

(案)

農薬評価書

フロリルピコキサミド

令和8年（2026年）5月

食品安全委員会農薬第四専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 物理的・化学的性状.....	8
8. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 土壌中動態試験.....	9
(1) 好氣的土壌中動態試験.....	9
(2) 好氣的土壌中動態試験（分解物[2]）.....	9
(3) 嫌氣的土壌中動態試験.....	10
(4) 土壌表面光分解試験.....	10
(5) 土壌吸脱着試験.....	11
(6) 土壌吸着試験（分解物[1]）.....	11
(7) 土壌吸着試験（分解物[2]）.....	11
2. 水中動態試験.....	12
(1) 加水分解試験.....	12
(2) 加水分解試験（分解物[1]）.....	12
(3) 水中光分解試験.....	12
3. 土壌残留試験.....	13
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	13
(1) 植物代謝試験.....	13
(2) 作物残留試験.....	19
(3) 家畜代謝試験.....	20
(4) 畜産物残留試験.....	28
5. 動物体内動態試験.....	28
(1) ラット.....	28

(2) ラット、マウス及びウサギ<参考資料>	37
(3) 肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 比較代謝試験 (ヒト、ラット、マウス、イヌ及びウサギ)	42
6. 急性毒性試験等.....	43
(1) 急性毒性試験 (経口投与)	43
7. 亜急性毒性試験.....	43
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①.....	43
(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②.....	45
(3) 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性/免疫毒性併合試験 (ラット)	46
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	50
(5) 7 又は 14 日間亜急性毒性試験 (ラット及びマウス) <参考資料>.....	52
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	53
(7) 2～5 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>.....	54
(8) 21 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	54
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	55
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	55
(2) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	59
9. 生殖発生毒性試験.....	66
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	66
(2) 生殖発生毒性スクリーニング試験 (ラット) <参考資料>.....	71
(3) 発生毒性試験 (ラット)	71
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	73
10. 遺伝毒性試験.....	76
11. 経皮投与、吸入ばく露等試験.....	76
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	76
(2) 皮膚感作性試験	77
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物/原体混在物)	78
1. 急性毒性試験等.....	78
(1) 急性毒性試験 (経口投与、代謝物[13])	78
2. 遺伝毒性試験 (代謝物[6])	78
3. その他の試験.....	78
(1) 定量的構造活性相関 (QSAR) による毒性評価 (原体混在物)	78
(2) 公表資料による毒性評価 (原体混在物)	79
IV. 食品健康影響評価.....	80

・別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	86
・別紙 2 : 検査値等略称.....	88
・別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内)	90
・別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)	94
・別紙 5 : 畜産物残留試験成績－泌乳牛.....	97
・別紙 6 : 畜産物残留試験成績－産卵鶏.....	99
・参照.....	100

<審議の経緯>

- 2025年 5月 1日 農林水産省から消費者庁へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：てんさい、ミニトマト等）
- 2025年 10月 9日 インポートトレランス設定の要請（大麦）
- 2025年 10月 22日 内閣総理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（消食基第624号）、関係書類の接受（参照1～79）
- 2025年 10月 28日 第1001回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 10月 31日 追加資料受理（参照84、85）
- 2025年 11月 7日 追加資料受理（参照86）
- 2025年 12月 1日 第45回農薬第四専門調査会
- 2026年 1月 21日 追加資料受理（参照87）
- 2026年 2月 16日 第46回農薬第四専門調査会
- 2026年 5月 19日 第1025回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2026年1月6日まで)

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
頭金正博（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

(2026年1月7日から)

祖父江友孝（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
頭金正博（委員長代理 第二順位）
春日文子（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

<食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿>

(2024年4月1日から)

佐藤 洋（座長） 駒田致和
石井雄二（座長代理） 高木篤也
楠原洋之 永田 清
小林健一* 藤井咲子

藤島沙織
本多一郎
安井 学

*：2025年10月1日から

<第45回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

小野 敦（岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授）
杉原数美（広島国際大学薬学部客員教授）
中山真義（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究推進部研究推進室主任研究員）

