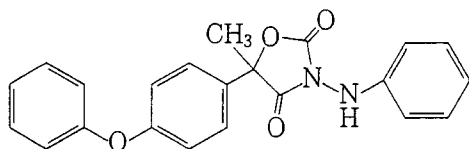


ファモキサドン

1. 品目名：ファモキサドン (famoxadone)

2. 用途：殺菌剤

3. 構造式及び物性



分子式：C₂₂H₁₈N₂O₄

分子量：374.4

水溶解度：0.111g/L (20℃)

分配係数：logPow = 4.65 (pH7, 20℃)

蒸気圧：6.4 × 10⁻⁷Pa (20℃)

(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(5 mg/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0.9~1.0μg 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3.2~5.0μg 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0.01~0.05μg 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(15 mg/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 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ 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 $\mu\text{g eq./g}$ 及び2.8 $\mu\text{g eq./g}$ である。眼房水、眼球及び眼残渣における濃度は、0.06～0.13 $\mu\text{g eq./g}$ 、赤血球における濃度は、0.41 $\mu\text{g eq./g}$ 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 $\mu\text{g eq./g}$ 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(300 g 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3.7～6.4 ppm、茎葉組織内に2.6～3.4 ppm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(300 g 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0.23～0.30 ppm、組織内に0.02～0.04 ppm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(630 g 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、0.06～0.10 ppm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(省略)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 LD_{50} は、ラット及びマウスで $>5,000\text{ mg/kg}$ 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→600 ppm)投与による13週間の亜急性毒性試験において、1,000→600 ppm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。300 ppm群以上投与群の雌雄に白内障が認められた他、40 ppm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, 400 ppm)投与による反復投与／発がん性併合試験において、400 ppm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、骨髓の混合型過形成が、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200 ppm(8.37 mg/kg/day)と考えられる。

ICRマウスを用いた混餌(5, 50, 700, 2,000 ppm)投与による18カ月間の発がん性試験において、2,000 ppm投与群の雌雄にクッ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、700 ppm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50 ppm(6.78 mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌(10, 20, 40, 300 ppm)投与による52週間の反復投与試験において、300 ppm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40 ppm(1.2 mg/kg/day)と考えられる。

カニクイザルを用いた強制経口(1, 100, 1,000 mg/kg)投与による52週間の反復投与試験において、1,000 mg/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100 mg/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, 800 ppm)投与による2世代繁殖試験において、親動物では、800 ppm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800 ppm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200 ppm(11.3 mg/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, 1,000 mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物では500 mg/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2,500 mg/kg/day、胎児動物で1,000 mg/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, 1,000 mg/kg)投与による催奇形性試験において、1,000 mg/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350 mg/kg/day、胎児動物で1,000 mg/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

えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1(省略)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カ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2)

農作物名	基準値 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		
大豆	0.2	○	0.2				
ばれいしょ	0.1	○	0.1				
はくさい	1	○	1				
たまねぎ	0.5	○	0.5				
トマト	2	○	2				
きゅうり(ガーキンを含む)	2	○	2				
すいか	0.1	○	0.1				
メロン類果実	0.1	○	0.1				
ぶどう	2	○	2				

〈ファモキサドン試験法〉

1. 分析対象化合物

ファモキサドン

2. 装置

紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC(UV))

液体クロマトグラフ・質量分析計(LC/MS)

3. 試薬, 試液

次に示すもの以外は, 第1 食品の部D 各条項の○ 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの2 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの成分規格の試験法の目の(2)試薬・試液に示すものを用いる。

アセトニトリル 高速液体クロマトグラフ用に製造されたもの

メタノール 高速液体クロマトグラフ用に製造されたもの

ファモキサドン 標準品本品はファモキサドン98%以上を含み, 融点は140~143℃である。

4. 試験溶液調製法

1)抽出

豆類の場合は, 試料10.0gを量り採り, 水20mLを加え, 2時間放置する。果実及び野菜の場合は, 試料20.0gを量り採る。

これにアセトン100mLを加え, ホモジナイズした後, 吸引ろ過する。ろ紙上の残留物に, アセトン50mLを加え, ホモジナイズした後, 上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ, 40℃以下で約30mLに濃縮する。これに10%塩化ナトリウム溶液100mLを加え, n-ヘキサン100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 無水硫酸ナトリウムをろ別した後, ろ液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物にエーテル・n-ヘキサン混液(1:19)5mLを加えて溶かす。

