

(案)

農薬評価書

フェンピコキサミド

2019年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

| | 頁 |
|------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 3 |
| ○ 要 約..... | 5 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 6 |
| 1. 用途..... | 6 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 6 |
| 3. 化学名..... | 6 |
| 4. 分子式..... | 6 |
| 5. 分子量..... | 6 |
| 6. 構造式..... | 7 |
| 7. 開発の経緯..... | 7 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 8 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 8 |
| (1) ラット..... | 8 |
| (2) ラット、マウス及びウサギ<参考資料>..... | 14 |
| (3) イヌ<参考資料>..... | 17 |
| (4) ヤギ..... | 18 |
| (5) ニワトリ..... | 19 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 21 |
| (1) 小麦..... | 21 |
| (2) トマト..... | 22 |
| (3) キャベツ..... | 23 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 24 |
| 4. 水中運命試験..... | 24 |
| 5. 土壌残留試験..... | 24 |
| 6. 作物等残留試験..... | 24 |
| (1) 作物残留試験..... | 24 |
| (2) 畜産物残留試験..... | 25 |
| 7. 一般薬理試験..... | 25 |
| 8. 急性毒性試験..... | 25 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 26 |
| 10. 亜急性毒性試験..... | 27 |
| (1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)..... | 27 |

| | |
|-------------------------------------|--------|
| (2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット) | 28 |
| (3) 28日間亜急性毒性試験(マウス) | 29 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験(マウス) | 31 |
| (5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料> | 32 |
| (6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 32 |
| 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 33 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 33 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 35 |
| (3) 18か月間発がん性試験(マウス) | 38 |
| 1 2. 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 |
| 1 3. 遺伝毒性試験 | 43 |
| 1 4. その他の試験 | 44 |
| (1) 肝ミクロソームによる <i>in vitro</i> 代謝試験 | 44 |
| (2) <i>In vitro</i> 光毒性試験 | 44 |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 | 46 |
| ・別紙1: 代謝物略称 | 52 |
| ・別紙2: 検査値等略称 | 53 |
| ・別紙3: 作物残留試験成績(海外) | 54 |
| ・別紙4: 畜産物残留試験成績(泌乳牛) | 60 |
| ・参照 | 63 |

<審議の経緯>

| | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2018年 | 1月 | 30日 | インポートトレランス設定の要請（小麦及びバナナ） |
| 2018年 | 6月 | 21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 0621 第8号）、関係書類の接受（参照 1～44） |
| 2018年 | 6月 | 26日 | 第702回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2018年 | 8月 | 23日 | 第76回農薬専門調査会評価第三部会 |
| 2018年 | 12月 | 12日 | 追加資料受理（参照 45） |
| 2019年 | 1月 | 30日 | 第79回農薬専門調査会評価第三部会 |
| 2019年 | 3月 | 1日 | 第168回農薬専門調査会幹事会 |
| 2019年 | 3月 | 12日 | 第734回食品安全委員会（報告） |

<食品安全委員会委員名簿>

| (2018年6月30日まで) | (2018年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 佐藤 洋（委員長） | 佐藤 洋（委員長） |
| 山添 康（委員長代理） | 山本茂貴（委員長代理） |
| 吉田 緑 | 川西 徹 |
| 山本茂貴 | 吉田 緑 |
| 石井克枝 | 香西みどり |
| 堀口逸子 | 堀口逸子 |
| 村田容常 | 吉田 充 |

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2018年4月1日から)

| | | |
|------------|-------|-------|
| ・幹事会 | | |
| 西川秋佳（座長） | 代田眞理子 | 本間正充 |
| 納屋聖人（座長代理） | 清家伸康 | 松本清司 |
| 赤池昭紀 | 中島美紀 | 森田 健 |
| 浅野 哲 | 永田 清 | 與語靖洋 |
| 小野 敦 | 長野嘉介 | |
| ・評価第一部会 | | |
| 浅野 哲（座長） | 篠原厚子 | 福井義浩 |
| 平塚 明（座長代理） | 清家伸康 | 藤本成明 |
| 堀本政夫（座長代理） | 豊田武士 | 森田 健 |
| 赤池昭紀 | 中塚敏夫 | 吉田 充* |
| 石井雄二 | | |
| ・評価第二部会 | | |
| 松本清司（座長） | 桑形麻樹子 | 山手丈至 |
| 平林容子（座長代理） | 中島美紀 | 山本雅子 |
| 義澤克彦（座長代理） | 本多一郎 | 若栗 忍 |
| 小澤正吾 | 増村健一 | 渡邊栄喜 |

久野壽也

・評価第三部会

小野 敦（座長）

納屋聖人（座長代理）

美谷島克宏（座長代理）

太田敏博

腰岡政二

・評価第四部会

本間正充（座長）

長野嘉介（座長代理）

與語靖洋（座長代理）

乾 秀之

佐藤 洋

杉原数美

高木篤也

永田 清

加藤美紀

川口博明

代田眞理子

高橋祐次

中山真義

八田稔久

藤井咲子

安井 学

玉井郁巳

中島裕司

西川秋佳

根岸友恵

*：2018年6月30日まで

<第79回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

三枝順三

<第168回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三

林 真

要 約

ピコリンアミド系殺菌剤である「フェンピコキサミド」(CAS No. 517875-34-2)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合(ラット)、慢性毒性(イヌ)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フェンピコキサミド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等:マウス)、甲状腺(甲状腺ろ胞拡張等:ラット)及び腎臓(慢性進行性糸球体腎炎:ラット)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、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフェンピコキサミド(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、マウスを用いた18か月間発がん性試験の32.1 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.32 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェンピコキサミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)を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：フェンピコキサミド

英名：fenpicoxamid

3. 化学名

IUPAC

和名：(3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-ベンジル-3-[(4-メトキシ-3-[(2-メチルプロパノイル)オキシ]メトキシ}ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-メチル-4,9-ジオキソ-1,5-ジオキソナン-7-イル 2-メチルプロパノエート

英名：(3*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-benzyl-3-[(4-methoxy-3-[(2-methylpropanoyl)oxy]methoxy}pyridin-2-yl)carbonyl]amino}-6-methyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-methylpropanoate

CAS (No. 517875-34-2)

和名：プロピオン酸, 2-メチル-, [[4-メトキシ-2-[[[(3*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-9-メチル-8-(2-メチル-1-オキソプロポキシ)-2,6-ジオキソ-7-(フェニルメチル)-1,5-ジオキソナン-3-イル]アミノ]カルボニル]-3-ピリジニル]オキシ]メチルエステル

英名：propanoic acid, 2-methyl-, [[4-methoxy-2-[[[(3*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-9-methyl-8-(2-methyl-1-oxopropoxy)-2,6-dioxo-7-(phenylmethyl)-1,5-dioxonan-3-yl]amino]carbonyl]-3-pyridinyl]oxy]methyl ester

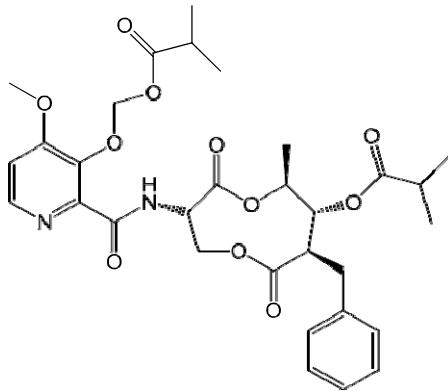
4. 分子式

C₃₁H₃₈N₂O₁₁

5. 分子量

614.64

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェンピコキサミドは、Meiji Seika ファルマ株式会社により開発されたピコリンアミド系殺菌剤である。ミトコンドリアに存在する呼吸鎖の bc1 複合体の Qi 部位に作用し、呼吸を阻害することで、殺菌効果を示すと考えられている。

国内での農薬登録はなされていない。今回、インポートトレランス設定（小麦及びバナナ）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~2] 及び *in vitro* 代謝試験 [II. 14. (1)] は、フェンピコキサミドのピリジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フェンピコキサミド」という。）、ピリジン環 2 位のカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]フェンピコキサミド」という。）、フェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フェンピコキサミド」という。）及びフェニル環の炭素を ^{13}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{13}C]フェンピコキサミド」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）からフェンピコキサミドの濃度（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

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe- ^{14}C]フェンピコキサミド若しくは [pyr- ^{14}C]フェンピコキサミドを 10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は [phe- ^{14}C]フェンピコキサミドを 300 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中における T_{max} 、 C_{max} 及び $T_{1/2}$ に顕著な性差は認められなかった。高用量の C_{max} 値が低用量の 2 倍程度、また AUC_{0-48} も 4 倍程度であり、投与量との間に線形性がみられなかった。低用量投与群における血漿中放射能の消失は二相性を示していた。（参照 2、3）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

| 標識体 | [phe- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | | | | | | [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 投与量(mg/kg 体重) | 10 | | | | 300 | | 10 | | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | 雌 | 雄 | | 雌 | | |
| 試料 | 血漿 | 血球 | 血漿 | 血球 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 血球 | 血漿 | 血球 | |
| T _{max} (hr) | 2.00 | 1.75 | 2.25 | 1.75 | 4.67 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 1.75 | 1.50 | |
| C _{max} (μg/g) | 1.86 | 0.187 | 2.13 | 0.287 | 3.54 | 4.50 | 1.29 | 0.120 | 1.50 | 0.179 | |
| T _{1/2} (hr) | 吸収相 | 0.577 | 0.267 | 0.587 | 0.282 | 0.561 | 0.579 | 0.594 | 0.448 | 0.445 | 0.433 |
| | 消失相 | — | 57.6 | — | 50.8 | 12.1 | 9.72 | — | — | — | — |
| | 消失相(α) | 4.37 | — | 5.92 | — | — | — | 4.97 | 0.658 | 6.37 | 1.26 |
| | 消失相(β) | 35.4 | — | 51.5 | — | — | — | 53.4 | 9.39 | 61.7 | 11.2 |
| AUC ₀₋₂₄ (hr・μg/g) | — | 2.23 | — | 3.53 | — | — | — | 0.837 | — | 1.29 | |
| AUC ₀₋₄₈ (hr・μg/g) | 15.5 | — | 22.3 | — | 74.4 | 73.3 | — | — | — | — | |
| AUC ₀₋₁₆₈ (hr・μg/g) | 19.0 | 10.4 | 23.7 | 11.2 | — | — | 13.2 | — | 18.9 | — | |

— : 算出せず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 72 時間までの尿、胆汁及びカーカス¹の放射能の合計から、吸収率は低用量投与群で少なくとも 17.7%、高用量投与群で少なくとも 2.50%と算出された。

② 分布

a. 単回投与

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]フェンピコキサミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、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。

残留放射能の分布に性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められず、残留放射能濃度は膀胱、肝臓及び腎臓で比較的高かった。（参照 2、4）

¹ 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。）。

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量 | 性別 | T _{max} 付近 ^a | 投与 6/12 時間後 ^b |
|--------------|----|---|---|
| 10 mg/kg 体重 | 雄 | 膀胱(2.97)、肝臓(2.60)、血漿(1.25)、腎臓(1.14)、全血(0.616)、肺(0.559)、リンパ節(0.457)、脂肪(0.411)、副腎(0.410)、甲状腺(0.392)、骨髄(0.349)、膵臓(0.309)、下垂体(0.290)、心臓(0.288)、精巣(0.272)、皮膚(0.229)、胸腺(0.200)、脾臓(0.182)、カーカス(0.166)、筋肉(0.131)、大腿骨(0.116)、血球(0.114) | 膀胱(3.22)、肝臓(1.22)、腎臓(0.908)、血漿(0.764)、全血(0.453)、肺(0.440)、甲状腺(0.415)、脂肪(0.276)、リンパ節(0.258)、副腎(0.243)、膵臓(0.233)、精巣(0.207)、心臓(0.179)、骨髄(0.169)、皮膚(0.153)、脾臓(0.150)、カーカス(0.139)、胸腺(0.134)、血球(0.094) |
| | 雌 | 膀胱(5.08)、肝臓(2.32)、血漿(1.41)、腎臓(1.05)、全血(0.762)、肺(0.666)、甲状腺(0.477)、副腎(0.459)、リンパ節(0.451)、卵巣(0.450)、脂肪(0.381)、子宮(0.379)、心臓(0.350)、骨髄(0.346)、膵臓(0.316)、下垂体(0.314)、皮膚(0.246)、胸腺(0.216)、脾臓(0.204)、カーカス(0.198)、筋肉(0.160)、血球(0.157) | 膀胱(2.19)、肝臓(1.32)、血漿(1.11)、腎臓(0.879)、全血(0.581)、肺(0.516)、子宮(0.347)、卵巣(0.336)、膵臓(0.328)、副腎(0.320)、甲状腺(0.311)、リンパ節(0.300)、心臓(0.295)、脂肪(0.228)、下垂体(0.222)、皮膚(0.220)、胸腺(0.163)、脾臓(0.161)、カーカス(0.151)、血球(0.124) |
| 300 mg/kg 体重 | 雄 | 膀胱(17.7)、肝臓(8.18)、血漿(4.06)、腎臓(3.93)、全血(1.98)、肺(1.76)、リンパ節(1.58)、脂肪(1.06)、副腎(0.964)、心臓(0.893)、膵臓(0.689)、精巣(0.687)、皮膚(0.657)、胸腺(0.579)、脾臓(0.568)、カーカス(0.510)、筋肉(0.377)、血球(0.306) | 膀胱(5.33)、肝臓(3.82)、腎臓(3.37)、血漿(2.19)、肺(1.06)、全血(0.872)、精巣(0.829)、リンパ節(0.636)、脂肪(0.623)、膵臓(0.584)、副腎(0.565)、脾臓(0.428)、心臓(0.427)、胸腺(0.379)、皮膚(0.376)、血球(0.371) |
| | 雌 | 肝臓(6.64)、血漿(4.51)、腎臓(3.34)、リンパ節(2.70)、膀胱(2.21)、肺(2.10)、全血(2.07)、卵巣(1.78)、副腎(1.41)、子宮(1.35)、筋肉(1.21)、心臓(1.01)、脂肪(1.01)、カーカス(0.859)、膵臓(0.813)、胸腺(0.713)、皮膚(0.619)、脾臓(0.559)、血球(0.392) | 膀胱(9.49)、肝臓(2.83)、血漿(2.07)、腎臓(1.77)、全血(1.18)、肺(1.05)、脂肪(0.777)、副腎(0.713)、卵巣(0.705)、膵臓(0.673)、子宮(0.590)、リンパ節(0.541)、心臓(0.531)、血球(0.413) |

a : 投与 2 時間後

b : 低用量投与群では投与 6 時間後、高用量投与群では投与 12 時間後

b. 単回及び反復投与

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]に用いた動物を投与 168 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

全ての投与群において、ほとんどの臓器及び組織中で定量限界付近又は定量限界未満であった。(参照 2、3)

表3 投与168時間後^aの主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 標識体 | 投与方法 | 投与量 | 性別 | 試料 |
|---|----------|---------------------|----|--|
| [phe- ¹⁴ C] フェンピコ キサミド | 単回 経口 | 10 mg/kg 体重 | 雄 | 全血(0.013)、肝臓(0.013)、腎臓(0.010) |
| | | | 雌 | 皮膚(0.018)、腎臓(0.015)、全血(0.006)、肝臓(0.006) |
| | | 300 mg/kg 体重 | 雄 | 皮膚(0.116)、肺(0.054)、脾臓(0.035)、脾臓(0.028) |
| | | | 雌 | 皮膚(0.081)、肺(0.050) |
| | 反復 経口 | 10 mg/kg 体重/日 | 雄 | 血球(0.019)、肝臓(0.013)、全血(0.012)、腎臓(0.009)、 肺(0.005)、血漿(0.005) |
| | | | 雌 | 皮膚(0.024)、血球(0.023)、全血(0.017)、腎臓(0.014)、 肝臓(0.006)、肺(0.006)、血漿(0.006) |
| [pyr- ¹⁴ C] フェンピコ キサミド | 単回 経口 | 10 mg/kg 体重 | 雄 | 肺(0.002)、心臓(0.001)、脾臓(0.001) |
| | | | 雌 | 腎臓(0.008)、皮膚(0.006)、全血(0.004) |

^a: 反復投与群では最終投与168時間後

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後48時間の尿及び糞中における代謝物は表4に示されている。

代謝物のプロファイルに顕著な性差は認められなかった。

尿中には未変化のフェンピコキサミドは検出されず、主な代謝物としてE、F、N及びXが認められた。

糞中には未変化のフェンピコキサミドが18.3%TAR～52.6%TAR認められ、ほかに代謝物C及びFが認められた。

ラットにおけるフェンピコキサミドの主要代謝経路は、①2-メチルプロパノイルオキシメトキシ側鎖の開裂による代謝物Cの生成、②代謝物Cの2-メチルプロピオン酸エステルの加水分解による代謝物Eの生成及びジオキソ-ジオキソナン環の加水分解による代謝物Fの生成、③代謝物Fのメチル側鎖の酸化による代謝物Xの生成、④代謝物E、F及びXからの代謝物Nの生成であると考えられた。(参照2、3)