<第46回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

小野 敦（岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授）
杉原数美（広島国際大学薬学部客員教授）
中山真義（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究

推進部研究推進室主任研究員)

要 約

ピコリナミド系殺菌剤である「フロリルピコキサミド」(No.1961312-55-9)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、植物代謝(小麦、トマト等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性/亜急性神経毒性/免疫毒性併合(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、フロリルピコキサミド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、消化管(水様便又は軟便)及び血液(貧血)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、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をフロリルピコキサミド及び代謝物[1]と設定した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 9.58 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 0.095 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

フロリル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)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フロリルピコキサミド

英名：florylpicoxamid (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(1*S*)-2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル *N*-[(3-アセトキシ-4-メトキシ-2-ピリジル)カルボニル]-L-アラニネート

英名：(1*S*)-2,2-bis(4-fluorophenyl)-1-methylethyl *N*-[(3-acetoxy-4-methoxy-2-pyridyl)carbonyl]-L-alaninate

CAS (No. 1961312-55-9)

和名：(1*S*)-2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル *N*-[[3-アセチルオキシ-4-メトキシ-2-ピリジニル]カルボニル]-L-アラニネート

英名：(1*S*)-2,2-bis(4-fluorophenyl)-1-methylethyl *N*-[[3-(acetyloxy)-4-methoxy-2-pyridinyl]carbonyl]-L-alaninate

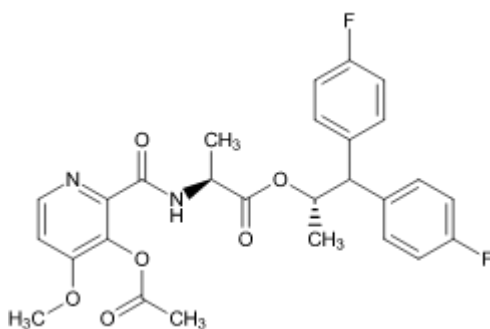
4. 分子式

C₂₇H₂₆F₂N₂O₆

5. 分子量

512.51

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 91.0～95.5℃
沸点	: 約 150℃で分解するため測定不能
密度	: 1.28 g/cm ³ (20.0℃)
蒸気圧	: 3.5×10 ⁻⁸ mmHg (20℃) 6.8×10 ⁻⁸ mmHg (25℃)
外観(色調及び形状)、臭気	: 類白色～淡褐色粉末、無臭～酵母臭
水溶解度	: 3.0～4.0 mg/L (20℃)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 4.2～4.3
解離定数	: pH 4～10 で解離せず

8. 開発の経緯

フロリルピコキサミドは、コルテバ・アグリサイエンス社が開発したピコリナミド系の殺菌剤で、シトクロム *b* タンパク質の Qi サイトに作用する。植物又は糸状菌の体内で脱アセチル体に代謝分解され、その分解物が特に高い殺菌活性を持つことが明らかになっている。海外においては、小麦、大麦、なたね、バナナ等に対して開発が進められている。米国及び欧州では 2020 年に農薬登録申請がなされており、オーストラリアでは 2022 年に、カナダでは 2023 年に農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：てんさい、ミニトマト等）及びインポートトレランス設定（大麦）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4 及び 5] は、表 1 に示す標識体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）からフロリルピコキサミドの濃度（mg/kg 又は µg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[phe- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド	フロリルピコキサミドのフェニル環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド	フロリル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
[phe- ¹⁴ C]代謝物[1]	代謝物[1]のフェニル環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[pyr- ¹⁴ C]代謝物[1]	代謝物[1]のピリジン環の 2 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[phe- ¹⁴ C]代謝物[2]	代謝物[2]のフェニル環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]代謝物[6]	代謝物[6]のフェニル環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの

1. 土壤中動態試験

(1) 好氣的土壤中動態試験

[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、3）

表 2 好氣的土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期	
			フロリルピコキサミド	分解物[1]
3 mg/kg 乾土(750 g ai/ha 相当)、土壌水分量 pF 2、13 日間プレインキュベート後、20 ±2°C、暗所、120 日間インキュベート	砂質埴土 (米国)	[1]、 ¹⁴ CO ₂	0.57 日	2,010 日
	軽埴土 (英国)	[1]、 ¹⁴ CO ₂	0.331 日	545 日
	埴壤土 (ドイツ)	[1]、 ¹⁴ CO ₂	0.5 日	625 日
	砂壤土 (英国)	[1]、 ¹⁴ CO ₂	0.206 日	142 日
	滅菌砂壤土 (英国)	[1]、[2]、 ¹⁴ CO ₂	—	—

—：算出されず

(2) 好氣的土壤中動態試験（分解物[2]）

非標識の分解物[2]を用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 2、4)

表 3 好氣的土壤中動態試験（分解物[2]）の概要及び結果

試験条件	土壌	推定半減期
1.05 mg/kg 乾土(263 g ai/ha の 35%相当)、土壌水分量 pF 2、20 ±2℃、暗所、42 日間インキュベート	シルト質壤土(ドイツ)	2.63 日
	埴土(英国)	4.29 日
	砂質埴壤土(米国)	7.17 日
	砂壤土(英国)	4.49 日

(3) 嫌氣的土壤中動態試験

[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを用いて、嫌氣的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 2、5)

表 4 嫌氣的土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期	
			フロリルピコキサミド	分解物[1]
3.0 mg/kg 乾土 ^a (750 g ai/ha 相当)、19.8±1.1℃、好氣的条件下で 6 時間プレインキュベート後、暗所、嫌氣的条件下 ^b で 120 日間インキュベート	砂質埴壤土(米国)	[1]、[2]、[8]、[9]、 ¹⁴ CO ₂	0.558 日	84.8 日
	埴壤土(英国)	[1]、[2]、[8]、[9]、 ¹⁴ CO ₂	0.397 日	301 日
	シルト質壤土(ドイツ)	[1]、[2]、[8]、[9]、 ¹⁴ CO ₂	1.56 日	288 日
	砂質埴壤土(英国)	[1]、[2]、[8]、[9]、 ¹⁴ CO ₂	0.761 日	457 日

^a: 実測値は約 3.2 mg/kg 乾土

^b: 土壌を窒素置換した超純水で浸した。

(4) 土壌表面光分解試験

[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを用いて、土壌表面光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 2、6)

表 5 土壤表面光分解試験の概要及び結果

試験条件	土壤		認められた分解物		推定半減期	
					フロリルピコキサミド	分解物[1]
750 g ai/ha、20±1°C、キセノンランプ(光強度 50 W/m ²)、最長 15 日間照射	埴壤土(英国)	乾燥	光照射区	[1]、[2]、 ¹⁴ CO ₂	9.82 日	22.6 日
			暗所対照区	[1]	11.0 日	15.5 日
		湿潤	光照射区	[1]、[2]、 ¹⁴ CO ₂	0.651 日	62.9 日
			暗所対照区	[1]、[2]、 ¹⁴ CO ₂	0.472 日	762 日

(5) 土壤吸脱着試験

[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミドを用いて、土壤吸脱着試験が実施された。試験の概要及び結果については表 6 に示されている。(参照 2、7)

表 6 土壤吸脱着試験の概要及び結果

供試土壤	K ^{ads}	K ^{ads} _{oc}	K ^{des}	K ^{des} _{oc}
壤土(ドイツ)、シルト質壤土(日本、英国、ドイツ)、壤質砂土(英国、ドイツ)、砂質埴壤土(米国)、埴壤土(英国)	12.9~43.0	607~3,140	21.7~88.4	1,320~8,390