2)精製

① シリカゲルカラムクロマトグラフィー

シリカゲルミニカラム(690mg)にn-ヘキサン5mLを注入し, 流出液は捨てる。1)で得られた溶液を注入し, 流出液は捨てる。さらにエーテル・n-ヘキサン混液(1:19)10mLを注入し, 流出液は捨てる。次いで, エーテル・n-ヘキサン混液(3:7)20mLを注入し, 溶出液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物にアセトン・n-ヘキサン混液(1:19)2mLを加えて溶かす。

② アミノプロピルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー

アミノプロピルシリル化シリカゲルミニカラム(500mg)にアセトン・n-ヘキサン混液(1:19)5mL及びn-ヘキサン5mLを順次注入し, 各流出液は捨てる。これに①で得られた溶液を注入し, 流出液は捨てる。さらに, アセトン・n-ヘキサン混液(1:19)8mLを注入し, 流出液は捨てる。次いで, ア

セトン・n-ヘキサン混液(1:9)20 mLを注入し、溶出液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にメタノール2.5 mLを加えて溶かし、次いで、水2.5 mLを加える。

③ オクタデシルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム(500 mg)にメタノール5 mL及び水5 mLを順次注入し、各流出液は捨てる。これに②で得られた溶液を注入し、流出液は捨てる。さらに、水・メタノール混液(1:1)15 mLを注入し、流出液は捨てる。次いで、アセトニトリル・水混液(7:3)8 mLを注入し、溶出液を45℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトニトリル・水混液(1:1)に溶解し、正確に2 mL(豆類の場合は1 mL)としたものを試験溶液とする。

5. 検量線の作成

ファモキサドン標準品の0.1~2 mg/Lアセトニトリル・水混液(1:1)溶液を数点調製し、それぞれ50 μ LをHPLCに注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。

6. 定量

試験溶液50 μ LをHPLCに注入し、5の検量線でファモキサドンの含量を求める。

7. 測定条件

HPLC

検出器：UV(波長230 nm)

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル(粒径5 μ m)内径4.6 mm, 長さ150 mm

カラム温度：40℃

移動相：アセトニトリル・水混液(1:1)

保持時間の目安：約16~17分

8. 定量限界

0.01 mg/kg

9. 留意事項

試験法の概要

ファモキサドンを試料からアセトンで抽出し、n-ヘキサンに転溶した後、シリカゲルミニカラム、アミノプロピルシリル化シリカゲルミニカラム及びオクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムで精製を行い、HPLC(UV)で測定し、LC/MSで確認する方法である。

2) 注意点

- ① アミノプロピルシリル化シリカゲルミニカラムはメーカーにより性能が異なるので注意を要する。
標準品を用いて予め溶出試験を行う。
- ② アミノプロピルシリル化シリカゲルカラムからの溶出液の濃縮残留物は、メタノールに溶解した

後に、水を加える。水・メタノール混液(1：1)を直接加えると残留物がガラス面に固着して溶解しない場合がある。

10. 参考文献

- 1) 環境庁告示第32号「ファモキサドン試験法」(平成12年4月28日)
- 2) 上路ら編著「2002年版残留農薬試験法」p.225-226, ソフトサイエンス社(2001)

11. 類型

C

(注)用語の定義等

- 1 「定量限界」とは、一般に、試料に含まれる分析対象物の定量が可能な最低の量又は濃度のこと。概ね $S/N = 10$ となる分析対象物質の量を試料中の農薬濃度として示した。なお、ガスクロマトグラフィーの場合、Sは分析対象物のピーク高さ、Nはベースラインノイズを指す。
- 2 「類型」については、当該試験法の由来を示すものであり、以下のように分類した。
 - A：日本国内の公定分析法(環境省告示試験法など)
 - B：諸外国の公定分析法、マニュアル等(米、独、オランダ、EUなど)
 - C：厚生労働省試験法検討班作成の試験法
 - D：文献等から引用した試験法