表 4 投与後 48 時間^aの尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

| 標識体 | 投与方法 | 投与量 | 性別 | 試料 | フェンピコキサミド | 代謝物 |
|-------------------------------------|---------------|-------------|------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| [phe- ¹⁴ C] フェンピコキサミド | 単回経口 | 10 mg/kg 体重 | 雄 | 尿 | ND | N(7.96)、E(6.90)、X(2.77) |
| | | | | 糞 | 18.3 | F(6.68)、C(6.13) |
| | | 雌 | 尿 | ND | N(9.24)、E(7.20)、X(3.89) | |
| | | | 糞 | — | — | |
| | 300 mg/kg 体重 | 雄 | 尿 | ND | N(3.74)、E(2.02)、X(1.41)、F(0.716) | |
| | | | 糞 | 49.1 | ND | |
| | 雌 | 尿 | ND | N(2.08)、E(1.34)、X(0.794)、F(0.434) | | |
| | | 糞 | 52.6 | ND | | |
| 反復経口 | 10 mg/kg 体重/日 | 雄 | 尿 | ND | E(5.66)、N(4.89)、X(2.53) | |
| | | | 糞 | 51.1 | F(9.76)、C(6.20) | |
| | | 雌 | 尿 | ND | N(7.48)、E(5.27)、X(3.78) | |
| | | | 糞 | 34.1 | F(7.70)、C(6.28) | |
| [pyr- ¹⁴ C] フェンピコキサミド | 単回経口 | 10 mg/kg 体重 | 雄 | 尿 | ND | E(2.61) |
| | | | | 糞 | 38.0 | F(9.73)、C(6.79) |
| | | | 雌 | 尿 | ND | E(3.90) |
| | | | | 糞 | 29.0 | F(9.13)、C(6.47) |

ND：検出されず、—：放射能の回収率が低いため測定されず

^a：反復投与群では最終投与後の時間

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]フェンピコキサミド若しくは [pyr-¹⁴C]フェンピコキサミドを低用量若しくは [phe-¹⁴C]フェンピコキサミドを高用量で単回経口投与し、又は非標識フェンピコキサミドを低用量で 14 日間反復経口投与後に [phe-¹⁴C]フェンピコキサミドを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 168 時間の尿に 6.49%TAR～20.5%TAR、糞に 77.8%TAR～94.6%TAR 認められた。（参照 2、3）

表 5 投与後 168 時間^aの尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 標識体 | [phe- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | | | | | | [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | |
|----------------|---------------------------------|------|--------------|------|---------------|------|---------------------------------|------|
| | 単回経口 | | | | 反復経口 | | 単回経口 | |
| 投与方法 | 10 mg/kg 体重 | | 300 mg/kg 体重 | | 10 mg/kg 体重/日 | | 10 mg/kg 体重 | |
| 投与量 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 ^b | 17.9 | 20.5 | 15.5 | 7.28 | 14.4 | 16.6 | 6.49 | 9.05 |
| 糞 | 87.1 | 91.0 | 83.0 | 94.6 | 86.1 | 80.8 | 87.1 | 77.8 |
| 組織及びカーカス | 0.02 | 0.05 | 0.02 | 0.10 | 0.01 | 0.06 | <LOQ | 0.01 |
| 合計 | 105 | 112 | 98.5 | 102 | 101 | 97.5 | 93.6 | 86.8 |

<LOQ : 定量限界未満

a : 反復投与群では最終投与後 168 時間

b : ケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェンピコキサミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。また、投与 2 及び 9 時間後の全血、血漿及び血球の放射能濃度が測定された。

投与後 72 時間における胆汁中排泄率は表 6 に、全血、血漿及び血球の放射能濃度は表 7 に示されている。

投与後 72 時間における胆汁中排泄率に性差は認められず、低用量投与群で 12.0%TAR~13.4%TAR、高用量投与群で 1.05%TAR~1.86%TAR であった。

低用量投与群では全血、血漿及び血球の放射能濃度に性差は認められなかったが、高用量投与群では雌より雄で比較的高値であった。いずれの用量群においても、血球の放射能濃度は血漿よりも低値であった。（参照 2、5）

表 6 投与後 72 時間における胆汁中排泄率 (%TAR)

| 試料 | 10 mg/kg 体重 | | 300 mg/kg 体重 | |
|-----------------|-------------|--------|--------------|--------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 ^a | 13.4 | 12.0 | 1.05 | 1.86 |
| 尿 ^b | 4.30 | 5.81 | 1.81 | 0.632 |
| 糞 | 71.7 | 81.0 | 86.1 | 96.5 |
| カーカス | 0.0346 | 0.0411 | 0.0587 | 0.0086 |
| 合計 | 89.4 | 98.9 | 89.0 | 99.0 |

a : 胆管カニューレ洗浄液を含む。

b : ケージ洗浄液を含む。

表7 全血、血漿及び血球の放射能濃度 (µg/g)

| 投与量 | | 10 mg/kg 体重 | | | | 300 mg/kg 体重 | | | |
|-------------|----|-------------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|
| 性別 | | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 投与後採取時間(hr) | | 2 | 9 | 2 | 9 | 2 | 9 | 2 | 9 |
| 試料 | 全血 | 0.224 | 0.103 | 0.237 | 0.165 | 1.23 | 1.17 | 0.809 | 0.680 |
| | 血漿 | 0.418 | 0.190 | 0.403 | 0.261 | 2.23 | 2.11 | 1.23 | 1.08 |
| | 血球 | 0.125 | 0.055 | 0.118 | 0.090 | 0.620 | 0.610 | 0.436 | 0.353 |

(2) ラット、マウス及びウサギ<参考資料²⁾>

Fischer ラット (一群雄 1~2 匹、雌 1 匹)、ICR マウス (一群雌雄各 2 匹) 及び NZW ウサギ (一群雌 2 匹) を用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表 8 に示されている。(参照 2、6)

表 8 試験構成

| 試験群 | 動物種 | 投与方法 | 投与量 | 被験物質 | 性別及び匹数 | 試験項目 |
|------|-----|------|-------------|--|---------|----------------|
| I | ラット | 単回経口 | 65 mg/kg 体重 | [car- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ [phe- ¹³ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雄 1 匹 | 吸収、代謝及び排泄 |
| II | ラット | 単回経口 | 65 mg/kg 体重 | [car- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ [phe- ¹³ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雄 1 匹 | 代謝及び排泄 |
| III | マウス | 単回経口 | 65 mg/kg 体重 | [car- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ [phe- ¹³ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雌雄各 2 匹 | 代謝及び排泄 |
| IV | マウス | 単回経口 | 65 mg/kg 体重 | [car- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ [phe- ¹³ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雌雄各 2 匹 | 排泄 |
| V | ラット | 単回経口 | 65 mg/kg 体重 | [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雌雄各 1 匹 | 排泄 |
| VI | ラット | 単回経口 | 65 mg/kg 体重 | [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雌雄各 1 匹 | 代謝及び排泄 |
| VII | ウサギ | 単回経口 | 30 mg/kg 体重 | [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雌 2 匹 | 吸収、代謝及び排泄 |
| VIII | ウサギ | 静脈内 | 10 mg/kg 体重 | [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雌 2 匹 | — ^a |

²⁾ 供試動物数が少なく、探索試験のため参考資料とした。

| | | | | | | |
|----|-----|----------|----------------|--|-------|--------|
| IX | ラット | 単回 経口 | 10 mg/kg 体重 | [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雄 2 匹 | 吸収及び排泄 |
| X | ラット | 静脈 内 | 1 mg/kg 体重 | [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド+ 非標識体混合 | 雄 2 匹 | 吸収及び排泄 |

^a: 投与後、呼吸困難、筋肉の痙攣、横臥、徐呼吸の症状を呈し、数分後に死亡したため試料なし。
被験物質の静脈内投与で、血中に沈殿が生じたことが死因と考えられた。

① 吸収

a. 血中濃度推移

試験群 I、VII、IX 及び X において、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 9 に示されている。

ラット及びウサギの経口投与では、吸収は比較的速やかであったが、消失相 $T_{1/2}$ (β 相) はラットでは 7.74~19.1 時間に対して、ウサギでは 613 時間と著しく長かった。ラットでは、雌雄ともに血球中放射能濃度は血漿中より低値であった。

表 9 薬物動態学的パラメータ

| 試験群 | IX | | I | X | VII | |
|------------------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 動物種 | ラット | | | | ウサギ | |
| 投与経路 | 経口 | | | 静脈内 | 経口 | |
| 投与量(mg/kg 体重) | 10 | | 65 | 1 | 30 | |
| 性別 | 雄 | | 雄 | 雄 | 雌 | |
| 試料 | 血漿 | 血球 | 血漿 | 血漿 | 全血 | |
| T_{max} (hr) | 1.00 | 1.00 | 6.00 | — | 2.00 | |
| C_{max} (μ g/g) | 1.75 | 0.150 | 3.20 | — | 0.600 | |
| $T_{1/2}$ (hr) | 吸収相 | 0.277 | 0.318 | 0.311 | — | 0.484 |
| | 消失相 | — | 4.75 | — | — | — |
| | 消失相(α) | 2.72 | — | 2.88 | 0.085 | 3.08 |
| | 消失相(β) | 19.1 | — | 7.74 | 2.89 | 613 |
| AUC_{0-t} (hr · μ g/g) | 11.6 | 0.80 | 38.4 | 1.75 | 24.1 | |

—: 算出せず

AUC_{0-t} : 定量可能な時点までの AUC

② 代謝

試験群 I、II、III、VI 及び VII で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では、いずれの動物においても未変化のフェンピコキサミドは検出されず、ラットで 2 種類、マウスで 5 種類、ウサギで 3 種類の代謝物が認められた。これらの代謝物のうち N が同定され、マウスで 6.40% TAR~16.6% TAR、ウサギで 16.5% TAR であった。糞中では、ラットにおいて未変化のフェンピコキサミドが認められた。

③ 排泄

試験群 I~VII、IX 及び X において、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。尿、糞及び呼気中排泄率は表 10 に示されている。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率の合計はラット、マウス及びウサギで少なくとも 76.5%TAR、92.9%TAR 及び 93.7%TAR であり、主に糞中に排泄された。

表 10 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

| 試験群 | 動物種 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg 体重) | 試料採取時間 (hr) | 試料 ^{a, b} | 排泄率 | | | | | | | |
|-----|-----|------|----------------|-------------|--------------------|------|-------|----|-------|-------|------|------|------|
| | | | | | | 雄 | 雌 | | | | | | |
| I | ラット | 経口 | 65 | 0-168 | 尿 | 12.6 | | | | | | | |
| | | | | 0-168 | 糞 | 63.8 | | | | | | | |
| | | | | 0-24 | 呼気 | 0.10 | | | | | | | |
| | | | | 合計 | | 76.5 | | | | | | | |
| II | | | | ラット | 経口 | 65 | 0-6 | 尿 | 14.5 | | | | |
| | | | | | | | | 糞 | NA | | | | |
| | | | | | | | NA | 呼気 | NA | | | | |
| | | | | | | | 合計 | | 14.5 | | | | |
| V | | | | | | | ラット | 経口 | 65 | 0-6 | 尿 | 0.71 | 1.08 |
| | | | | | | | | | | | 糞 | 0.01 | 0.02 |
| | | | | | | | | | | NA | 呼気 | NA | NA |
| | | | | | | | | | | 合計 | | 0.72 | 1.10 |
| VI | ラット | 経口 | 65 | | | | | | | 0-12 | 尿 | 21.1 | 25.6 |
| | | | | | | | | | | | 糞 | 19.0 | 17.2 |
| | | | | | | | | | | NA | 呼気 | NA | NA |
| | | | | | | | | | | 合計 | | 40.1 | 42.8 |
| IX | | | | ラット | 経口 | 10 | | | | 0-168 | 尿 | 17.8 | |
| | | | | | | | | | | | 糞 | 74.1 | |
| | | | | | | | | | | NA | 呼気 | NA | |
| | | | | | | | | | | 合計 | | 91.9 | |
| X | | | | | | ラット | 静脈内 | 1 | 0-168 | 尿 | 39.7 | | |
| | | | | | | | | | | 糞 | 70.9 | | |
| | | | | | | | | | NA | 呼気 | NA | | |
| | | | | | | | | | 合計 | | 111 | | |
| III | マウス | 経口 | 65 | | | | 0-168 | 尿 | 16.6 | 30.1 | | | |
| | | | | | | | 0-168 | 糞 | 76.3 | 68.1 | | | |
| | | | | | | | 0-24 | 呼気 | 0.05 | 0.13 | | | |
| | | | | | | | 合計 | | 92.9 | 98.2 | | | |

| | | | | | | | |
|-----|-----|----|----|-------|----|------|------|
| IV | | | | 0-6 | 尿 | 22.7 | 13.2 |
| | | | | | 糞 | 16.3 | 32.5 |
| | | | | NA | 呼気 | NA | NA |
| | | | | 合計 | | 38.9 | 45.7 |
| VII | ウサギ | 経口 | 30 | 0-168 | 尿 | / | 42.6 |
| | | | | | 糞 | | 51.1 |
| | | | | NA | 呼気 | | NA |
| | | | | 合計 | | | 93.7 |

ND：検出されず、NA：試料なし、/：実施せず

a：尿はケージ洗浄液を含む。

b：揮発性有機物質については、試験群 I 及び III の 0-24 時間で採取されたが、1%TAR 未満であったことから、それ以降は採取されず、他の試験群についても採取されなかった。

(3) イヌ<参考資料³>

ビーグル犬（雌雄各 1 匹）に [pyr-¹⁴C] フェンピコキサミドを 30 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 2、7）

① 吸収

a. 血中濃度推移

全血中濃度推移は表 11 に示されている。

表 11 全血中濃度推移 (µg/g)

| 採取時間(hr) | 雄 | 雌 | 平均 |
|----------|-------|-------|-------|
| 0.083 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 0.25 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 0.5 | 0.054 | 0.078 | 0.066 |
| 2 | 0.187 | 0.210 | 0.198 |
| 6 | 0.082 | 0.089 | 0.085 |
| 12 | 0.370 | 0.852 | 0.611 |
| 24 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 96 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |

<LOQ：定量限界未満

② 代謝

排泄試験 [1. (3)③] で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には未変化のフェンピコキサミドは検出されず、雄で 4 種類、雌で 2 種類の未同定代謝物が認められたが、いずれも 1%TAR 未満であった。

³ 供試動物数が少ないため参考資料とした。

③ 排泄

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

投与後 96 時間において尿及び糞中に雄で 96.9%TAR、雌で 85.6%TAR が排泄され、主に糞中に排泄された。

表 12 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 試料 | 性別 | |
|----------------|------|------|
| | 雄 | 雌 |
| 尿 ^a | 1.23 | 1.19 |
| 糞 | 95.7 | 84.4 |
| 合計 | 96.9 | 85.6 |

^a : ケージ洗浄液を含む。

(4) ヤギ

泌乳ヤギ(ザーネン種、一群雌 1 頭)に、[phe-¹⁴C]フェンピコキサミドを 0.255 mg/kg 体重/日又は[pyr-¹⁴C]フェンピコキサミドを 0.299 mg/kg 体重/日(いずれも 10 mg/kg 飼料相当)の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与約 6~7 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表 13 に、代謝物は表 14 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、尿中に 5.0%TAR~14.2%TAR、糞中に 53.5%TAR~63.4%TAR 排泄された。乳汁中への移行は少なく、残留放射能濃度は定常的に推移した。

肝臓中で未変化のフェンピコキサミドは検出されず、主要な代謝物として K 及び N がそれぞれ最大で 18.6%TRR (0.005 µg/g) 及び 13.2%TRR (0.006 µg/g) 認められた。ほかに代謝物 B、C、E、F、H、I、M、O、U 及び Y が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。腎臓中では代謝物 N 及び U がそれぞれ最大で 32.7%TRR (0.010 µg/g) 及び 10.9%TRR (0.003 µg/g) 認められた。ほかに未変化のフェンピコキサミド並びに代謝物 B、C、F、H、I、K、M、O 及び AA が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。乳汁、筋肉及び脂肪中の残留放射能濃度はいずれも 0.01 µg/g 未満であった。(参照 2、8)

