0.03	
(2002年)						
ほうれんそう (未洗浄葉) (2007年)	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	17.4	13.8
				2	11.2	10.6
	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	15.3	13.6
				2	14.4	12.5
	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	8.30	7.07
				2	5.03	4.09
ほうれんそう (未洗浄葉) (洗浄葉) (2007年)	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	20.5	17.9
				2	15.9	15.9
	7	7	1	18.1	16.3	
			2	21.5	20.4	
ほうれんそう (未洗浄葉) (洗浄葉) (2007年)	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	36.5	34.8
				2	29.4	21.6
	7	7	1	32.0	31.5	
			2	20.2	19.7	

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
ほうれんそう (未洗浄葉)	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	13.8	12.6
				2	10.2	9.77
(洗浄葉) (2007年)	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	11.0	10.8
				2	10.8	9.9
ほうれんそう (未洗浄葉)	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	20.2	20.2
				2	13.3	12.9
(洗浄葉) (2007年)	1	210 <sup>WG</sup>	7	1	21.1	20.2
				2	11.7	10.5
ぶどう (1995年)	1	100 <sup>WG</sup>	12	36	0.25	
		90~120 <sup>WG</sup>			0.24	
	1	100 <sup>WG</sup>	12	30	0.48	
		90~120 <sup>WG</sup>			0.48	
	1	89~97 <sup>WG</sup>	12	30	0.19	
	1	86~94 <sup>WG</sup>	12	31	0.98	
	1	100 <sup>WG</sup>	12	29	0.66	
		90~120 <sup>WG</sup>			0.66	
	1	100 <sup>WG</sup>	12	31	0.90	
		90~120 <sup>WG</sup>			1.0	
	1	90 <sup>WG</sup>	12	31	1.5	
	1	100 <sup>WG</sup>	10	29	0.46	
90~120 <sup>WG</sup>		0.50				
1	90 <sup>WG</sup>	12	30	0.56		
1	100 <sup>WG</sup>	12	28	0.90		
	90~120 <sup>WG</sup>			1.2		
ぶどう (1996年)	3	100 <sup>WG</sup>	12	34	0.13	0.11
			11	48	0.09	0.08
			9	66	0.04	0.04
	3	100 <sup>WG</sup>	12	28	0.25	0.22
			10	40	0.12	0.10
			7	60	0.05	0.03
	3	100 <sup>WG</sup>	12	29	0.25	0.16
			10	43	0.13	0.12
			7	60	0.02	0.02*
	3	100 <sup>WG</sup>	12	27	0.27	0.14
			10	41	0.10	0.07
			7	62	0.03	0.03
	1	57~108 <sup>WG</sup>	12	28	0.57	0.50
	1	118~359 <sup>WG</sup>	12	28	2.14	1.82
	1	93~102 <sup>WG</sup>	12	27	1.11	1.04
1	100~106 <sup>WG</sup>	12	30	0.96	0.87	
1	100 <sup>WG</sup>	12	28	0.64	0.58	
1	85~97 <sup>WG</sup>	12	30	0.54		
1	88~91 <sup>WG</sup>	12	31	0.74		
1	53~104 <sup>WG</sup>	12	28	0.55		

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最大値	平均値
	1	90 <sup>WG</sup>	12	30	0.56	
	1	84~92 <sup>WG</sup>	12	28	0.50	
ぶどう (1999年)	1	111~145 <sup>WG</sup>	12	28	0.37	
	1	72~146 <sup>WG</sup>	10	28	0.48	
	1	87~140 <sup>WG</sup>	10	28	0.62	
	1	87~140 <sup>WG</sup>	10	28	0.29	
ホップ (2005年)	1	280 <sup>DF</sup>	6	8	15.9	
	1	280 <sup>DF</sup>	6	7	43.9	
	1	280 <sup>DF</sup>	6	8	46.9	

EC：乳剤、WG：顆粒水和剤、DF：ドライフロアブル

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、\*を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 5 : 畜産物残留試験成績>

乳汁及び組織中の残留量 (µg/g)

試料	採取日	投与量 (mg/kg 飼料相当)		
		9.0	27.0	90.0
乳汁	14	0.12	0.41	1.4
	28	0.14	0.36	1.5
肝臓	29	0.69	2.0	6.3
	48	/	/	0.041
腎臓	29	0.15	0.59	1.5
	48	/	/	0.016
筋肉	29	0.072	0.24	1.0
	48	/	/	0.014
脂肪組織	29	1.0	4.1	17
	48	/	/	0.19