K^{ads} : Freundlich の吸着係数
 K^{ads}_{oc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数
 K^{des} : Freundlich の脱着係数
 K^{des}_{oc} : 有機炭素含有率により補正した脱着係数

(6) 土壤吸着試験 (分解物[1])

[pyr-¹⁴C]分解物[1]を用いて、土壤吸着試験が実施された。試験の概要及び結果については表 7 に示されている。(参照 2、8)

表 7 土壤吸着試験 (分解物[1]) の概要及び結果

供試土壤	K ^{ads}	K ^{ads} _{oc}
壤土(ドイツ)、シルト質壤土(日本、英国、ドイツ)、壤質砂土(英国、ドイツ)、砂質埴壤土(米国)、埴壤土(英国)	23.2~142	1,450~26,400

K^{ads} : Freundlich の吸着係数
 K^{ads}_{oc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

(7) 土壤吸着試験 (分解物[2])

[phe-¹⁴C]分解物[2]を用いて、土壤吸着試験が実施された。試験の概要及び結果については表 8 に示されている。(参照 2、9)

表 8 土壌吸着試験（分解物[2]）の概要及び結果

供試土壌	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$
埴壤土(ドイツ)、砂壤土(ドイツ)、埴土(英国)、砂質埴壤土(米国)、砂壤土(英国)	4.35~16.4	167~528

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 9 に示されている。（参照 2、10）

表 9 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期
1 mg/L、暗所、最長 30 日間インキュベート	pH 4 (滅菌クエン酸緩衝液)	10℃	[1]	54.6 日
		25℃	[1]	12.7 日
		35℃	[1]	5.59 日
	pH 7 (滅菌リン酸緩衝液)	10℃	[1]	94.1 日
		25℃	[1]、[2]	16.7 日
		35℃	[1]、[2]、[8]	5.64 日
	pH 9 (滅菌ホウ酸緩衝液)	10℃	[1]、[2]、[8]	2.44 日
		25℃	[1]、[2]、[8]、[9]	8 時間
		35℃	[1]、[2]、[8]、[9]	2.84 時間

(2) 加水分解試験（分解物[1]）

[phe-¹⁴C]分解物[1]又は[pyr-¹⁴C]分解物[1]を用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 10 に示されている。（参照 2、11）

表 10 加水分解試験（分解物[1]）の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期
0.7 mg/L、暗所、最長 30 日間インキュベート	pH 9 (滅菌ホウ酸緩衝液)	10℃	[2]、[8]	127 日
		25℃	[2]、[8]	26.9 日
		35℃	[2]、[8]	8.5 日

(3) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 11 に示されている。(参照 2、12)

表 11 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物		推定半減期 ^a
		光照射区	[1]、[2]、 [10]、[11]	
1.5 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度 303 W/m ² nm)、最長 14 日間照射	滅菌リン酸緩衝液(pH 7)	光照射区	[1]、[2]、 [10]、[11]	0.116 日 (0.32 日)
		暗所対照区	[1]	12.8 日

^a: ()内は、東京(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

フロリルピコキサミド、分解物[1]及び[2]を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 12 に示されている。(参照 2、13)

表 12 土壌残留試験の概要及び結果

試験	処理量	土壌	推定半減期	
			フロリルピコキサミド	フロリルピコキサミド+ 分解物[1]+[2] ^b
ほ場試験 (畑地)	60 g ai/ha (1 回) ^a	火山灰土・壤土 (茨城)	1.6 日	15.3 日
		沖積土・壤土 (高知)	2.9 日	12.1 日

^a: 10%水和剤を使用

^b: 各物質の含量(フロリルピコキサミド換算値)より半減期を求めた。

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① 小麦

屋外のプラスチック製コンテナにて栽培した小麦(品種: SY 314)に、乳剤として調製した[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを 50 g ai/ha の用量で 2 回(BBCH32 及び 69)葉面散布処理を行い、1 回処理後 14 日に未成熟茎葉、2 回処理後 13 日に乾草、2 回処理後 48 日にわら(もみ殻を含む。)及び玄麦を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 13 及び 14 に示されている。