表 13 各試料中の残留放射能

| 試料 | 試料採取日 (日) | | [phe- ¹⁴ C]フェン ピコキサミド | | [pyr- ¹⁴ C]フェン ピコキサミド | |
|----|--------------|----|-------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | | | μg/g | %TAR | μg/g | %TAR |
| 乳汁 | 1 | 午後 | 0.004 | 0.002 | (0.002) | 0.001 |
| | | 午前 | 0.005 | 0.004 | 0.004 | 0.003 |
| | 2 | 午後 | 0.008 | 0.003 | 0.003 | 0.001 |
| | | 午前 | 0.007 | 0.005 | 0.004 | 0.002 |
| | 3 | 午後 | 0.003 | 0.002 | 0.005 | 0.002 |
| | | 午前 | (0.003) | 0.002 | (0.003) | 0.003 |
| | 4 | 午後 | 0.003 | 0.002 | (0.002) | 0.002 |
| | | 午前 | 0.003 | 0.004 | (0.003) | 0.003 |
| | 5 | 午後 | 0.004 | 0.002 | (0.003) | 0.002 |
| | 合計 | | | 0.027 | | 0.019 |
| 肝臓 | | 5 | 0.026 | 0.034 | 0.065 | 0.064 |
| 腎臓 | | 5 | 0.033 | 0.007 | 0.041 | 0.008 |
| 筋肉 | 腹側部 | 5 | (0.002) | 0.002 | 0.002 | 0.003 |
| | 腰部 | 5 | (0.002) | 0.001 | 0.003 | 0.002 |
| 脂肪 | 大網 | 5 | 0.005 | 0.008 | (0.001) | 0.002 |
| | 皮下 | 5 | ND | 0.002 | ND | 0.001 |
| | 腎周囲 | 5 | ND | 0.002 | ND | 0.001 |

／：データなし、ND：検出されず、（）：LOD以上LOQ未満

表 14 各試料中の代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 試料 | 総残留放射能 (μg/g) | 抽出画分 | フェン ピコキサミド | 代謝物 | その他 ^a | 抽出残渣 |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|------|---------------|---|------------------|------|
| | | | | | | | |
| | 腎臓 | 0.033 | 90.0 | 0.2 | N(16.8)、U(10.9)、I(9.5)、B(8.8)、H(5.6)、F(1.9)、M(0.5)、C(0.3)、AA(0.3) | 35.3 | 18.0 |
| [pyr- ¹⁴ C] フェンピコキサミド | 肝臓 | 0.065 | 67.8 | ND | N(13.2)、U(7.8)、E(6.1)、F(2.9)、O(2.2)、K(2.1)、C(0.3)、Y(0.2) | 11.9 | 34.2 |
| | 肝臓 ^b | 0.065 | 34.2 | ND | K(18.6)、N(2.6) | NA | NA |
| | 腎臓 | 0.041 | 88.9 | ND | N(32.7)、U(8.3)、K(4.7)、F(4.0)、O(0.5) | 38.7 | 15.0 |

ND：検出せず、NA：試料なし

^a：極性成分及び未知成分を含む。

^b：1 mol/L 塩酸及び 0.5 mol/L 塩酸で加熱加水分解後、0.1%ギ酸含有アセトニトリル/水 (75/25、v/v) で抽出

(5) ニワトリ

産卵鶏 (Hy-Line Brown、一群雌 10 羽) に、[phe-¹⁴C]フェンピコキサミドを

10.7 mg/kg 飼料又は[pyr-¹⁴C]フェンピコキサミドを 10.3 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与約 6~8 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表 15 に、代謝物は表 16 に示されている。

投与放射能は、87.8%**TAR**~88.7%**TAR** が排泄物中に認められ、卵中残留放射能は投与 5 日後に 0.005%**TAR** (0.007 µg/g) に達した。

組織及び卵中の主要成分として、代謝物 B、E、H/W 及び K がそれぞれ最大で、14.1%**TRR** (脂肪付き皮膚:0.001 µg/g 未満)、17.0%**TRR** (脂肪:0.001 µg/g)、34.3%**TRR** (卵 : 0.001 µg/g 未満) 及び 13.9%**TRR** (卵 : 0.001 µg/g 未満) 認められた。未変化のフェンピコキサミドは脂肪付き皮膚にのみ 5.2%**TRR** (0.001 µg/g 未満) 認められた。ほかに代謝物 C、D、F、G、I、L、N、O 及び Q が認められたが、いずれも 10%**TRR** 未満であった。(参照 2、9)

表 15 各試料中の残留放射能

| 試料 | 試料採取日 (日) | [phe- ¹⁴ C]フェン ピコキサミド | | [pyr- ¹⁴ C]フェン ピコキサミド | | |
|--------|--------------|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|-------|
| | | µg/g | % TAR | µg/g | % TAR | |
| 卵 | 1 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | |
| | 2 | 0.003 | 0.002 | 0.003 | 0.001 | |
| | 3 | 0.003 | 0.003 | 0.004 | 0.002 | |
| | 4 | 0.004 | 0.003 | 0.004 | 0.003 | |
| | 5 | 0.005 | 0.004 | 0.007 | 0.005 | |
| | 6 | 0.006 | 0.004 | 0.006 | 0.004 | |
| | 7 | 0.007 | 0.002 | 0.006 | 0.002 | |
| 肝臓 | 7 | 0.153 | 0.080 | 0.039 | 0.020 | |
| 筋肉 | 脚筋(下肢) | 7 | 0.009 | 0.020 | 0.006 | 0.013 |
| | 胸筋 | 7 | 0.008 | 0.019 | 0.006 | 0.015 |
| 脂肪 | 7 | 0.010 | 0.005 | 0.005 | 0.003 | |
| 脂肪付き皮膚 | 7 | 0.016 | 0.023 | 0.008 | 0.010 | |

表 16 各試料中の代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 試料 | | 総残留放射能 (µg/g) | 抽出画分 | フェンピコキサミド | 代謝物 | その他 | 抽出残渣 |
|---------------------------------|-----------------|----|---------------|------|-----------|---|------|------|
| | | | | | | | | |
| [phe- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | 肝臓 | | 0.153 | 44.7 | ND | H/W(7.9)、B(5.0)、E(2.8)、N(2.4)、Q(1.2)、F(0.7)、I(0.7) | 24.4 | 39.5 |
| | 肝臓 ^a | | | 16.6 | ND | H/W(3.7)、N(1.1)、B(0.8)、I(0.6) | 10.0 | |
| | 脂肪 | | 0.010 | 83.7 | ND | E(17.0)、H/W(14.0)、B(3.6)、C(0.7)、I(0.5) | 47.9 | 4.3 |
| | 脂肪付き皮膚 | | 0.016 | 95.3 | 5.2 | H/W(28.4)、E(14.7)、B(14.1)、C(3.5)、N(2.9)、Q(2.0) | 24.7 | 1.4 |
| | 卵 | 5日 | 0.005 | 64.3 | ND | H/W(32.2)、B(6.4)、E(4.2) | 21.6 | 35.3 |
| | | 6日 | 0.006 | 62.8 | ND | H/W(30.6)、B(6.3)、E(4.4) | 19.0 | 35.7 |
| | | 7日 | 0.007 | 63.2 | ND | H/W(34.3)、E(4.3) | 17.6 | 35.9 |
| [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | 肝臓 | | 0.039 | 46.1 | ND | D(3.5)、G(3.0)、N(2.9)、E(1.4)、F(1.4)、O(1.1)、K(0.9)、L(0.7) | 31.1 | 13.6 |
| | 肝臓 ^a | | | 37.3 | ND | NA | 37.3 | |
| | 卵 | 5日 | 0.007 | 61.1 | ND | K(13.9)、E(1.6) | 45.7 | 34.6 |

注) 卵及び組織において、残留放射能濃度が低い試料については代謝物分析が行われなかった。

ND：検出せず、NA：分析せず

a：1 mol/L 塩酸で加熱加水分解後、0.1%ギ酸含有アセトニトリル/水 (75/25、v/v) で抽出

ヤギ及びニワトリにおけるフェンピコキサミドの主要代謝経路は、①2-メチルプロパノイルオキシメトキシ側鎖の開裂による代謝物 C の生成及びジオキソ-ジオキソナン環の加水分解による代謝物 Y の生成、②代謝物 C 及び Y から代謝物 F の生成、③代謝物 C のエステル加水分解による代謝物 E の生成、④これら代謝物のその後の代謝による代謝物 B、H、I、K、M、N、O、U 及び AA の生成と考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

ほ場で栽培された小麦 (品種：Ultra) の茎葉成長期 (BBCH32) 及び開花期 (BBCH65) に、フロアブル剤に調製した [phe-¹⁴C]フェンピコキサミド又は [pyr-¹⁴C]フェンピコキサミドをそれぞれ 133 g ai/ha の用量で散布処理し、1回目処理 28 日後に未成熟茎葉、2回目処理 24 日後に干し草並びに 78 日後にわら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦における放射能分布及び代謝物は表 17 に示されている。

各試料における残留放射能の主要成分として、未変化のフェンピコキサミドが、茎葉、干し草、わら及び穀粒で、それぞれ 85.1%TRR~98.1%TRR、79.1%TRR~87.2%TRR、75.6%TRR~82.7%TRR 及び 21.4%TRR~38.3%TRR 認められた。代謝物として C、D、I、K、M、O 及び Y が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 2、10)

表 17 小麦における放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

| 標識体 | 試料 | 総残留放射能濃度 | 抽出画分 | 代謝物 | | | | | | | | | 抽出残渣 |
|---------------------------------|-----|----------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | | フェンピコキサミド | C | D | I | K | M | O | Y | その他 | |
| [phe- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | 茎葉 | 0.539 | 0.595 (110) | 0.529 (98.1) | 0.005 (1.1) | / | ND | / | 0.003 (1.4) | / | 0.007 (1.2) | 0.004 (0.7) | 0.008 (1.4) |
| | 干し草 | 7.82 | 7.01 (90) | 6.19 (79.1) | 0.050 (0.8) | / | ND | / | 0.054 (1.5) | / | 0.119 (1.5) | 0.067 (0.9) | 0.047 (0.6) |
| | わら | 4.19 | 4.26 (102) | 3.46 (82.7) | ND | / | 0.006 (0.5) | / | 0.047 (2.5) | / | 0.072 (1.7) | 0.155 (4) | 0.078 (1.9) |
| | 穀粒 | 0.016 | 0.015 (97) | 0.006 (38.3) | ND | / | <0.001 (5.5) | / | ND | / | ND | 0.005 (31) | 0.005 (34) |
| [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | 茎葉 | 0.990 | 1.02 (103) | 0.842 (85.1) | 0.029 (3.4) | ND | / | ND | / | ND | 0.019 (1.8) | 0.048 (7) | 0.021 (2.1) |
| | 干し草 | 2.96 | 3.09 (104) | 2.58 (87.2) | 0.048 (1.9) | ND | / | ND | / | ND | 0.059 (1.9) | 0.159 (5.4) | 0.035 (1.2) |
| | わら | 4.88 | 4.93 (101) | 3.69 (75.6) | 0.076 (1.9) | 0.019 (1.4) | / | 0.041 (2.0) | / | 0.049 (1.7) | 0.066 (1.3) | 0.504 (10) | 0.193 (4.0) |
| | 穀粒 | 0.019 | 0.010 (50) | 0.004 (21.4) | <0.001 (0.8) | ND | / | <0.001 (2.9) | / | ND | ND | 0.004 (20) | 0.007 (38) |

注) 代謝物の濃度は比放射能 (定量放射能) から各代謝物の濃度に換算した値。
(): %TRR、ND: 検出されず、/: 標識部位を含まないことから検出不可

(2) トマト

トマト (品種: Early Girl) の生育期 (BBCH79 及び 88) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C]フェンピコキサミド又は [pyr-¹⁴C]フェンピコキサミドをそれぞれ 300 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、2 回目処理 1 及び 7 日後に果実、14 日後に果実及びつるを採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマトにおける放射能分布及び代謝物は表 18 に示されている。

果実及びつるの総残留放射能濃度は、それぞれ 0.057~0.128 mg/kg 及び 2.93~3.05 mg/kg であった。

表面洗浄液を含めた果実における残留放射能の主要成分は未変化のフェンピコキサミドで、89.5%TRR~96.8%TRR 認められた。ほかに代謝物 C 及び M 並びに複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

つるにおける残留放射能の主要成分は未変化のフェンピコキサミドで、87.9%TRR~92.2%TRR 認められた。ほかに代謝物 C、M 及び複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 2、11)

表 18 トマトにおける放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

| 標識体 | 試料 | | 総残留放射能濃度 | 表面洗浄液 ^a | 抽出画分 | フェンピコキサミド ^b | C | M | 未同定 | その他 | 抽出残渣 |
|---------------------------------|----|---------|----------|--------------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | |
| [phe- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | 果実 | 散布 1日後 | 0.084 | 0.072 (85.7) | 0.011 (13.6) | 0.080 (95.7) | <0.001 (0.1) | <0.001 (0.7) | <0.001 (0.4) | 0.001 (1.1) | 0.001 (0.7) |
| | | 散布 7日後 | 0.057 | 0.051 (89.5) | 0.006 (10.0) | 0.051 (89.5) | NA | NA | NA | NA | <0.001 (0.5) |
| | | 散布 14日後 | 0.063 | 0.051 (81.0) | 0.012 (18.5) | 0.058 (92.5) | <0.001 (0.2) | <0.001 (0.6) | <0.001 (0.5) | 0.002 (2.6) | <0.001 (0.5) |
| | つる | 2.93 | NA | 2.91 (99.2) | 2.58 (87.9) | 0.025 (1.0) | 0.022 (1.7) | 0.091 (3.0) | 0.047 (1.6) | 0.025 (0.9) | |
| [pyr- ¹⁴ C]フェンピコキサミド | 果実 | 散布 1日後 | 0.128 | 0.110 (85.9) | 0.017 (13.7) | 0.124 (96.8) | <0.001 (0.2) | | <0.001 (0.4) | <0.001 (0.5) | <0.001 (0.4) |
| | | 散布 7日後 | 0.113 | 0.090 (79.6) | 0.022 (19.2) | 0.110 (96.7) | <0.001 (0.2) | | <0.001 (0.5) | <0.001 (0.5) | 0.001 (1.2) |
| | | 散布 14日後 | 0.093 | 0.078 (83.6) | 0.015 (15.7) | 0.088 (95.1) | <0.001 (0.2) | | <0.001 (0.4) | 0.002 (1.6) | <0.001 (0.4) |
| | つる | 3.05 | NA | 3.01 (98.7) | 2.81 (92.2) | 0.020 (0.8) | | 0.072 (2.3) | 0.067 (2.2) | 0.038 (1.3) | |

注) 代謝物の濃度は比放射能 (定量放射能) から各代謝物の濃度に換算した値。

(): %TRR、ND: 検出されず、NA: 分析せず、/: 標識部位を含まないことから検出不可

a: 分析の結果、全てフェンピコキサミドであった。

b: 表面洗浄液及び抽出画分中の含量

(3) キャベツ

キャベツ (品種: Supreme Vantage) の生育期 (BBCH41 及び 48) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C]フェンピコキサミド又は [pyr-¹⁴C]フェンピコキサミドをそれぞれ 300 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、1 回目処理 14 日後に未成熟キャベツ全体、2 回目処理 7 日後に成熟キャベツ全体、結球部及び外葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツにおける放射能分布及び代謝物は表 19 に示されている。

茎葉散布された放射能のほとんどは植物体表面に残留し、残留濃度は外葉でも高かった。キャベツにおける主要成分は未変化のフェンピコキサミドで、68.0%TRR~96.3%TRR 認められた。ほかに代謝物 C 及び M が最大で 5.4%TRR (結球部: 0.005 mg/kg) 及び 13.1%TRR (成熟キャベツ全体: 0.030 mg/kg) 認められた。(参照 2、12)

表 19 キャベツにおける放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

| 標識体 | 試料 | 総残留放射能濃度 | 抽出画分 | | | | | | 抽出残渣 | |
|-------------------------------------|-------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | | | フェンピコキサミド | C | M | 未同定 | その他 | | | |
| [phe- ¹⁴ C] フェンピコキサミド | 未成熟全体 | 1.28 | 1.27 (99.4) | 1.16 (91.3) | 0.013 (1.2) | 0.010 (1.8) | 0.025 (1.9) | 0.041 (3.2) | 0.008 (0.6) | |
| | 成熟 | 全体 | 0.508 | 0.505 (99.5) | 0.345 (68.0) | 0.006 (1.4) | 0.030 (13.1) | 0.026 (5.0) | 0.060 (11.9) | 0.003 (0.5) |
| | | 結球部 | 0.119 | 0.118 (99.1) | 0.087 (73.3) | 0.005 (5.4) | 0.002 (3.4) | 0.005 (3.9) | 0.016 (13.2) | 0.001 (0.9) |
| | | 外葉 | 1.62 | 1.61 (99.4) | 1.46 (90.1) | 0.012 (0.9) | 0.016 (2.2) | 0.058 (3.5) | 0.045 (2.8) | 0.010 (0.6) |
| [pyr- ¹⁴ C] フェンピコキサミド | 未成熟全体 | 0.925 | 0.911 (98.5) | 0.885 (95.7) | 0.009 (1.2) | / | 0.014 (1.5) | 0.002 (0.1) | 0.014 (1.5) | |
| | 成熟 | 全体 | 0.423 | 0.419 (99.0) | 0.407 (96.2) | | ND | 0.009 (2.0) | 0.003 (0.8) | 0.004 (1.0) |
| | | 結球部 | 0.066 | 0.064 (97.6) | 0.054 (81.6) | | 0.001 (2.3) | 0.003 (3.9) | 0.006 (9.8) | 0.002 (2.4) |
| | | 外葉 | 1.55 | 1.54 (99.2) | 1.49 (96.3) | | 0.013 (1.0) | 0.030 (1.9) | 0.000 (0.0) | 0.012 (0.8) |