/ : 試料なし



<別紙6：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.04	39.0	1.56	20.4	0.82	31.3	1.25	46.1	1.84
はくさい	0.28	17.7	4.96	5.1	1.43	16.6	4.65	21.6	6.05
ブロッコリー	1.10	5.2	5.72	3.3	3.63	5.5	6.05	5.7	6.27
たまねぎ	0.07	31.2	2.18	22.6	1.58	35.3	2.47	27.8	1.95
トマト	1.37	32.1	44.0	19.0	26.0	32.0	43.8	36.6	50.1
なす	0.44	12.0	5.28	2.1	0.92	10.0	4.40	17.1	7.52
きゅうり	0.17	20.7	3.52	9.6	1.63	14.2	2.41	25.6	4.35
ぶどう	0.9	8.7	7.83	8.2	7.38	20.2	18.2	9.0	8.10
魚介類	0.168	93.1	15.64	39.6	6.65	53.2	8.94	115	19.3
牛・筋肉と 脂肪	1.07	15.3	16.4	9.7	10.4	20.9	22.4	9.9	10.6
牛・肝臓	0.69	0.1	0.07	0.0	0.00	1.4	0.97	0.0	0.00
牛・腎臓	0.15	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
乳	0.14	264	37.0	332	46.5	365	51.0	216	30.2
合計			144		107		167		146

- 注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（別紙3参照）。
- ・ff：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照24）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
  - ・摂取量：残留値及び農産物残留量から求めたファモキサドンの推定摂取量（μg/人/日）
  - ・トマトについては、ミニトマトの値を用いた。
  - ・ばれいしょ、らっきょう、すいか及びメロンについては全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
  - ・畜産物の残留値は、1倍量におけるファモキサドンの最大残留値を用いた。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701012 号）
- 2 委員会の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）
- 3 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示 499 号）
- 4 農薬抄録 ファモキサドン（殺菌剤）（2010 年）：デュポン株式会社、一部公表
- 5 JMPR:”Famoxadone”, Pesticide residues in food-2003. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.96-110 (2003)
- 6 EFSA : Review report for the active substance famoxadone. (2002)
- 7 ファモキサドン残留基準値設定資料（2010）：デュポン株式会社、未公表
- 8 ファモキサドンの魚介類における最大推定残留値に係る資料、未公表
- 9 EPA : Famoxadone. Human Health Risk Assessment for the Proposed Food Use of Famoxadone on Bulb Vegetables, Crop Group3; Leafy Greens, Subgroup 4A; Leaf Petioles, Subgroup 4B; and Cirantro. (2008)
- 10 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 7 号）
- 11 JMPR : ”Famoxadone”, Pesticide residues in food -2003 evaluations Part I. Residues. p. 443-494(2003)
- 12 JMPR : “Famoxadone”, Pesticide residues in food-2003 evaluations. Part II. Toxicology. nos 208 on INCHEM (2003)
- 13 ファモキサドンの食品健康影響評価に係る追加資料（2012 年）：デュポン株式会社、未公表
- 14 農薬抄録 ファモキサドン（殺菌剤）（2013 年）：デュポン株式会社、一部公表
- 15 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 4 月 1 日府食第 246 号）
- 16 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 11 月 17 日付け食安発 1117 第 1 号）
- 17 農薬抄録 ファモキサドン（殺菌剤）（2014 年 11 月 28 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
- 18 作物残留試験成績（ファモキサドン）：デュポン株式会社、2012 年、未公表
- 19 [<sup>14</sup>C]DPX-JE874 : Absorption, distribution, metabolism and excretion following repeated oral administration to the dairy goat for three consecutive days. (GLP 対応) : Corning Hazleton、1996 年、未公表
- 20 Metabolism of [<sup>14</sup>C] Famoxadone in lactating goats. (GLP 対応) : E. I. du Pont de Nemours and Company、2001 年、未公表

- 21 [<sup>14</sup>C]DPX-JE874 : Absorption, distribution, metabolism and excretion following repeated oral administration to the laying hen for seven consecutive days.  
(GLP 対応) : Corning Hazleton、1996 年、未公表
- 22 Magnitude of residues of famoxadone in edible tissues and milk of lactating dairy cows following dosing with famoxadone experimental fungicide. (GLP 対応) 、 E. I. du Pont de Nemours and Company、
- 23 食品健康影響評価について (平成 28 年 3 月 22 日付け厚生労働省生食 0322 第 4 号)
- 24 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
- 25 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance famoxadone. EFSA Journal 2015 ; 13(7) : p. 1-116