残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 0.550~0.648 mg/kg、乾草で 2.63~2.90 mg/kg、わらで 2.23~2.54 mg/kg、玄麦で 0.001~0.134 mg/kg であり、可食部で低かった。

いずれの試料においても、未変化のフロリルピコキサミドは 6.43%TRR 以下

であった。未成熟茎葉、乾草及びわらにおける主要な代謝物は、[1] (5.77%TRR～14.7%TRR)、[4] (4.79%TRR～24.1%TRR) 及び[6] (4.44%TRR～11.6%TRR) であった。そのほかに代謝物[2]、[5]、[7]、[8]、[9]、[13]、[14]、[15]及び[16]が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。玄麦では[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミド処理において、オキサミン酸 (3.36%TRR) 及び極性ピリジン代謝物 (13.0%TRR) のみが検出された。また、いずれの試料においても放射性炭素が植物体構成成分として取り込まれること (0.88%TRR～31.8%TRR) が示された。(参照 2、14)

表 13 各試料中の残留放射能分布及び代謝物
([phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド処理)

画分及び代謝物	未成熟茎葉 (1回処理後 14日)		乾草 (2回処理後 13日)		わら (2回処理後 48日)		玄麦 (2回処理後 48日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.648	100	2.90	100	2.23	100	0.001
総抽出量	91.0	0.590	82.5	2.39	81.8	1.82	ND	
UHPLC分析抽出画分	87.9	0.569	66.5	1.93	68.9	1.54	分析されず ^d	
フロリルピコキサミド	6.08	0.039	1.44	0.042	2.32	0.052		
代謝物[1]	13.4	0.087	13.2	0.383	6.03	0.134		
代謝物[2]	ND	ND	1.26	0.037	2.55	0.057		
代謝物[4] ^a	24.1	0.156	4.79	0.139	9.39	0.209		
代謝物[5]	6.81	0.044	7.38	0.214	9.23	0.206		
代謝物[6]	4.44	0.029	8.77	0.254	9.81	0.219		
代謝物[7]	ND	ND	0.50	0.015	ND	ND		
代謝物[13]	3.96	0.026	2.61	0.076	3.39	0.075		
代謝物[14]	3.33	0.022	1.97	0.057	1.53	0.034		
代謝物[15]	ND	ND	2.23	0.065	0.83	0.019		
代謝物[16]	3.29	0.021	0.56	0.016	ND	ND		
未同定物質 ^b	22.4	0.145	21.8	0.631	23.8	0.533		
植物体構成成分 ^c への取込み	0.88	0.006	11.8	0.342	13.7	0.305		
抽出残渣	2.86	0.019	1.29	0.037	1.67	0.038		

ND：未検出

a：代謝物[2]のグルコース-マロニル抱合体

b：複数成分。ただし、10%TRR を超える単一成分を含まない。

c：セルロース、でんぷん等

d：残留放射能濃度が低いため分析は行われなかった。

表 14 各試料中の残留放射能分布及び代謝物
 ([¹⁴C]フロリルピコキサミド処理)