注) 代謝物の濃度は比放射能 (定量放射能) から各代謝物の濃度に換算した値。

(): %TRR、ND: 検出されず、/: 標識部位を含まないことから検出不可

フェンピコキサミドの植物体における主要代謝経路は、①ピリジン環のメチルプロパノイルオキシメトキシ側鎖の開裂による代謝物 C の生成又はジオキソ-ジオキソナン環の開裂による代謝物 Y の生成、②代謝物 C 及び Y の開環及び開裂を経たフェニル環由来の代謝物 M の生成と考えられた。

3. 土壌中運命試験

土壌中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

4. 水中運命試験

水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、小麦及びバナナを用いて、フェンピコキサミド及び代謝物 C 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。

フェンピコキサミドの最大残留値は、最終散布 40 日後に収穫した小麦のわらの 16.8 mg/kg であった。代謝物 C の最大残留値は、最終散布 42 日後に収穫した小麦のわらの 0.530 mg/kg であった。可食部におけるフェンピコキサミド及び代謝物 C の最大残留値は、最終散布 40 日後に収穫した小麦の玄麦の 0.361 及び 0.011 mg/kg であった。（参照 2、13～16）

（2）畜産物残留試験

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3～4 頭）にフェンピコキサミドを 28 又は 29 日間経口〔原体：0、4.3（予想飼料最大負荷量）、12.9（3 倍量）及び 64.5（15 倍量）mg/kg 飼料〕投与し、フェンピコキサミド並びに代謝物 C 及び N を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。64.5 mg/kg 飼料投与群では投与終了後 3～21 日間、対照飼料のみを給餌する回復期間が設けられた。乳汁は午前及び午後の 1 日 2 回、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪は最終投与 3～6 時間以内に、回復期間では投与終了後 3、7、14 及び 21 日に採取された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁中では、64.5 mg/kg 飼料投与群において、代謝物 N が投与 28 日の 2 頭で 0.003 及び 0.004 µg/g 認められたほかは、全ての試験期間を通して検出限界（0.003 µg/g）未満であった。

脱脂乳及びクリーム中では、64.5 mg/kg 飼料投与群のクリームで代謝物 C が最大 0.008 µg/g 認められたほかは、全ての試料で検出限界未満であった。

組織中において、代謝物 C 及び N の最大残留値は、64.5 mg/kg 飼料投与群における 0.009 µg/g（腎周囲脂肪）及び 0.082 µg/g（腎臓）であった。フェンピコキサミドは全ての試料において検出限界未満であった。（参照 2、17）

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

フェンピコキサミド（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 2、18～20）

表 20 急性毒性試験概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-----------------|------------------------|-----------------------------|--------|-------------------------------------|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 ^a | Fischer ラット 雌 5 匹 | / | | 投与量：2,000 mg/kg 体重 体重減少 死亡例なし |
| 経皮 ^b | Fischer ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 体重減少又は体重増加抑制 雌雄：死亡例なし |
| 吸入 ^c | Fischer ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 体重減少及び眼周囲の汚れ 雌雄：死亡例なし |
| | | >0.53 | >0.53 | |

/：実施せず

a：上げ下げ法による評価、溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

b：24 時間閉塞

c：4 時間暴露（ダスト）

代謝物 C を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。（参照 2、21）

表 21 急性毒性試験概要（代謝物）

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | 観察された症状 |
|------|-----------------|---------------------|--------------------------------|-----------|
| C | 経口 ^a | Wistar ラット 雌 6 匹 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |

a：毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対しては結膜発赤、浮腫及び眼脂が認められたが、投与 72 時間後には消失した。皮膚に対してはごく軽度の紅斑が認められたが、投与 24 時間後には消失した。

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、22～24）

<反復投与試験におけるフェンピコキサミド及び代謝物の血中及び尿中濃度について>

動物体内運命試験 [1. (1)] でもみられたように、投与量とフェンピコキサミド及び代謝物 F の血中及び尿中濃度に線形性がないことから、吸収の飽和が考えられた。血中及び尿中で、フェンピコキサミドより高濃度の代謝物 F が検出され、肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験 [14. (1)] においても、フェンピコキサミドは検出されず、代謝物 E、F、N 等に変換されることから、フェンピコキサミドは生体内で迅速に代謝されると考えられた。また、性差はほとんどみられなかった。

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2,300、4,500 及び 9,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。投与最終週に血液及び尿を採取して、フェンピコキサミド及び代謝物 F の濃度が測定された (結果は表 23 及び 24 参照)。

表 22 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 2,300 ppm | 4,500 ppm | 9,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 196 | 395 | 788 |
| | 雌 | 197 | 377 | 764 |

表 23 フェンピコキサミド及び代謝物 F の血中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | |
|------------------------------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 投与群 | | 2,300 ppm | 4,500 ppm | 9,000 ppm | 2,300 ppm | 4,500 ppm | 9,000 ppm |
| 雄 | a | <LOQ | 0.014 | 0.018 | 0.083 | 0.127 | 0.185 |
| | b | 0.004 | 0.017 | 0.020 | 0.076 | 0.109 | 0.188 |
| | c | 0.011 | 0.021 | 0.021 | 0.076 | 0.099 | 0.149 |
| | d | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.024 | 0.017 | 0.025 |
| 雌 | a | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.061 | 0.079 | 0.079 |
| | b | <LOQ | <LOQ | 0.009 | 0.047 | 0.067 | 0.021 |
| | c | <LOQ | <LOQ | 0.005 | 0.034 | 0.039 | 0.017 |
| | d | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| AUC _{24h} (hr · µg/mL) | 雄 | NA | 0.432 | 0.475 | 1.88 | 2.66 | 4.07 |
| | 雌 | NA | NA | NA | 1.10 | 1.41 | 0.942 |

注) AUC_{24h} : 一日当たりの全身暴露量

<LOQ : 定量限界未満、NA : 算出されず

a : 午前 6 時採取、b : 午前 9 時採取、c : 午後 5 時採取、d : 最終と殺時採取

表 24 フェンピコキサミド及び代謝物 F の尿中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 2,300 ppm | 4,500 ppm | 9,000 ppm | 2,300 ppm | 4,500 ppm | 9,000 ppm |
| 雄 | 2.27 | 2.59 | 7.26 | 7.74 | 10.7 | 11.5 |
| 雌 | 2.51 | 2.50 | 2.80 | 6.64 | 7.06 | 9.76 |

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 9,000 ppm (雄：788 mg/kg 体重/日、雌：764 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、25)

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体：0、3,000、6,000 及び 11,500/14,000 ppm⁴：平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。投与最終週に血液及び尿を採取して、フェンピコキサミド及び代謝物 F の濃度が測定された (結果は表 26 及び 27 参照)。

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 11,500/14,000 ppm |
|----------------------|---|-----------|-----------|-------------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 180 | 365 | 732 |
| | 雌 | 205 | 413 | 834 |

⁴ 投与量を 1,000 mg/kg 体重/日に近づけるため、投与開始 71 日後に用量が上げられた。

表 26 フェンピコキサミド及び代謝物 F の血中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | |
|----------------------------------|---|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|-----------------------|
| 投与群 | | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 11,500/ 14,000 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 11,500/ 14,000 ppm |
| 雄 | a | 0.255 | <LOQ | <LOQ | 0.070 | 0.066 | 0.062 |
| | b | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.046 | 0.049 | 0.064 |
| | c | <LOQ | <LOQ | 0.262 | 0.041 | 0.033 | 0.046 |
| | d | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.064 | 0.025 | 0.029 |
| 雌 | a | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.078 | 0.064 | 0.110 |
| | b | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.055 | 0.062 | 0.116 |
| | c | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.022 | 0.026 | 0.037 |
| | d | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.030 | 0.044 | 0.052 |
| AUC _{24h} (hr・µg/mL) | 雄 | NA | NA | NA | 1.23 | 1.15 | 1.33 |
| | 雌 | NA | NA | NA | 1.15 | 1.12 | 1.90 |

注) AUC_{24h} : 一日当たりの全身暴露量

<LOQ : 定量限界未満、NA : 算出されず

a : 午前 6 時採取、b : 午前 9 時採取、c : 午後 5 時採取、d : 最終と殺時採取

表 27 フェンピコキサミド及び代謝物 F の尿中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | |
|---------|--|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|-----------------------|
| 投与群 | | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 11,500/ 14,000 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 11,500/ 14,000 ppm |
| 雄 | | 8.70 | 9.21 | 14.3 | 6.39 | 6.30 | 7.08 |
| 雌 | | 7.42 | 13.3 | 26.7 | 9.44 | 7.20 | 15.5 |

機能検査及び神経病理組織学的検査において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 11,500/14,000 ppm (雄 : 732 mg/kg 体重/日、雌 : 834 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 2、26)

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,500、3,000 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。投与最終週に血液及び尿を採取して、フェンピコキサミド及び代謝物 F の濃度が測定された (結果は表 29 及び 30 参照)。

表 28 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 216 | 444 | 901 |
| | 雌 | 295 | 652 | 1,177 |

表 29 フェンピコキサミド及び代謝物 F の血中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 分析対象化合物 | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm |
| 雄 | <LOQ | <LOQ | 0.014 | 0.058 | 0.064 | 0.07 |
| 雌 | <LOQ | 0.075 | <LOQ | 0.085 | 0.157 | 0.125 |

<LOQ：定量限界未満

表 30 フェンピコキサミド及び代謝物 F の尿中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 分析対象化合物 | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm |
| 雄 | 1.52 | 0.087 | 0.666 | 0.305 | 0.237 | 0.382 |
| 雌 | <LOQ | 0.056 | 0.172 | 0.280 | 0.230 | 0.850 |

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

3,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量⁵増加、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性/中間帯肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm (444 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (295 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、27)

表 31 28 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 |
|--------------|--|---|
| 6,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 副腎皮質束状帯肥大[§] | |
| 3,000 ppm 以上 | 3,000 ppm 以下 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対^{§§}及び比重量増加 副腎皮質束状帯肥大[§] |
| 1,500 ppm | | 毒性所見なし |

[§]：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

^{§§}：3,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

⁵ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（主群及び回復群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,500、3,000 及び 6,000/9,000 ppm⁶：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 6,000/9,000 ppm 投与群では、検体投与終了後に 28 日間の回復期間が設けられた。投与最終週に血液及び尿を採取して、フェンピコキサミド及び代謝物 F の濃度が測定された（結果は表 33 及び 34 参照）。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000/9,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|-----------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 39.6 | 192 | 399 | 921 |
| | 雌 | 48.5 | 303 | 566 | 1,110 |

表 33 フェンピコキサミド及び代謝物 F の血中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 分析対象化合物 | フェンピコキサミド | | | | 代謝物 F | | | |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------------|---------|-----------|-----------|-----------------|
| | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000/9,000 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000/9,000 ppm |
| 雄 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.057 | 0.203 | 0.142 | 0.193 |
| 雌 | 0.258 | 0.235 | <LOQ | 0.277 | 0.045 | 0.142 | 0.105 | 0.181 |

<LOQ：定量限界未満

表 34 フェンピコキサミド及び代謝物 F の尿中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 分析対象化合物 | フェンピコキサミド | | | | 代謝物 F | | | |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------------|---------|-----------|-----------|-----------------|
| | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000/9,000 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 6,000/9,000 ppm |
| 雄 | <LOQ | 0.469 | 1.31 | 0.646 | 0.111 | 0.473 | 0.597 | 0.962 |
| 雌 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.113 | 0.758 | 0.619 | 0.974 |

<LOQ：定量限界未満

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

これらの毒性所見は回復期間終了後の回復群には認められず、雌雄とも回復性が示された。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性/中間帯肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm

⁶ 投与量を 1,000 mg/kg 体重/日に近づけるため、雄のみ試験 57 日目に用量が 6,000 ppm から 9,000 ppm に上げられた。

(雄：39.6 mg/kg 体重/日、雌：48.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、28)

表 35 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 |
|-----------------|---|--|
| 6,000/9,000 ppm | | <ul style="list-style-type: none"> ・ TP 及び Chol[§]減少 ・ 肝絶対重量増加 |
| 3,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少 | |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ TG[§]増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性/中間帯肝細胞肥大^{§ §}及び肝細胞空胞化(脂肪化)^{§ §} ・ 肝細胞多巣性壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性/中間帯肝細胞肥大^{§ §} |
| 300 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

(5) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料⁷⁾>

ビーグル犬 (対照群及び 15,000 ppm 投与群：雌 2 匹、30,000 ppm 投与群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体：0、15,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 15,000 ppm | 30,000 ppm |
|-------------------------|---|------------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | / | 727 |
| | 雌 | 354 | 881 |

/：実施せず

本試験において、30,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められた。(参照 2、29)

(6) 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、3,000、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与最終週に血液及び尿を採取して、フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の濃度が測定された (結果は表 38 及び 39 参照)。

⁷⁾ 雄の投与量が 1 用量であること及び動物数が少ないことから参考資料とした。

表 37 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|------------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 100 | 408 | 939 |
| | 雌 | 122 | 353 | 1,120 |

表 38 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の血中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | | 代謝物 N | | |
|----------------------------------|--------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| 投与群 | | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm |
| 雄 | 0.5 hr | <LOQ | 0.029 | 0.100 | 0.015 | 0.061 | 0.034 | <LOQ | 0.023 | 0.017 |
| | 2 hr | <LOQ | 0.008 | 0.115 | 0.027 | 0.043 | 0.044 | <LOQ | 0.019 | 0.019 |
| | 4 hr | <LOQ | 0.014 | 0.012 | 0.035 | 0.033 | 0.047 | 0.014 | 0.012 | 0.019 |
| | 6 hr | <LOQ | 0.013 | 0.017 | 0.044 | 0.030 | 0.030 | 0.013 | 0.011 | 0.017 |
| | 24 hr | <LOQ | 0.008 | 0.042 | 0.030 | 0.064 | 0.042 | 0.010 | 0.020 | 0.020 |
| | 144 hr | <LOQ | <LOQ | 0.060 | 0.018 | 0.028 | 0.024 | <LOQ | 0.010 | 0.007 |
| 雌 | 0.5 hr | <LOQ | 0.037 | 0.055 | 0.069 | 0.032 | 0.064 | 0.039 | 0.024 | 0.027 |
| | 2 hr | <LOQ | <LOQ | 0.055 | 0.061 | 0.034 | 0.079 | 0.021 | 0.011 | 0.021 |
| | 4 hr | <LOQ | 0.004 | 0.009 | 0.028 | 0.032 | 0.074 | 0.013 | 0.007 | 0.021 |
| | 6 hr | <LOQ | 0.004 | 0.035 | 0.019 | 0.021 | 0.038 | 0.008 | 0.005 | 0.014 |
| | 24 hr | 0.007 | <LOQ | 0.079 | 0.055 | 0.040 | 0.063 | 0.011 | 0.026 | 0.023 |
| | 144 hr | <LOQ | <LOQ | 0.010 | 0.031 | 0.023 | 0.026 | 0.010 | 0.007 | 0.007 |
| AUC _{24h} (hr・µg/mL) | 雄 | NA | NA | NA | 0.855 | 1.09 | 0.892 | NA | NA | NA |
| | 雌 | NA | NA | NA | 0.843 | 0.735 | 1.31 | NA | NA | NA |

注) 最終投与週に採取 (採取開始日の照明点灯後 0.5~144 時間)

AUC_{24h}: 一日当たりの全身暴露量

<LOQ: 定量限界未滿 NA: 算出されず

表 39 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の尿中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | | 代謝物 N | | |
|---------|--|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| 投与群 | | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm |
| 雄 | | 0.389 | 1.70 | 2.54 | 1.85 | 4.00 | 1.84 | 1.38 | 3.02 | 1.92 |
| 雌 | | 0.195 | 1.07 | 1.29 | 3.72 | 2.34 | 1.98 | 3.54 | 2.29 | 2.00 |

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 30,000 ppm (雄: 939 mg/kg 体重/日、雌: 1,120 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、30)

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、3,000、10,000 及び

30,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。投与 13、26 及び 52 週に血液並びに投与 52 週に尿を採取して、フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の濃度が測定された (結果は表 41 及び 42 参照)。

表 40 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|------------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 84 | 300 | 981 |
| | 雌 | 80 | 273 | 1,010 |

表 41 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の血中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | | 代謝物 N | | | |
|------------------------------------|---|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|---------|
| 投与群 | | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | |
| 投与 13 週 | 雄 | 0.5 hr | 0.0334 | 0.0307 | 0.0457 | 0.0302 | 0.0422 | 0.0707 | 0.0164 | 0.0208 | 0.0318 |
| | | 2 hr | 0.0146 | <LOQ | 0.0102 | 0.0282 | 0.0327 | 0.0457 | 0.0143 | 0.0140 | 0.0274 |
| | | 4 hr | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0211 | 0.0273 | 0.0461 | 0.00855 | 0.00940 | 0.0217 |
| | | 6 hr | <LOQ | <LOQ | 0.00622 | 0.0221 | 0.0326 | 0.0588 | 0.0132 | 0.0102 | 0.0245 |
| | | 24 hr | 0.0152 | 0.0170 | 0.0194 | 0.0724 | 0.0962 | 0.0760 | 0.0338 | 0.0400 | 0.0441 |
| | 雌 | 0.5 hr | 0.0268 | 0.0469 | 0.00824 | 0.0402 | 0.0850 | 0.0290 | 0.0166 | 0.0346 | 0.0155 |
| | | 2 hr | <LOQ | 0.0119 | 0.00621 | 0.0321 | 0.0669 | 0.0309 | 0.0110 | 0.0404 | 0.0130 |
| | | 4 hr | 0.00576 | <LOQ | <LOQ | 0.0197 | 0.0647 | 0.0165 | 0.00723 | 0.0214 | 0.00617 |
| | | 6 hr | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0241 | 0.0944 | 0.0180 | 0.00694 | 0.0327 | 0.00806 |
| | | 24 hr | 0.0133 | 0.0945 | 0.0889 | 0.0382 | 0.0775 | 0.0919 | 0.0141 | 0.0309 | 0.0516 |
| AUC _{24h} (hr · µg/mL) | | 雄 | NA | NA | NA | 1.01 | 1.37 | 1.53 | NA | NA | 0.775 |
| | | 雌 | NA | NA | NA | 0.73 | 1.99 | 1.15 | 0.25 | 0.76 | 0.609 |
| 投与 26 週 | 雄 | 0.5 hr | 0.00759 | 0.0610 | 0.0223 | 0.0180 | 0.0475 | 0.0489 | 0.00622 | 0.0173 | 0.0167 |
| | | 2 hr | 0.0179 | 0.0857 | 0.116 | 0.0275 | 0.0474 | 0.0470 | 0.0108 | 0.0133 | 0.0166 |
| | | 4 hr | 0.0524 | 0.115 | 0.315 | 0.0337 | 0.0186 | 0.0508 | 0.0143 | 0.00909 | 0.0274 |
| | | 6 hr | 0.0236 | 0.0293 | 0.166 | 0.0363 | 0.0213 | 0.0615 | 0.0106 | 0.00552 | 0.0160 |
| | | 24 hr | 0.0108 | 0.0335 | 0.251 | 0.0604 | 0.150 | 0.0492 | 0.0194 | 0.0301 | 0.0176 |
| | 雌 | 0.5 hr | 0.00725 | 0.0383 | 0.0312 | 0.0209 | 0.0490 | 0.0427 | 0.00839 | 0.0142 | 0.0252 |
| | | 2 hr | 0.00726 | 0.0561 | 0.0716 | 0.0210 | 0.0767 | 0.0421 | 0.00720 | 0.0164 | 0.0206 |
| | | 4 hr | 0.0331 | 0.0624 | 0.116 | 0.0230 | 0.0694 | 0.0394 | 0.00664 | 0.0265 | 0.0253 |
| | | 6 hr | 0.00774 | 0.0443 | 0.0476 | 0.0227 | 0.0823 | 0.0422 | 0.00921 | 0.0207 | 0.0161 |
| | | 24 hr | 0.0112 | 0.0261 | 0.0319 | 0.0383 | 0.137 | 0.0853 | 0.00941 | 0.0210 | 0.0247 |
| AUC _{24h} (hr · µg/mL) | | 雄 | NA | 1.04 | 4.84 | 1.06 | 1.77 | 1.30 | NA | 0.392 | 0.423 |
| | | 雌 | NA | NA | 1.16 | 0.69 | 2.41 | 1.41 | NA | 0.497 | 0.501 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|----------------------------------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|--------|----|
| 投 与 52 週 | 雄 | 0.5 hr | 0.0195 | 0.0433 | 0.0556 | 0.0359 | 0.0881 | 0.0442 | 0.0161 | 0.0184 | 0.0153 | |
| | | 2 hr | 0.00653 | 0.0573 | 0.0572 | 0.0286 | 0.0663 | 0.0788 | 0.0112 | 0.0190 | 0.0119 | |
| | | 4 hr | 0.330 | 0.0392 | 0.0585 | 0.0555 | 0.0691 | 0.0959 | 0.0157 | 0.0142 | 0.0159 | |
| | | 6 hr | 0.0146 | 0.0322 | 0.0157 | 0.0605 | 0.0752 | 0.130 | 0.0189 | 0.0130 | 0.0239 | |
| | | 24 hr | <LOQ | 0.00668 | 0.0159 | 0.0282 | 0.0985 | 0.149 | 0.00765 | 0.0185 | 0.0260 | |
| | | 29 hr | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0443 | 0.0464 | 0.0448 | <LOQ | 0.00632 | <LOQ | |
| | 雌 | 0.5 hr | 0.0169 | 0.0186 | 0.0597 | 0.0323 | 0.0858 | 0.0388 | 0.0115 | 0.0223 | 0.0227 | |
| | | 2 hr | 0.00802 | 0.0363 | 0.0509 | 0.0281 | 0.0802 | 0.0612 | 0.00962 | 0.0215 | 0.0155 | |
| | | 4 hr | 0.00478 | 0.0483 | 0.204 | <LOQ | 0.122 | 0.0656 | 0.00659 | 0.0207 | 0.0199 | |
| | | 6 hr | <LOQ | 0.0129 | 0.0179 | 0.0198 | 0.216 | 0.0683 | <LOQ | 0.0277 | 0.0216 | |
| | | 24 hr | 0.0110 | 0.00569 | 0.0113 | 0.0516 | 0.127 | 0.111 | 0.00957 | 0.0236 | 0.0288 | |
| | | 29 hr | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0497 | 0.0280 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | |
| | AUC _{24h} (hr・μg/mL) | | 雄 | NA | NA | NA | 1.06 | 1.97 | 3.05 | NA | NA | NA |
| | | | 雌 | NA | NA | NA | 0.781 | 3.80 | 1.99 | NA | 0.596 | NA |

注) 採取開始日における照明点灯後 0.5~29 時間

AUC_{24h}: 一日当たりの全身暴露量

<LOQ: 定量限界未満 NA: 算出されず

表 42 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の尿中濃度 (μg/g)

| 分析対象 化合物 | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | | 代謝物 N | | |
|-------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm | 30,000 ppm |
| 雄 | 0.145 | 0.448 | 0.457 | 0.351 | 0.917 | 1.96 | 0.725 | 1.64 | 3.30 |
| 雌 | 0.0891 | 0.327 | 0.490 | 0.151 | 1.61 | 1.81 | 0.361 | 2.58 | 3.55 |

<LOQ: 定量限界未満

3,000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加、細胞質の好酸性変化を伴う汎小葉性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 30,000 ppm (雄: 981 mg/kg 体重/日、雌: 1,010 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、31)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischer ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 43 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。投与 6 及び 12 か月に血液及び尿を採取して、フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び

N の濃度が測定された（結果は表 44 及び 45 参照）。

表 43 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 | | 100 mg/kg 体重/日 | 300 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 体重/日 |
|-------------------------|---|-------------------|-------------------|---------------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 101 | 303 | 1,010 |
| | 雌 | 101 | 302 | 1,010 |

表 44 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の血中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | | 代謝物 N | | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|-------|------|
| 投与群 | | 100 mg/kg 体重/日 | 300 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 体重/日 | 100 mg/kg 体重/日 | 300 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 体重/日 | 100 mg/kg 体重/日 | 300 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 体重/日 | | |
| 投与 6 か 月 | 雄 | a | 0.021 | <LOQ | 0.012 | 0.0826 | 0.147 | 0.143 | 1.41 | 2.29 | 2.65 | |
| | | b | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0705 | 0.0821 | 0.0979 | 1.53 | 1.68 | 2.58 | |
| | | c | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0453 | 0.0847 | 0.0749 | 1.07 | 1.64 | 1.80 | |
| | 雌 | a | <LOQ | 0.0485 | 0.0176 | 0.115 | 0.117 | 0.178 | 2.40 | 3.35 | 4.51 | |
| | | b | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.101 | 0.111 | 0.142 | 3.02 | 3.81 | 4.38 | |
| | | c | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.068 | 0.101 | 0.119 | 2.13 | 2.86 | 3.06 | |
| AUC _{24h} (hr・µg/mL) | | 雄 | NA | NA | NA | 1.52 | 2.52 | 2.47 | 31.0 | 44.8 | 54.3 | |
| | | 雌 | NA | NA | NA | 2.19 | 2.61 | 3.45 | 58.2 | 77.7 | 92.3 | |
| 投与 12 か 月 | 雄 | a | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0992 | 0.154 | 0.140 | 1.28 | 1.91 | 1.96 | |
| | | b | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0720 | 0.116 | 0.123 | 1.25 | 1.65 | 2.25 | |
| | | c | <LOQ | 0.0112 | <LOQ | 0.0349 | 0.0563 | 0.0585 | 3.45 | 2.16 | 2.81 | |
| | | d | <LOQ | <LOQ | 0.0090 | 0.0070 | 0.0106 | 0.0135 | 0.0660 | 0.126 | 0.152 | |
| | 雌 | a | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0991 | 0.116 | 0.196 | 1.99 | 2.72 | 4.40 | |
| | | b | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0351 | 0.0529 | 0.0861 | 1.99 | 4.08 | 3.25 | |
| | | c | <LOQ | <LOQ | 0.0122 | 0.0184 | 0.0238 | 0.0431 | 2.55 | 2.42 | 4.27 | |
| | | d | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0117 | 0.0177 | 0.0176 | 0.105 | 0.452 | 0.426 | |
| | AUC _{24h} (hr・µg/mL) | | 雄 | NA | NA | NA | 1.56 | 2.46 | 2.41 | 53.4 | 47.0 | 57.6 |
| | | | 雌 | NA | NA | NA | 1.18 | 1.47 | 2.50 | 53.6 | 69.6 | 97.9 |

注) AUC_{24h}：一日当たりの全身暴露量

<LOQ：定量限界未満、NA：算出されず

a：午前 6 時採取、b：午前 9 時採取、c：午後 5 時採取、d：最終と殺時採取

表 45 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の尿中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | | 代謝物 N | | |
|-------------|---|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|------------------|
| 投与群 | | 100 mg/kg 体重/日 | 300 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 体重/日 | 100 mg/kg 体重/日 | 300 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 体重/日 | 100 mg/kg 体重/日 | 300 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 体重/日 |
| 投与 6 か月 | 雄 | 2.26 | 7.51 | 27.9 | 3.64 | 5.72 | 6.76 | 17.8 | 24.1 | 30.2 |
| | 雌 | 0.544 | 2.31 | 9.00 | 2.58 | 3.15 | 5.26 | 14.0 | 16.8 | 26.8 |
| 投与 12 か月 | 雄 | 4.24 | 15.4 | 60.0 | 5.45 | 8.50 | 11.1 | 32.7 | 47.7 | 60.0 |
| | 雌 | 2.71 | 2.61 | 44.3 | 5.17 | 5.25 | 13.2 | 23.9 | 28.3 | 47.8 |

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 46 に、血清中 T₃、T₄、TSH 及び血中ヨウ素濃度は表 47 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、血中ヨウ素濃度の増加がみられ、血清中 T₃、T₄ 及び TSH に一部軽微な変化がみられたが、これらと本試験で認められた毒性所見との関連は不明であった。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、尿 pH の高値が認められたが、ほかに尿パラメータの変化が認められなかったことから、毒性影響とは判断しなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で多巣性又はび慢性甲状腺ろ胞拡張等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満（雌雄：101 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、32、45）

表 46-1 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（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|--|---|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 腎絶対及び比重量増加 |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎及び甲状腺絶対及び比重量増加[§] ・ 甲状腺ろ胞内多巣性マクロファージ-組織球凝集^a ・ 慢性進行性糸球体腎炎^{§§} | <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺絶対及び比^{§§}重量増加 |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 多巣性又はび慢性甲状腺ろ胞拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 多巣性又はび慢性甲状腺ろ胞拡張 ・ 甲状腺ろ胞内多巣性マクロファージ-組織球凝集^a |

§：300 mg/kg 体重/日投与群では腎絶対重量に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§§：300 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

a：マクロファージ内に認められた褐色色素沈着は、鉄染色からヘモジデリンと確認した。

表 46-2 52 週と殺群（1 年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|--|---|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> 腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 甲状腺ろ胞内多巣性マクロファージ-組織球凝集^{a, §} | <ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 1 週以降) 甲状腺絶対及び比重量増加 |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | | |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> 多巣性又はび慢性甲状腺ろ胞拡張[§] | <ul style="list-style-type: none"> び慢性甲状腺ろ胞拡張[§] 甲状腺ろ胞内多巣性マクロファージ-組織球凝集^{a, §} |

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

a：マクロファージ内に認められた褐色色素沈着は、鉄染色からヘモジデリンと確認した。

表 47 血清中 T₃、T₄、TSH 及び血中ヨウ素濃度

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 投与群 (mg/kg 体重/日) | | 0 | 100 | 300 | 1,000 | 0 | 100 | 300 | 1,000 |
| T ₃ (ng/dL) | 3 か月 | 110±10 | 109±11 | 105±18 | 101±17 | 116±17 | 105±23 | 103±15 | 95.2±16.9 |
| | 12 か月 | 102±11 | 89.7±14.9 | 98.8±10.7 | 88.2±10.1* | 128±35 | 115±17 | 113±16 | 109±11 |
| | 24 か月 | 83.5±9.5 | 86.0±14.7 | 83.1±16.5 | 80.5±7.5 | 96.9±11.0 | 105±13 | 99.4±15.0 | 105±13 |
| T ₄ (µg/dL) | 3 か月 | 7.27±1.00 | 6.30±1.25 | 5.97±1.39 | 6.06±1.40 | 3.61±1.22 | 3.97±1.24 | 3.17±1.05 | 3.26±0.94 |
| | 12 か月 | 5.52±1.41 | 5.38±1.25 | 4.54±1.16 | 4.51±0.51 | 2.84±0.65 | 3.17±1.39 | 3.01±0.72 | 2.51±0.66 |
| | 24 か月 | 3.58±0.84 | 3.32±0.79 | 3.78±0.77 | 3.30±0.53 | 2.72±0.43 | 2.73±0.42 | 2.43±0.49 | 2.21±0.47* |
| TSH (ng/mL) | 12 か月 | 2.33±0.44 | 2.20±0.86 | 2.58±0.90 | 2.41±0.58 | 3.11±1.12 | 2.14±0.57 | 2.19±0.63 | 2.12±0.33 |
| | 24 か月 | 1.74±0.46 | 1.92±1.24 | 1.84±0.52 | 2.08±0.75 | 1.77±0.45 | 1.63±0.28 | 1.84±0.33 | 1.87±0.41 |
| ヨウ素 (ng/g) | 24 か月 | 107±40 | 115±52 | 134±41 | 215±80* | 84±55 | 77±40 | 104±51 | 161±91* |

数字は平均値±標準偏差。*：p<0.05 (Dunnett 検定)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌 [原体：0、50、300 及び 1,500 ppm (雄) /3,000 ppm (雌)：平均検体摂取量は表 48 参照] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。投与 3、6 及び 12 か月に血液及び尿を採取して、フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の濃度が測定された（結果は表 49 及

び 50 参照)。

表 48 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.27 | 32.1 | 156 | / |
| | 雌 | 6.76 | 39.7 | / | 388 |

/ : 実施せず

表 49 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の血中濃度 (µg/g)

| 分析対象 化合物 | フェンピコキサミド | | | | 代謝物 F | | | | 代謝物 N | | | |
|-------------|-----------|------------|--------------|--------------|-----------|------------|--------------|--------------|-----------|------------|--------------|--------------|
| | 50 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 50 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 50 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm |
| 投与 3 か月 | 雄 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.034 | 0.054 | / | 0.024 | 0.081 | 0.393 | / |
| | 雌 | <LOQ | <LOQ | / | <LOQ | 0.017 | 0.026 | / | 0.030 | 0.059 | / | 0.354 |
| 投与 6 か月 | 雄 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.026 | 0.046 | / | 0.021 | 0.087 | 0.268 | / |
| | 雌 | <LOQ | <LOQ | / | <LOQ | 0.010 | 0.038 | / | 0.021 | 0.125 | / | 0.440 |
| 投与 12 か月 | 雄 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.025 | 0.051 | / | 0.011 | 0.073 | 0.231 | / |
| | 雌 | <LOQ | <LOQ | / | <LOQ | 0.011 | 0.045 | / | 0.020 | 0.100 | / | 0.608 |

<LOQ : 定量限界未満、/ : 該当なし

表 50 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の尿中濃度 (µg/g)

| 分析対象 化合物 | フェンピコキサミド | | | | 代謝物 F | | | | 代謝物 N | | | |
|-------------|-----------|------------|--------------|--------------|-----------|------------|--------------|--------------|-----------|------------|--------------|--------------|
| | 50 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 50 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm | 50 ppm | 300 ppm | 1,500 ppm | 3,000 ppm |
| 投与 3 か月 | 雄 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.048 | 0.260 | 0.561 | / | 5.26 | 16.8 | 36.2 | / |
| | 雌 | <LOQ | <LOQ | / | 0.112 | 0.236 | / | 5.39 | 6.17 | 20.8 | / | 66.9 |
| 投与 6 か月 | 雄 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.054 | 0.172 | 0.634 | / | 4.40 | 13.6 | 57.1 | / |
| | 雌 | <LOQ | <LOQ | / | 0.043 | 0.088 | / | 2.38 | 2.09 | 9.97 | / | 85.6 |
| 投与 12 か月 | 雄 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.098 | 0.228 | 0.729 | / | 5.93 | 30.6 | 160 | / |
| | 雌 | <LOQ | <LOQ | / | 0.093 | 0.214 | / | 2.33 | 4.87 | 24.7 | / | 356 |