画分及び代謝物	未成熟茎葉 (1回処理後 14日)		乾草 (2回処理後 13日)		わら (2回処理後 48日)		玄麦 (2回処理後 48日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.550	100	2.63	100	2.54	100	0.134
総抽出量	89.2	0.491	78.1	2.06	76.8	1.95	63.0	0.086
UHPLC分析抽出画分	82.8	0.456	56.9	1.50	59.9	1.53	30.3	0.041
フロリルピコキサミド	6.43	0.035	1.24	0.033	2.08	0.053	ND	ND
代謝物[1]	14.7	0.081	13.6	0.359	5.77	0.147	ND	ND
代謝物[5]	6.49	0.036	6.70	0.176	8.95	0.228	ND	ND
代謝物[6]	5.95	0.033	8.03	0.211	11.6	0.294	ND	ND
代謝物[7]	2.32	0.013	0.54	0.014	0.67	0.017	ND	ND
代謝物[8]	0.70	0.004	0.54	0.014	0.20	0.005	ND	ND
代謝物[9]	0.33	0.002	0.44	0.012	0.27	0.007	ND	ND
代謝物[15]	ND	ND	1.90	0.050	0.96	0.025	ND	ND
代謝物[16]	2.63	0.014	1.17	0.031	1.51	0.038	ND	ND
極性ピリジン代謝物	ND	ND	ND	ND	ND	ND	13.0	0.018
非極性ピリジン代謝物	6.64	0.037	0.44	0.012	5.98	0.152	ND	ND
オキサミン酸	2.53	0.014	1.29	0.034	1.10	0.028	3.36	0.005
未同定物質 ^a	40.7	0.224	21.4	0.565	26.8	0.684	26.9	0.037
植物体構成成分 ^b への取込み	1.27	0.007	10.3	0.270	10.6	0.271	31.8	0.043
抽出残渣	3.65	0.020	1.55	0.041	1.30	0.033	N/A	N/A

ND：未検出、N/A：該当なし

^a：複数成分。ただし、10%TRR を超える単一成分を含まない。

^b：セルロース、でんぷん等

② トマト

屋外のプラスチック製コンテナにて栽培したトマト（品種：Fourth of July Hybrid）に、フロアブル剤として調製した[¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[¹⁴C]ピコキサミドを 150 g ai/ha の用量で 5 回（BBCH12～13、29、62、76 及び 89）葉面散布処理を行い、3 回処理後 7 日に未成熟茎葉、5 回処理後 1 日、7 日及び 14 日に成熟果実、5 回処理後 14 日に成熟茎を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 15 及び 16 に示されている。

残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 1.94～2.05 mg/kg、成熟果実で 0.039～0.195 mg/kg、成熟茎で 1.55～1.63 mg/kg であり、可食部で最も低かった。

各試料における主要成分は、未変化のフロリルピコキサミド（5.85%TRR～49.5%TRR）及び代謝物[1]（18.2%TRR～57.9%TRR）であった。そのほかに代謝物[2]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[16]が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、15）

表 15 各試料中の残留放射能分布及び代謝物
 ([phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド処理)

画分及び代謝物	未成熟茎葉 (3回処理後7日)		成熟果実 (5回処理後1日)		成熟果実 (5回処理後7日)		成熟果実 (5回処理後14日)		成熟茎 (5回処理後14日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	1.94	100	0.113	100	0.039	100	0.092	100	1.55
総抽出量	102	1.98	94.3	0.107	91.3	0.036	91.3	0.084	102	1.58
UHPLC分析抽出画分	99.8	1.94	89.4	0.101	88.5	0.035	72.6	0.067	102	1.59
フロリルピコキサミド	10.7	0.208	39.0	0.044	35.2	0.014	37.1	0.034	49.5	0.768
代謝物[1]	57.9	1.12	40.9	0.046	35.7	0.014	18.6	0.017	19.5	0.303
代謝物[2]	0.94	0.018	0.61	0.001	0.39	<0.001	0.61	0.001	1.59	0.025
代謝物[4] ^a	8.68	0.168	0.82	0.001	0.88	<0.001	1.93	0.002	3.21	0.050
代謝物[5]	4.69	0.091	2.01	0.002	3.85	0.002	2.41	0.002	6.59	0.102
代謝物[6]	1.59	0.031	1.22	0.001	4.30	0.002	3.05	0.003	6.46	0.100
代謝物[7]	0.53	0.010	0.83	0.001	0.49	<0.001	0.36	<0.001	0.82	0.013
代謝物[15]	0.94	0.018	0.56	0.001	1.43	0.001	0.84	0.001	1.51	0.023
代謝物[16]	0.92	0.018	0.51	0.001	0.69	<0.001	0.52	<0.001	0.50	0.008
未同定物質 ^b	12.2	0.236	2.95	0.003	5.52	0.002	7.18	0.007	12.8	0.199
抽出残渣	6.69	0.130	2.89	0.003	4.70	0.002	3.95	0.004	5.25	0.082

a : 代謝物[2]のグルコース-マロニル抱合体

b : 多成分からなる。UHPLC で保持されずに溶出した放射能も含まれる。

表 16 各試料中の残留放射能分布及び代謝物
 ([pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミド処理)