<LOQ : 定量限界未満 / : 該当なし

各投与群における毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 51 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雄で、肝細胞癌の発生頻度 (4/50 例) が増加し、背景データ (0~2/50 例) を超えて認められたが、統計学的有意差はなく、変異肝細胞巢の増加も認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

300 ppm 投与群の雄で細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性/中間体肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する他の病理組織学的変化がみられなかったこ

とから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性/中間帯肝細胞肥大及び肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 32.1 mg/kg 体重/日、雌: 39.7 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 2、33)

表 51 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|---|
| 3,000 ppm | / | <ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性/中間帯肝細胞肥大及び肝細胞空胞化(脂肪化) 胆嚢結石 |
| 1,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性/中間帯肝細胞肥大及び肝細胞空胞化(脂肪化) 肝細胞多巣性壊死 胆嚢結石 | / |
| 300 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

/: 該当なし

1 2. 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 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 52 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 52 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | | 100 mg/kg 体重/日 | 300 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 体重/日 |
|-------------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|---------------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 107 | 322 | 1,070 |
| | | 雌 | 105 | 315 | 1,050 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 107 | 322 | 1,080 |
| | | 雌 | 106 | 316 | 1,050 |

親動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する他の病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、親動物及び児動物のいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg

体重/日 (P 雄 : 1,070 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1,050 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1,080 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1,050 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 2、34)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~21 日に混餌 (原体 : 0、1,350、4,050 及び 13,500 ppm : 平均検体摂取量は表 53 参照) 投与による発生毒性試験が実施された。妊娠 21 日の剖検時に母動物及び胎児の血液を採取して、フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の濃度が測定された (結果は表 54 参照)。

表 53 発生毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | 1,350 ppm | 4,050 ppm | 13,500 ppm |
|----------------------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 103 | 311 | 1,040 |

表 54 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の血中濃度 (µg/g)

| 分析対象化合物 | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | | 代謝物 N | | |
|---------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|
| | 1,350 ppm | 4,050 ppm | 13,500 ppm | 1,350 ppm | 4,050 ppm | 13,500 ppm | 1,350 ppm | 4,050 ppm | 13,500 ppm |
| 投与群 | 1,350 ppm | 4,050 ppm | 13,500 ppm | 1,350 ppm | 4,050 ppm | 13,500 ppm | 1,350 ppm | 4,050 ppm | 13,500 ppm |
| 母動物 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.04 | 0.05 | 0.07 | 0.33 | 1.66 | 1.76 |
| 胎児 | <LOQ | 0.01 | <LOQ | 0.04 | 0.03 | 0.04 | 0.17 | 0.39 | 0.36 |

<LOQ : 定量限界未満

本試験において、母動物及び胎児ともに毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量 13,500 ppm (1,040 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下で催奇形性は認められなかった。(参照 2、35、45)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に混餌 (原体 : 0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 55 参照) 投与による発生毒性試験が実施された。妊娠 28 日の剖検時に母動物及び胎児の血液を採取して、フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の濃度が測定された (結果は表 56 参照)。

表 55 発生毒性試験（ウサギ）の平均検体摂取量

| 投与群 | 1,500 ppm | 5,000 ppm | 15,000 ppm |
|-------------------------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 52.8 | 177 | 495 |

表 56 フェンピコキサミド並びに代謝物 F 及び N の血中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 分析対象 化合物 | フェンピコキサミド | | | 代謝物 F | | | 代謝物 N | | |
|-------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| | 1,500 ppm | 5,000 ppm | 15,000 ppm | 1,500 ppm | 5,000 ppm | 15,000 ppm | 1,500 ppm | 5,000 ppm | 15,000 ppm |
| 母動物 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.21 | 0.32 | 0.56 |
| 胎児 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.06 | 0.36 | 0.40 |

<LOQ：定量限界未満

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の母動物で排糞量減少等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 1,500 ppm（52.8 mg/kg 体重/日）、胎児で本試験の最高用量 15,000 ppm（495 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下で催奇形性は認められなかった。（参照 2、36、45）

表 57 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|--------------|---|-------------------------|
| 15,000 ppm | ・ 体重減少(妊娠 7～10 日)/体重増加抑制 [§] | 15,000 ppm 以下 毒性所見なし |
| 5,000 ppm 以上 | ・ 排糞量減少 ^{a、§§} ・ 摂餌量減少(妊娠 7～8 日) ^b | |
| 1,500 ppm | 毒性所見なし | |

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^{§§}：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

^a：5,000 及び 15,000 ppm 投与群において、13/25 例（52%）及び 17/25 例（68%）認められた。

^b：15,000 ppm 投与群では、妊娠 7～15 日に認められた。

<発生毒性試験のまとめ>

発生毒性試験（ラット及びウサギ）[12. (2)及び(3)] は混餌投与で実施されており、強制経口投与で実施された場合に比べて血中の被験物質等の最高濃度が低いと考えられた。しかし、血中濃度の差は 2～3 倍程度と考えられること、及びいずれの試験においても最高用量でも胎児への影響は認められないことを勘案して、今回の試験条件下では催奇形性は認められないと判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

フェンピコキサミド（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、ラットリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及び小核試験が実施された。

結果は表 58 に示されている。

ラットリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下の 4 時間処理で染色体構造異常細胞の出現頻度に有意な増加が認められたが、再現性は得られなかった。マウスを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及び小核試験を含むほかの全ての試験において陰性であったことから、フェンピコキサミドは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、37～41）

表 58 遺伝毒性試験概要（原体）

| 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> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50～5,000 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-K ₁ -BH ₄) | 6.25～100 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | SD ラットリンパ球 | ①25～100 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理、20 時間培養後標本作製) ②20～100 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理、20 時間培養後標本作製) ③20～100 µg/mL(-S9) (24 時間処理後標本作製) | 軽微な陽性 ^a |
| <i>in vivo/in vitro</i> | UDS 試験 | ICR マウス (肝細胞) (一群雄 3 匹) | 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス (末梢血) (一群雄 6 匹) | 500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与後 48 時間で標本作製) | 陰性 |

+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：100 µg/mL (-S9) で、試験①で陽性、②で陰性。100 µg/mL (+S9) で、試験①で陰性、②で陽性。

代謝物 C（動物及び植物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 59 に示されている通り陰性であった。（参照 2、42）

表 59 遺伝毒性試験概要（代謝物）

| 被験物質 | 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|------|-----------------|----------|---|--|----|
| C | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) | ①156.25～5,000 μg/プレート(+/-S9) ②51.2～5,000 μg/プレート(+/-S9) | 陰性 |

14. その他の試験

(1) 肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験

ヒトで特異的な代謝物が生成するか検討する目的で、Fischer ラット、ICR マウス及びヒト（非喫煙者及び喫煙者の男女、計 4 サンプルを等量で混合）由来肝ミクロソームを用いて、[pyr-¹⁴C]フェンピコキサミド、NADPH、UDPGA、アラメシチン及び塩化マグネシウムを肝ミクロソーム（1 mg/mL）とともに、37°C で 30 分間振とうして、*in vitro* 代謝試験が実施された。

各試料における代謝物は表 60 に示されている。

本試験の結果、ヒト肝ミクロソーム反応系により生成した主代謝物は、補酵素の添加の有無にかかわらずラット又はマウス肝ミクロソーム反応系でも認められるエステル加水分解物であった。（参照 2、43）

表 60 各試料における代謝物（%TAR）

| 試験群 | 動物種 | フェンピコキサミド | 代謝物 | | | | | | |
|------------------|------------------|-----------|-------|-------|------|------|-----------------------|----------|----------|
| | | | E | | F | N | 未同定代謝物 1 ^d | 未同定代謝物 2 | 未同定代謝物 3 |
| | | | 異性体 1 | 異性体 2 | | | | | |
| 対照群 | なし ^a | 64.1 | — | — | — | 1.85 | 12.5 | — | 1.70 |
| | ラット ^b | — | — | 37.2 | 12.1 | — | 13.8 | — | 1.11 |
| | マウス ^b | — | 18.7 | 25.7 | — | 5.42 | 24.6 | — | — |
| | ヒト ^b | — | 4.15 | 28.6 | 27.2 | — | 13.9 | — | — |
| 試験群 ^c | ラット | — | — | 27.6 | 11.2 | — | 19.6 | 1.28 | 0.895 |
| | マウス | — | 15.2 | 24.1 | — | 5.96 | 25.4 | — | — |
| | ヒト | — | 2.79 | 23.0 | 21.5 | — | 12.5 | — | — |

—：検出されず

a：肝ミクロソームを添加せず、補酵素（NADPH、UDPGA）のみを添加し、反応させた。

b：補酵素を添加せず、反応させた後、過塩素酸で酵素不活性化後、補酵素を添加し、抽出した。

c：補酵素を添加し、反応させた。

d：高極性代謝物

(2) *In vitro* 光毒性試験

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いて、フェンピコキサミドを 0.244～31.25 μg/mL の濃度で処理した後、1.65 mW/cm²（長波長紫外線、UV-A 波）の人工太

陽光を 50 分間照射して、*in vitro* 光毒性試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。陽性対照物質として、クロルプロマジンを使用した。

本試験の結果、フェンピコキサミドを処理した細胞に対して、人工太陽光の照射の有無にかかわらず、細胞毒性は観察されなかったことから、フェンピコキサミドに光毒性はないと考えられた。（参照 2、44）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンピコキサミド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフェンピコキサミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェンピコキサミドの吸収率は、低用量で少なくとも 17.7%、高用量で少なくとも 2.50% であり、投与放射能は主に糞中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、主に膀胱、肝臓及び腎臓で高かった。尿中には未変化のフェンピコキサミドは認められず、主な代謝物として、E、F、N 及び X が認められた。糞中では未変化のフェンピコキサミドのほかに、主な代謝物として、C 及び F が認められた。

¹⁴C で標識したフェンピコキサミドの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として、B、E、H/W、K、N 及び U が認められた。

¹⁴C で標識したフェンピコキサミドの植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のフェンピコキサミドであった。10%TRR を超える代謝物として、M が認められた。

フェンピコキサミド及び代謝物 C を分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、フェンピコキサミド及び代謝物 C の最大残留値は、いずれも小麦のわらの 16.8 及び 0.530 mg/kg であった。可食部におけるフェンピコキサミド及び代謝物 C の最大残留値は、いずれも小麦の玄麦の 0.361 及び 0.011 mg/kg であった。

フェンピコキサミド並びに代謝物 C 及び N を分析対象化合物とした泌乳牛を用いた畜産物残留試験の結果、代謝物 C 及び N の最大残留値は 64.5 mg/kg 飼料投与群における 0.009 µg/g（腎周囲脂肪）及び 0.082 µg/g（腎臓）であった。フェンピコキサミドは全ての試料において検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フェンピコキサミド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等：マウス）、甲状腺（甲状腺ろ胞拡張等：ラット）及び腎臓（慢性進行性糸球体腎炎：ラット）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おいて問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物で M、畜産動物の可食部で B、E、H/W、K、N 及び U が認められた。代謝物 E 及び N はラットにおいて認められ、代謝物 B、H/W、K 及び U はラットにおいて認められなかったが、畜産動物を用いた体内運命試験において残留量はいずれも 0.01 µg/g 以下と僅かであった。代謝物 M はラットにおいて認められなかったが、成熟キャベツ全体以外の試料では 10%TRR 未満であった。以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフェンピコキサミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 61 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 32.1 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 101 mg/kg 体重/日であった。この最小毒性量で観察された多巣性又はび慢性甲状腺ろ胞拡張等の程度は軽度であるため、この最小毒性量を根拠に一日摂取許容量 (ADI) を設定した場合の追加の安全係数には 3 が適当であると考えられ、ADI は 0.33 mg/kg 体重/日と算出される。この値はマウスを用いた 18 か月間発がん性試験の無毒性量を根拠にした場合の 0.32 mg/kg 体重/日と同程度であり、ADI を 0.32 mg/kg 体重/日と設定しても安全性は担保されるものと考えられた。

以上から、食品安全委員会農薬専門調査会は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の無毒性量である 32.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.32 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、フェンピコキサミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) を設定する必要がないと判断した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.32 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発がん性試験 |
| (動物種) | マウス |
| (期間) | 18 か月間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 32.1 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

ARfD 設定の必要なし

参考

< JMPR : 2018 年 >

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.05 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発がん性試験 |
| (動物種) | マウス |
| (期間) | 18 か月間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 5.3 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

ARfD 設定の必要なし

<US EPA : 2017 年>

| | |
|---------------|-----------------|
| cRfD | 0.40 mg/kg 体重/日 |
| (cRfD 設定根拠資料) | 発がん性試験 |
| (動物種) | マウス |
| (期間) | 18 か月間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 40 mg/kg 体重/日 |
| (不確実係数) | 100 |

| | |
|------|---------|
| aRfD | 設定の必要なし |
|------|---------|

<EFSA : 2017 年>

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.05 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発がん性試験 |
| (動物種) | マウス |
| (期間) | 18 か月間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 5.27 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

| | |
|---------------|----------------|
| ARfD | 1.8 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 発生毒性試験 |
| (動物種) | ウサギ |
| (期間) | 妊娠 7~28 日 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 177 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<HC : 2015 年>

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.05 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発がん性試験 |
| (動物種) | マウス |
| (期間) | 18 か月間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 5.3 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

| | |
|---------------|---------------|
| ARfD | 0.5 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 発生毒性試験 |
| (動物種) | ウサギ |
| (期間) | 妊娠 7～28 日 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 53 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

(参照 46～50)

表 61 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) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|-------------|--|---|---|--|--|
| ラット | 28日間 亜急性 毒性試験 | 0、2,300、4,500、 9,000 ppm | 雄：788 雌：764 | 雄：－ 雌：－ | 雌雄：毒性所見なし |
| | | 雄：0、196、395、 788 雌：0、197、377、 764 | | | |
| | 90日間 亜急性毒性 /神経毒性 併合試験 | 0、3,000、6,000、 11,500/14,000 ppm | 雄：732 雌：834 | 雄：－ 雌：－ | 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない) |
| | | 雄：0、180、365、 732 雌：0、205、413、 834 | | | |
| | 2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日 | 雄：－ 雌：－ | 雄：101 雌：101 | 雌雄：多巢性又は び慢性甲状腺ろ 胞拡張等 (発がん性は認め られない) |
| 2世代 繁殖試験 | 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日 | 親動物 P 雄：1,070 P 雌：1,050 F ₁ 雄：1,080 F ₁ 雌：1,050 | 親動物 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ | 親動物：毒性所見 なし 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響は認められ ない) | |
| | P 雄：0、107、322、 1,070 P 雌：0、105、315、 1,050 F ₁ 雄：0、107、322、 1,080 F ₁ 雌：0、106、316、 1,050 | 児動物 P 雄：1,070 P 雌：1,050 F ₁ 雄：1,080 F ₁ 雌：1,050 | 児動物 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ | | |
| 発生毒性 試験 | 0、1,350、4,050、 13,500 ppm | 母動物：1,040 胎児：1,040 | 母動物：－ 胎児：－ | 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない) | |
| | 0、103、311、1,040 | | | | |
| マウス | 28日間 亜急性 毒性試験 | 0、1,500、3,000、 6,000 ppm | 雄：444 雌：295 | 雄：901 雌：652 | 雌雄：副腎絶対及 び比重量増加等 |
| | | 雄：0、216、444、 901 雌：0、295、652、 1,177 | | | |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|------------|---------------------|--|----------------------------------|-----------------------|---|
| | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0、300、1,500、3,000、 6,000/9,000 ppm ----- 雄：0、39.6、192、 399、921 雌：0、48.5、303、 566、1,110 | 雄：39.6 雌：48.5 | 雄：192 雌：303 | 雌雄：細胞質の好 酸性変化を伴う 小葉中心性/中間 帯肝細胞肥大等 |
| | 18か月間 発がん性 試験 | 0、50、300、1,500、 3,000 ppm ----- 雄：0、5.27、32.1、 156 雌：0、6.76、39.7、 388 | 雄：32.1 雌：39.7 | 雄：156 雌：388 | 雌雄：細胞質の好 酸性変化を伴う 小葉中心性/中間 帯肝細胞肥大等 (発がん性は認め られない) |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 0、1,500、5,000、 15,000 ppm ----- 0、52.8、177、495 | 母動物：52.8 胎児：495 | 母動物：177 胎児：- | 母動物：排糞量減 少等 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、3,000、10,000、 30,000 ppm ----- 雄：0、100、408、 939 雌：0、122、353、 1,120 | 雄：939 雌：1,120 | 雄：- 雌：- | 雌雄：毒性所見な し |
| | 1年間慢性 毒性試験 | 0、3,000、10,000、 30,000 ppm ----- 雄：0、84、300、981 雌：0、80、273、1,010 | 雄：981 雌：1,010 | 雄：- 雌：- | 雌雄：毒性所見な し |
| ADI | | | NOAEL：32.1 SF：100 ADI：0.32 | | |
| ADI 設定根拠資料 | | | マウス 18か月間発がん性試験 | | |