画分及び代謝物	未成熟茎葉 (3回処理後7日)		成熟果実 (5回処理後1日)		成熟果実 (5回処理後7日)		成熟果実 (5回処理後14日)		成熟茎 (5回処理後14日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	2.05	100	0.195	100	0.048	100	0.061	100	1.63
総抽出量	90.1	1.84	94.8	0.185	116	0.056	90.3	0.055	94.3	1.54
UHPLC分析抽出画分	86.4	1.77	88.7	0.173	103	0.050	79.1	0.048	96.2	1.57
フロリルピコキサミド	5.85	0.120	34.4	0.067	31.0	0.015	30.9	0.019	37.0	0.604
代謝物[1]	47.7	0.976	37.4	0.073	35.4	0.017	18.2	0.011	19.5	0.319
代謝物[5]	4.55	0.093	2.22	0.004	3.65	0.002	3.31	0.002	8.76	0.143
代謝物[6]	3.11	0.064	2.21	0.004	4.68	0.002	4.47	0.003	8.94	0.146
代謝物[7]	0.25	0.005	0.15	<0.001	0.11	<0.001	0.34	<0.001	0.41	0.007
代謝物[8]	0.59	0.012	0.30	0.001	1.58	0.001	0.96	0.001	0.31	0.005
代謝物[9]	0.62	0.013	0.30	0.001	0.97	<0.001	0.53	<0.001	0.33	0.005
代謝物[14]	0.40	0.008	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
代謝物[15]	1.39	0.028	1.14	0.002	1.38	0.001	1.33	0.001	3.06	0.050
代謝物[16]	1.34	0.027	0.63	0.001	0.88	<0.001	0.13	<0.001	0.67	0.011
未同定物質 ^a	20.7	0.422	9.97	0.02	23.6	0.011	19.0	0.012	17.2	0.280
抽出残渣	3.16	0.065	2.58	0.005	6.63	0.003	4.65	0.003	8.14	0.133

ND：未検出

^a：多成分からなる。UHPLC で保持されずに溶出した放射能も含まれる。

③ レタス

屋外のプラスチック製コンテナにて栽培したレタス（品種：Butter crunch）に、フロアブル剤として調製した[¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを 150 g ai/ha の用量で 5 回（BBCH14、22、36、46 及び 49）葉面散布処理を行い、3 回処理後 7 日に未成熟茎葉、5 回処理後 1 日及び 8 日に成熟茎葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 17 及び 18 に示されている。

残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 1.65～2.25 mg/kg、成熟茎葉で 1.64～3.21 mg/kg であった。

各試料における主要成分は、未変化のフロリルピコキサミド（26.3%TRR～40.0%TRR）及び代謝物[1]（34.5%TRR～46.4%TRR）であった。そのほかに代謝物[2]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[16]が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、16）

表 17 各試料中の残留放射能分布及び代謝物
 ([phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド処理)