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

<別紙 1 : 代謝物略称>

| 記号 | 化学名 |
|----|---|
| B | (2 <i>S</i>)-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid |
| C | 8-benzyl-3-[(3-hydroxy-4-methoxy-2-pyridinyl)carbonyl]amino-6-methyl-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-yl 2-methylpropanoate |
| D | 3-hydroxy-4-methoxypyridine-2-carboxylic acid |
| E | <i>N</i> [(3 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-7-benzyl-8-hydroxy-9-methyl-2,6-dioxo-1,5-dioxonan-3-yl]-3-hydroxy-4-methoxypyridine-2-carboxamide |
| F | 2-benzyl-2,5-dideoxy-4- <i>O</i> -[<i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxypyridin-2-yl)carbonyl]- <i>L</i> -seryl]-3- <i>O</i> -(2-methylpropanoyl)- <i>L</i> -arabinoic acid |
| G | 2-[(3-hydroxy-4-methoxy-pyridine-2-carbonyl)amino]acetic acid |
| H | (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-benzyl-4-hydroxy-3-methyldihydrofuran-2(3 <i>H</i>)-one |
| I | (5 <i>S</i>)-3-benzyl-5-methylfuran-2(5 <i>H</i>)-one |
| K | <i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxypyridin-2-yl)carbonyl]- <i>L</i> -serine |
| L | 3-hydroxy-4-methoxypyridine-2-carboxamide |
| M | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-benzyl-2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl 2-methylpropanoate |
| N | 2-benzyl-2,5-dideoxy-4- <i>O</i> -{ <i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxypyridin-2-yl) carbonyl]- <i>L</i> -seryl}- <i>L</i> -arabinoic acid |
| O | (<i>S</i>)-3-hydroxy-2-(3-((isobutyryloxy)methoxy)-4-methoxypicolinamido) propanoic acid |
| Q | <i>N,N</i> -diethylethanaminium 2-benzyl-2,5-dideoxy- <i>D</i> -arabinonate |
| U | (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-benzyl-3-hydroxy-4-[2-[(3-hydroxy-4-methoxy-pyridine-2-carbonyl)amino]prop-2-enoyloxy]pentatonic acid |
| W | 2-benzyl-3-hydroxypentanoic acid |
| X | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-benzyl-4-(((<i>S</i>)-3-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxy-picolinamido)propanoyl)oxy)-3-((3-hydroxy-2-methylpropanoyl)oxy)pentanoic acid |
| Y | フェンピコキサミドの open ring 異性体 |
| AA | (<i>Z</i>)-2-benzyl-3-(2-methylpropanoyloxy)pent-3-enoic acid |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|---|
| ai | 有効成分量 (active ingredient) |
| Alb | アルブミン |
| AUC | 薬物濃度曲線下面積 |
| BBCH | B iologische B undesanstalt Bundessortenamt and C hemical industry 植物成長の段階を表す |
| Chol | コレステロール |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CMC | カルボキシメチルセルロース |
| EFSA | 欧州食品安全機関 |
| EPA | 米国環境保護庁 |
| HC | カナダ保健省 |
| JMPR | FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| MC | メチルセルロース |
| NADPH | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T ₃ | トリヨードサイロニン |
| T ₄ | サイロキシン |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| TG | トリグリセリド |
| TP | 総蛋白質 |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TRR | 総残留放射能 |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| UDS | 不定期 DNA 合成 |
| UDPGA | ウリジン二リン酸グルクロン酸 |

<別紙3：作物残留試験成績（海外）>

| 作物名 (栽培形態) 実施年度 (国名) | 試験 ほ場数 | 使用 方法 | 使用 回数 (回) | 使用量 (g ai/ha) | PHI (日) | 分析 部位 | 残留値 (mg/kg) | |
|---------------------------------|-----------|----------|-----------------|-------------------|------------|----------|----------------|---------|
| | | | | | | | フェンピコ キサミド | 代謝物 C |
| 小麦 (秋播き) 2011年 (イギリス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 136 ^{sc} | 52 | 玄麦 | 0.066 | <0.003 |
| | | | | 132 ^{sc} | | わら | 4.98 | 0.249 |
| | | | | 134 ^{sc} | 40 | 玄麦 | 0.100 | (0.004) |
| | | | | 135 ^{sc} | | わら | 3.39 | 0.089 |
| 小麦 (秋播き) 2011年 (ドイツ) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 153 ^{sc} | 55 | 玄麦 | 0.032 | <0.003 |
| | | | | 144 ^{sc} | | わら | 13.7 | 0.271 |
| | | | | 148 ^{sc} | 47 | 玄麦 | 0.041 | <0.003 |
| | | | | 137 ^{sc} | | わら | 15.9 | 0.257 |
| 小麦 (秋播き) 2011年 (ハンガリー) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 138 ^{sc} | 42 | 玄麦 | 0.063 | (0.005) |
| | | | | 136 ^{sc} | | わら | 7.30 | 0.240 |
| | | | | 125 ^{sc} | 40 | 玄麦 | 0.137 | 0.011 |
| | | | | 146 ^{sc} | | わら | 7.07 | 0.388 |
| 小麦 (秋播き) 2011年 (イギリス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 129 ^{sc} | 57 | 玄麦 | 0.012 | <0.003 |
| | | | | 112 ^{sc} | | わら | 5.77 | 0.084 |
| | | | | 136 ^{sc} | 50 | 玄麦 | 0.015 | <0.003 |
| | | | | 139 ^{sc} | | わら | 9.47 | 0.108 |
| 小麦 (春播き) 2011年 (イギリス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 140 ^{sc} | 70 | 玄麦 | 0.122 | <0.003 |
| | | | | 139 ^{sc} | | わら | 6.52 | 0.125 |
| | | | | 132 ^{sc} | 63 | 玄麦 | 0.027 | <0.003 |
| | | | | 140 ^{sc} | | わら | 6.17 | 0.102 |
| 小麦 (春播き) 2011年 (ドイツ) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 135 ^{sc} | 66 | 玄麦 | 0.011 | <0.003 |
| | | | | 138 ^{sc} | | わら | 2.84 | 0.157 |
| | | | | 142 ^{sc} | 61 | 玄麦 | 0.022 | <0.003 |
| | | | | 142 ^{sc} | | わら | 4.45 | 0.111 |
| 小麦 (秋播き) 2011年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 137 ^{sc} | 50 | 玄麦 | 0.047 | <0.003 |
| | | | | 142 ^{sc} | | わら | 7.24 | 0.135 |
| | | | | 146 ^{sc} | 42 | 玄麦 | 0.040 | <0.003 |
| | | | | 142 ^{sc} | | わら | 3.78 | 0.063 |
| 小麦 (秋播き) 2011年 (フランス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 137 ^{sc} | 49 | 玄麦 | 0.056 | <0.003 |
| | | | | 137 ^{sc} | | わら | 8.85 | 0.392 |
| | | | | 139 ^{sc} | 40 | 玄麦 | 0.063 | <0.003 |
| | | | | 139 ^{sc} | | わら | 10.8 | 0.248 |
| 小麦 (秋播き) 2011年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 135 ^{sc} | 59 | 玄麦 | 0.041 | <0.003 |
| | | | | 132 ^{sc} | | わら | 7.63 | 0.118 |
| | | | | 136 ^{sc} | 52 | 玄麦 | 0.029 | <0.003 |
| | | | | 133 ^{sc} | | わら | 6.65 | 0.139 |
| 小麦 (秋播き) 2011年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 142 ^{sc} | 42 | 玄麦 | 0.062 | <0.003 |
| | | | | 132 ^{sc} | | わら | 11.1 | 0.201 |
| | | | | 132 ^{sc} | 34 | 玄麦 | 0.026 | <0.003 |
| | | | | 142 ^{sc} | | わら | 9.41 | 0.208 |

| 作物名 (栽培形態) 実施年度 (国名) | 試験 ほ場数 | 使用 方法 | 使用 回数 (回) | 使用量 (g ai/ha) | PHI (日) | 分析 部位 | 残留値 (mg/kg) | |
|--------------------------------|-----------|----------|-----------------|-------------------|------------|----------|----------------|---------|
| | | | | | | | フェンピコ キサミド | 代謝物 C |
| 小麦 (春播き) 2011年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 144 ^{sc} | 62 | 玄麦 | 0.023 | <0.003 |
| | | | | 144 ^{sc} | | わら | 2.25 | 0.057 |
| | | | | 137 ^{sc} | 56 | 玄麦 | 0.036 | <0.003 |
| | | | | 144 ^{sc} | | わら | 2.42 | 0.053 |
| 小麦 (春播き) 2011年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 133 ^{sc} | 57 | 玄麦 | 0.099 | <0.003 |
| | | | | 140 ^{sc} | | わら | 6.47 | 0.072 |
| | | | | 140 ^{sc} | 50 | 玄麦 | 0.077 | <0.003 |
| | | | | 142 ^{sc} | | わら | 8.57 | 0.084 |
| 小麦 (秋播き) 2012年 (フランス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 123 ^{sc} | 54 | 玄麦 | 0.025 | <0.003 |
| | | | | 141 ^{sc} | | わら | 2.99 | 0.094 |
| | | | | 136 ^{sc} | 40 | 玄麦 | 0.075 | <0.003 |
| | | | | 136 ^{sc} | | わら | 3.50 | 0.123 |
| 小麦 (秋播き) 2012年 (イギリス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 131 ^{sc} | 57 | 玄麦 | 0.081 | (0.004) |
| | | | | 132 ^{sc} | | わら | 1.81 | 0.088 |
| | | | | 131 ^{sc} | 57 | 玄麦 | 0.127 | (0.007) |
| | | | | 134 ^{sc} | | わら | 1.37 | 0.057 |
| 小麦 (秋播き) 2012年 (ドイツ) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 137 ^{sc} | 63 | 玄麦 | 0.025 | <0.003 |
| | | | | 126 ^{sc} | | わら | 4.40 | 0.120 |
| | | | | 125 ^{sc} | 57 | 玄麦 | 0.023 | <0.003 |
| | | | | 133 ^{sc} | | わら | 6.13 | 0.173 |
| 小麦 (秋播き) 2012年 (ドイツ) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 137 ^{sc} | 59 | 玄麦 | (0.008) | <0.003 |
| | | | | 138 ^{sc} | | わら | 0.845 | 0.035 |
| | | | | 135 ^{sc} | 49 | 玄麦 | 0.012 | <0.003 |
| | | | | 132 ^{sc} | | わら | 0.811 | 0.032 |
| 小麦 (春播き) 2012年 (イギリス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 139 ^{sc} | 45 | 玄麦 | 0.019 | <0.003 |
| | | | | 143 ^{sc} | | わら | 6.34 | 0.278 |
| | | | | 139 ^{sc} | 30 | 玄麦 | 0.149 | (0.006) |
| | | | | 130 ^{sc} | | わら | 11.5 | 0.390 |
| 小麦 (春播き) 2012年 (フランス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 122 ^{sc} | 45 | 玄麦 | 0.190 | (0.005) |
| | | | | 134 ^{sc} | | わら | 2.49 | 0.154 |
| | | | | 131 ^{sc} | 32 | 玄麦 | 0.196 | (0.006) |
| | | | | 132 ^{sc} | | わら | 3.69 | 0.293 |
| 小麦 (秋播き) 2012年 (フランス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 124 ^{sc} | 49 | 玄麦 | 0.038 | <0.003 |
| | | | | 134 ^{sc} | | わら | 6.16 | 0.158 |
| | | | | 136 ^{sc} | 35 | 玄麦 | 0.018 | <0.003 |
| | | | | 134 ^{sc} | | わら | 1.34 | 0.045 |
| 小麦 (秋播き) 2012年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 133 ^{sc} | 50 | 玄麦 | 0.290 | (0.004) |
| | | | | 134 ^{sc} | | わら | 13.4 | 0.305 |
| | | | | 131 ^{sc} | 40 | 玄麦 | 0.361 | (0.005) |
| | | | | 132 ^{sc} | | わら | 16.8 | 0.241 |

| 作物名 (栽培形態) 実施年度 (国名) | 試験 ほ場数 | 使用 方法 | 使用 回数 (回) | 使用量 (g ai/ha) | PHI (日) | 分析 部位 | 残留値 (mg/kg) | |
|--------------------------------|-----------|----------|-----------------|-------------------|------------|----------|----------------|---------|
| | | | | | | | フェンピコ キサミド | 代謝物 C |
| 小麦 (秋播き) 2012年 (イタリア) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 136 ^{sc} | 54 | 玄麦 | 0.013 | <0.003 |
| | | | | 134 ^{sc} | | わら | 3.87 | 0.080 |
| | | | | 141 ^{sc} | 47 | 玄麦 | 0.021 | <0.003 |
| | | | | 133 ^{sc} | | わら | 5.33 | 0.124 |
| 小麦 (春播き) 2012年 (イタリア) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 140 ^{sc} | 43 | 玄麦 | 0.029 | <0.003 |
| | | | | 140 ^{sc} | | わら | 9.16 | 0.116 |
| | | | | 137 ^{sc} | 34 | 玄麦 | 0.042 | <0.003 |
| | | | | 142 ^{sc} | | わら | 11.1 | 0.169 |
| 小麦 (春播き) 2012年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 135 ^{sc} | 44 | 玄麦 | 0.098 | (0.004) |
| | | | | 131 ^{sc} | | わら | 9.90 | 0.304 |
| | | | | 128 ^{sc} | 36 | 玄麦 | 0.083 | <0.003 |
| | | | | 129 ^{sc} | | わら | 12.0 | 0.359 |
| 小麦 (冬播き) 2012年 (フランス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 136 ^{sc} | 45 | 玄麦 | 0.014 | <0.003 |
| | | | | 128 ^{sc} | | わら | 3.92 | 0.366 |
| | | | | 132 ^{sc} | 28 | 玄麦 | 0.047 | <0.003 |
| | | | | 136 ^{sc} | | わら | 4.05 | 0.488 |
| 小麦 (秋播き) 2014年 (フランス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 129 ^{sc} | 50 | 玄麦 | 0.017 | <0.003 |
| | | | | 131 ^{sc} | | わら | 4.95 | 0.129 |
| 小麦 (春播き) 2014年 (イギリス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 124 ^{sc} | 35 | 玄麦 | 0.033 | <0.003 |
| | | | | 122 ^{sc} | | わら | 7.06 | 0.282 |
| 小麦 (秋播き) 2014年 (イギリス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 129 ^{sc} | 45 | 玄麦 | 0.032 | <0.003 |
| | | | | 132 ^{sc} | | わら | 6.13 | 0.183 |
| 小麦 (春播き) 2014年 (ドイツ) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 130 ^{sc} | 42 | 玄麦 | 0.051 | <0.003 |
| | | | | 143 ^{sc} | | わら | 13.8 | 0.530 |
| 小麦 (秋播き) 2014年 (イタリア) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 133 ^{sc} | 55 | 玄麦 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | 126 ^{sc} | | わら | 5.32 | 0.078 |
| 小麦 (春播き) 2014年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 128 ^{sc} | 60 | 玄麦 | 0.024 | <0.003 |
| | | | | 134 ^{sc} | | わら | 8.06 | 0.119 |
| 小麦 (秋播き) 2014年 (フランス) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 122 ^{sc} | 36 | 玄麦 | 0.092 | <0.003 |
| | | | | 138 ^{sc} | | わら | 11.7 | 0.196 |
| 小麦 (春播き) 2014年 (スペイン) | 1 | 茎葉 散布 | 2 | 133 ^{sc} | 41 | 玄麦 | 0.052 | <0.003 |
| | | | | 133 ^{sc} | | わら | 11.2 | 0.253 |

| 作物名 (栽培形態) 実施年度 (国名) | 試験 ほ場数 | 使用 方法 | 使用 回数 (回) | 使用量 (g ai/ha) | PHI (日) | 分析 部位 | 残留値 (mg/kg) | |
|---------------------------------|-----------|----------|-----------------|--|------------|----------|--|------------------|
| | | | | | | | フェンピコ キサミド | 代謝物 C |
| バナナ (有袋) 2014年 (エクアドル) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 50.6 ^{sc} 50.7 ^{sc} 50.7 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 <0.003 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | <0.003 | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (エクアドル) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 50.6 ^{sc} 50.7 ^{sc} 50.7 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.012 0.015 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | (0.003) | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2014年 (エクアドル) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 50.6 ^{sc} 50.7 ^{sc} 50.7 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 <0.003 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | <0.003 | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (エクアドル) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 50.6 ^{sc} 50.7 ^{sc} 50.7 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 (0.005) | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | <0.003 | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2014年 (エクアドル) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 50.6 ^{sc} 50.7 ^{sc} 50.7 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 <0.003 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | <0.003 | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (エクアドル) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 50.6 ^{sc} 50.7 ^{sc} 50.7 ^{sc} | 0 | 全果 | (0.004)/ <0.003 ^a <0.003/ (0.006) ^a | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.032 | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2014年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 50.6 ^{sc} 50.7 ^{sc} 50.7 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 <0.003 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | <0.003 | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 50.6 ^{sc} 50.7 ^{sc} 50.7 ^{sc} | 0 | 全果 | (0.004)/ <0.003 ^a <0.003/ (0.006) ^a | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.032 | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2014年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 46.0 ^{sc} 50.1 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.035/ 0.019 ^a 0.023/ 0.030 ^a | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.029/ 0.022 ^a | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 46.0 ^{sc} 50.1 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.048 0.043 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | (0.004) | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.232 | (0.007) |
| バナナ (有袋) 2015年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.9 ^{sc} 49.9 ^{sc} 49.9 ^{sc} | 0 | 全果 | (0.003) <0.003 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | (0.004) | <0.003 |

| 作物名 (栽培形態) 実施年度 (国名) | 試験 ほ場数 | 使用 方法 | 使用 回数 (回) | 使用量 (g ai/ha) | PHI (日) | 分析 部位 | 残留値 (mg/kg) | |
|----------------------------------|-----------|----------|-----------------|--|------------|----------|--------------------|--------------------|
| | | | | | | | フェンピコ キサミド | 代謝物 C |
| バナナ (無袋) 2015年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.9 ^{sc} 49.9 ^{sc} 49.9 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.046 0.030 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.021 | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2015年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.9 ^{sc} 49.9 ^{sc} 49.9 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 <0.003 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | <0.003 | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2015年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.9 ^{sc} 49.9 ^{sc} 49.9 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.038 0.030 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.023 | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2015年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.9 ^{sc} 50.1 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 <0.003 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | <0.003 | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2015年 (グアテマラ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.9 ^{sc} 50.1 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.025 0.043 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.067 | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2014年 (ホンジュラス) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.9 ^{sc} 50.0 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 <0.003 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | <0.003 | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (ホンジュラス) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.9 ^{sc} 50.0 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.012 0.011 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.020 | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2014年 (コスタリカ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 51.1 ^{sc} 49.0 ^{sc} 50.4 ^{sc} | 0 | 全果 | (0.004) (0.004) | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | (0.003) | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (コスタリカ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 51.1 ^{sc} 49.0 ^{sc} 50.4 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.017 0.014 | (0.004) (0.005) |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.032 | <0.003 |
| バナナ (有袋) 2014年 (コスタリカ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.8 ^{sc} 50.1 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | <0.003 (0.004) | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | (0.008) | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (コスタリカ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.8 ^{sc} 50.1 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | 0.048 0.083 | (0.004) (0.005) |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.139 | (0.008) |
| バナナ (有袋) 2014年 (コスタリカ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.6 ^{sc} 50.2 ^{sc} 50.1 ^{sc} | 0 | 全果 | (0.008) (0.005) | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.014 | <0.003 |

| 作物名 (栽培形態) 実施年度 (国名) | 試験 ほ場数 | 使用 方法 | 使用 回数 (回) | 使用量 (g ai/ha) | PHI (日) | 分析 部位 | 残留値 (mg/kg) | |
|---------------------------------|-----------|----------|-----------------|--|------------|----------|---|-------------------|
| | | | | | | | フェンピコ キサミド | 代謝物 C |
| バナナ (無袋) 2014年 (コスタリカ) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.6 ^{SC} 50.2 ^{SC} 50.1 ^{SC} | 0 | 全果 | 0.052 0.064 | <0.003 (0.003) |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.075 | (0.004) |
| バナナ (有袋) 2014年 (コロンビア) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.8 ^{SC} 49.9 ^{SC} 50.2 ^{SC} | 0 | 全果 | <0.003/ <0.003 ^a 0.022/ <0.003 ^a | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | (0.003) | <0.003 |
| バナナ (無袋) 2014年 (コロンビア) | 1 | 茎葉 散布 | 3 | 49.8 ^{SC} 49.9 ^{SC} 50.2 ^{SC} | 0 | 全果 | 0.025 0.020 | <0.003 <0.003 |
| | | | | | | 果肉 | <0.003 | <0.003 |
| | | | | | | 果皮 | 0.057 | <0.003 |

注) SC：フロアブル剤

a：予備又は反復試料の分析値

- ・データが検出限界未満の場合には検出限界値に<を付して記載した。
- ・定量限界（0.01 mg/kg）未満は括弧内に数値を記載した。

<別紙 4 : 畜産物残留試験成績 (泌乳牛) >

乳汁、脱脂乳及びクリーム中残留値

| 試料 | 投与群 (mg/kg 飼料) | 試料 採取日 ^a (日) | 残留値(μg/g) | | |
|----|-------------------|-------------------------------|---------------|------------|--------------------------------|
| | | | フェンピコ キサミド | C | N |
| 乳汁 | 4.3 | 2 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 6 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 8 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 10 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 14 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 16 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 20 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 22 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 26 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | 12.9 | 2 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 6 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 8 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 10 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 14 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 16 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 20 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 22 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 26 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 29 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | 64.5 | 2 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 6 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 8 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 10 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 14 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 16 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 20 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 22 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 26 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[16] |
| | | 28 | <0.003[16] | <0.003[16] | <0.003[14]、 (0.003)、(0.004) |
| | | 29 | <0.003[12] | <0.003[12] | <0.003[12] |
| | | 30 | <0.003[12] | <0.003[12] | <0.003[12] |
| | | 31 | <0.003[12] | <0.003[12] | <0.003[12] |
| | | 33 | <0.003[9] | <0.003[9] | <0.003[9] |
| | | 35 | <0.003[9] | <0.003[9] | <0.003[9] |
| | | 37 | <0.003[6] | <0.003[6] | <0.003[6] |
| 40 | <0.003[6] | <0.003[6] | <0.003[6] | | |
| 42 | <0.003[6] | <0.003[6] | <0.003[6] | | |
| 45 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] | | |
| 48 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] | | |
| 49 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] | | |

| | | | | | |
|------|------|----|-----------|------------------------------------|-----------|
| 脱脂乳 | 4.3 | 22 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 26 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | 12.9 | 22 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 26 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | 64.5 | 22 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 26 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| クリーム | 4.3 | 22 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 26 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | 12.9 | 22 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 26 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | 64.5 | 22 | <0.003[4] | <0.003、(0.004)、 (0.005)、(0.008) | <0.003[4] |
| | | 26 | <0.003[4] | <0.003、(0.003)、 (0.006) [2] | <0.003[4] |

[] : 動物数

a : 投与開始からの日数

- ・ 対照群の値は全て検出限界 (0.003 µg/g) 未満
- ・ 検出限界 (0.003 µg/g) 以上、定量限界 (0.01 µg/g) 未満は括弧内に数値を記載した。

組織中残留値

| 試料 | 投与群 (mg/kg 飼料) | 試料 採取 日 ^a (日) | 残留値(µg/g) | | |
|----|----------------------|-----------------------------------|---------------|-----------|------------------------------------|
| | | | フェンピコ キサミド | C | N |
| 肝臓 | 4.3 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003、(0.003)、 (0.006)、(0.007) |
| | 12.9 | 29 | <0.003[4] | <0.003[4] | 0.010、0.011、 0.012[2] |
| | 64.5 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | 0.037、0.039、 0.046、0.066 |
| | | 31 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | 35 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | 42 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | 49 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| 腎臓 | 4.3 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | (0.005)、(0.007) [2]、(0.009) |
| | 12.9 | 29 | <0.003[4] | <0.003[4] | (0.008)、(0.009)、 0.010[2] |
| | 64.5 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | 0.031、0.061、 0.069、0.082 |
| | | 31 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | 35 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | 42 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | 49 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| 筋肉 | 4.3 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | 12.9 | 29 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | 64.5 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[3]、(0.003) |
| | | 31 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |

| | | | | | | |
|----|-----|------|-----------|-----------|------------------------------------|----------------------------------|
| | | 35 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] | |
| | | 42 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] | |
| | | 49 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] | |
| 脂肪 | 皮下 | 4.3 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 12.9 | 29 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 64.5 | 28 | <0.003[4] | <0.003[3]、(0.004) | <0.003、(0.004)、 0.011、0.016 |
| | | | 31 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | | 35 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | | 42 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | | 49 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | 腸間膜 | 4.3 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 12.9 | 29 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[3]、(0.004) |
| | | 64.5 | 28 | <0.003[4] | <0.003、(0.003)、 (0.007)、(0.008) | <0.003、(0.009)、 (0.010)、0.011 |
| | | | 31 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | | 35 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | | 42 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | 49 | | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] | |
| | 腎周囲 | 4.3 | 28 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[4] |
| | | 12.9 | 29 | <0.003[4] | <0.003[4] | <0.003[3]、(0.004) |
| | | 64.5 | 28 | <0.003[4] | <0.003[2]、(0.004)、 (0.009) | <0.003、0.010、 0.015、0.019 |
| | | | 31 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | | 35 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | | 42 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |
| | | | 49 | <0.003[3] | <0.003[3] | <0.003[3] |

[] : 動物数

a : 投与開始からの日数

- ・対照群の値は全て検出限界 (0.003 µg/g) 未満。
- ・検出限界 (0.003 µg/g) 以上、定量限界 (0.01 µg/g) 未満は括弧内に数値を記載した。

<参照>

1. 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 0621 第 8 号）
2. 農薬ドシエ フェンピコキサミド（殺菌剤）：Meiji Seika ファルマ株式会社、2018 年、一部公表
3. XDE-777: Pharmacokinetics and metabolism in F344/DuCrI rats (GLP 対応)：The Dow Chemical Company (米国)、2013 年、未公表
4. XDE-777: Tissue distribution in F344/DuCrI rats (GLP 対応)：The Dow Chemical Company (米国)、2012 年、未公表
5. Elimination of radioactivity in bile, urine, and feces following oral administration of ¹⁴C-labeled XDE-777 to rats (GLP 対応)：Covance Laboratories Inc. (米国)、2013 年、未公表
6. XDE-777: Probe study to determine absorption, metabolism and elimination in F344/NTac rats, CrI:CD1(ICR) mice and New Zealand White rabbits (GLP 対応)：The Dow Chemical Company (米国)、2012 年、未公表
7. A probe study to investigate the metabolism and excretion of ¹⁴C-labeled XDE-777 in beagle dogs following a single oral (gavage) administration (GLP 対応)：WIL Research (米国)、2012 年、未公表
8. A nature of the residue study in the ruminant with ¹⁴C-XR-777 (GLP 対応)：Dow AgroSciences LLC、Southwest Bio-Labs,Inc. (米国)、2013 年、未公表
9. A nature of the residue study in the laying hen with ¹⁴C-XR-777 (GLP 対応)：Dow AgroSciences LLC、Southwest Bio-Labs,Inc. (米国)、2013 年、未公表
10. A nature of the residue study with ¹⁴C-XR-777 applied to wheat (GLP 対応)：Dow AgroSciences LLC (米国)、2013 年、未公表
11. A nature of the residue study with ¹⁴C-XDE-777 applied to tomato (GLP 対応)：Symbiotic Research, LLC (米国)、2013 年、未公表
12. A nature of the residue study with ¹⁴C-XDE-777 applied to cabbage (GLP 対応)：Symbiotic Research, LLC (米国)、2013 年、未公表
13. Determination of residues of XDE-777 after two applications of GF-2807 in winter wheat and spring wheat at 6 sites in Northern Europe and 6 sites in Southern Europe, 2011 (GLP 対応)：Eurofins Agroscience Services Ltd (英国)、2013 年、未公表
14. Determination of residues of XDE-777 after two applications of GF-2925 in winter wheat, spring wheat and durum wheat at 6 sites in Northern Europe and 6 sites in Southern Europe in 2012 (GLP 対応)：Eurofins Agroscience Services Ltd (英国)、2013 年、未公表
15. Determination of residues of XDE-777 after two applications of GF-2925 in winter wheat and spring wheat at 4 sites in Northern Europe and 4 sites in

- Southern Europe in 2014 (GLP 対応) : Eurofins Agrosience Services Ltd (英国)、2015 年、未公表
16. Magnitude of the residue of XDE-777, and its metabolite X642188, in/on banana raw agricultural commodities following three foliar broadcast applications of GF-2925(2014) (GLP 対応) : The Carringers, Inc. (米国)、2015 年、未公表
 17. XDE-777 livestock feeding study: Magnitude of residue in milk, muscle, liver, kidney and fat of lactating dairy cattle (GLP 対応) : CEM Analytical Services Ltd(CEMAS) (英国)、2013 年、未公表
 18. XR-777: Acute oral toxicity up and down procedure in rats (GLP 対応) : Eurofins PSL (米国)、2011 年、未公表
 19. XR-777: Acute dermal toxicity study in rats (GLP 対応) : Eurofins PSL (米国)、2011 年、未公表
 20. XR-777: Acute dust aerosol inhalation toxicity study in F344/DuCrI rats (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2012 年、未公表
 21. Acute oral toxicity study of X642188 in rats (GLP 対応) : JAI Research Foundation (インド)、2013 年、未公表
 22. XR-777: Primary skin irritation study in rabbits (GLP 対応) : Eurofins PSL (米国)、2011 年、未公表
 23. XR-777: Primary eye irritation study in rabbits (GLP 対応) : Eurofins PSL (米国)、2011 年、未公表
 24. XR-777: Local lymph node assay in CBA/J mice (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2012 年、未公表
 25. XR-777: 28-Day dietary toxicity study in F344/DuCrI rats (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2012 年、未公表
 26. XR-777: 90-Day dietary toxicity study in F344/DuCrI rats (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2012 年、未公表
 27. XR-777: 28-Day dietary toxicity study in CrI: CD1(ICR) mice (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2012 年、未公表
 28. XR-777: 90-Day dietary toxicity study with a 28-day recovery in CrI: CD1(ICR) mice (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2014 年、未公表
 29. XDE-777: A 28-day dietary toxicity study in beagle dogs (GLP 対応) : MPI Research Inc. (米国)、2013 年、未公表
 30. XDE-777: A 90-day dietary toxicity study in beagle dogs (GLP 対応) : MPI Research Inc. (米国)、2013 年、未公表
 31. XDE-777: A one-year dietary toxicity study in beagle dogs (GLP 対応) : MPI Research Inc. (米国)、2014 年、未公表

32. XR-777: Two-year dietary chronic toxicity/oncogenicity study in F344/DuCrI rats (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2014年、未公表
33. XDE-777: 18-Month dietary oncogenicity study in CrI: CD1(ICR) mice (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2013年、未公表
34. XDE-777: Two generation dietary reproduction toxicity study in CrI: CD(SD) rats (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2013年、未公表
35. XDE-777: Dietary developmental toxicity study in CrI: CD(SD) rats (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2012年、未公表
36. XDE-777: Dietary developmental toxicity study in New Zealand white rabbits (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2013年、未公表
37. *Salmonella-Escherichia coli*/Mammalian-microsome reverse mutation assay preincubation method with a confirmatory assay with XR-777 (GLP 対応) : BioReliance (米国)、2010年、未公表
38. Evaluation of XR-777 in the Chinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase(CHO/HGPRT) forward mutation assay (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2011年、未公表
39. Evaluation of XR-777 in an *in vitro* chromosomal aberration assay utilizing rat lymphocytes (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2011年、未公表
40. Evaluation of XR-777 in the mouse peripheral blood micronucleus test (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2011年、未公表
41. XDE-777 : *In vivo* unscheduled DNA synthesis(UDS) test in mouse liver cells (GLP 対応) : BioReliance (米国)、2014年、未公表
42. Bacterial reverse mutation test of X642188 using *Salmonella typhimurium* (GLP 対応) : JAI Research Foundation (インド)、2012年、未公表
43. XDE-777: *In vitro* comparative metabolism study (GLP 対応) : The Dow Chemical Company (米国)、2014年、未公表
44. XDE-777: Cytotoxicity assay *in vitro* with BALB/c 3T3 cells: Neutral red(NR) test during simultaneous irradiation with artificial sunlight (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH(Harlan CCR) (ドイツ)、2015年、未公表
45. 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について:Meiji Seika ファルマ株式会社、2018年、未公表
46. EPA① : "Fenpicoxamid; Pesticide Tolerances", Federal Register Vol. 82, No. 198, p47996-48000、2017年
47. EPA ② : Fenpicoxamid(XDE-777) Human Health Risk Assessment to Establish Tolerances for Bananas, Wheat and Rye Commodities Without

U.S.Registration、2017年

48. EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenpicoxamid(XDE-777) 、2017年
49. HC : Evaluation Report for Category A, Subcategory 1.3 Application, Fenpicoxamid、2015年
50. JMPR : "Fenpicoxamid", Pesticide residues in food-2018 evaluations. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p99-113 (2018)