画分及び代謝物	未成熟茎葉		成熟茎葉			
	3回処理後7日		5回処理後1日		5回処理後8日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	2.25	100	2.78	100	1.64
総抽出量	94.7	2.13	100	2.80	90.4	1.48
UHPLC分析抽出画分	92.2	2.07	95.4	2.65	86.8	1.42
フロリルピコキサミド	37.2	0.836	38.5	1.07	26.3	0.432
代謝物[1]	38.2	0.859	46.4	1.29	37.9	0.621
代謝物[2]	0.62	0.014	0.40	0.011	0.95	0.016
代謝物[4] ^a	4.11	0.092	0.75	0.021	2.05	0.034
代謝物[5]	3.02	0.068	2.50	0.070	5.46	0.089
代謝物[6]	1.96	0.044	1.21	0.034	2.50	0.041
代謝物[7]	ND	ND	0.44	0.012	ND	ND
代謝物[14]	1.28	0.029	0.25	0.007	1.43	0.023
代謝物[15]	1.27	0.029	0.88	0.025	1.79	0.029
代謝物[16]	0.74	0.017	0.49	0.014	1.63	0.027
その他 ^b	3.85	0.087	3.52	0.098	6.74	0.110
抽出残渣	1.98	0.045	1.43	0.040	1.30	0.040

ND：未検出

a：代謝物[2]のグルコース-マロニル抱合体

b：UHPLCにより分析された抽出物合計からUHPLC及びLC-MS/MSによる同定量合計を差し引いた値。

表 18 各試料中の残留放射能分布及び代謝物
 ([pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミド処理)

画分及び代謝物	未成熟茎葉		成熟茎葉			
	3回処理後7日		5回処理後1日		5回処理後8日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	1.65	100	3.21	100	1.97
総抽出量	96.3	1.59	95.4	3.07	89.7	1.77
UHPLC分析抽出画分	88.4	1.46	91.0	2.92	86.0	1.70
フロリルピコキサミド	31.4	0.518	40.0	1.29	27.1	0.535
代謝物[1]	38.5	0.635	39.8	1.28	34.5	0.680
代謝物[5]	3.07	0.051	2.68	0.086	7.31	0.144
代謝物[6]	2.55	0.042	1.21	0.039	3.15	0.062
代謝物[7]	ND	ND	0.32	0.010	ND	ND
代謝物[8]	0.67	0.011	0.14	0.004	0.74	0.015
代謝物[9]	1.48	0.024	0.57	0.018	0.86	0.017
代謝物[15]	1.57	0.026	0.99	0.032	2.24	0.044
代謝物[16]	0.67	0.011	0.28	0.009	0.97	0.019
非極性ピリジン代謝物	ND	ND	0.83	0.027	1.25	0.025
オキサミン酸	2.30	0.038	0.60	0.019	0.77	0.015
その他 ^a	6.18	0.102	4.35	0.140	8.36	0.165
抽出残渣	2.96	0.049	1.49	0.048	2.55	0.050

ND：未検出

^a: UHPLCにより分析された抽出物合計から UHPLC 及び LC-MS/MS による同定量合計を差し引いた値。

フロリルピコキサミドの植物体内における主要代謝経路は、①脱アセチル化による代謝物[1]の生成、②代謝物[1]のピリジン環の開裂による代謝物[15]の生成を経た代謝物[6]の生成又は③フロリルピコキサミド及び代謝物[1]の加水分解による代謝物[2]の生成並びにそのグルコース-マロニル抱合体（代謝物[4]）の生成であると考えられた。

(2) 作物残留試験

国内において、野菜、茶等を用い、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[4]、[5]及び[6]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。

フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[4]及び[6]の最大残留値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）で認められ、フロリルピコキサミドで 4.92 mg/kg、代謝物[1]で 13.5 mg/kg、代謝物[4]で 0.50 mg/kg、代謝物[6]で 0.80 mg/kg であった。代謝物[5]はいずれの作物においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

海外において、大麦を用い、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[4]、[5]及び[6]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている

大麦におけるフロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[4]の最大残留値は、いずれも最終散布当日に収穫した乾草で認められ、フロリルピコキサミドで 6.9 mg/kg、代謝物[1]で 4.0 mg/kg、代謝物[4]で 0.42 mg/kg であった。代謝物[6]の最大残留値は、最終散布 31 日後に収穫したわらの 0.27 mg/kg であった。代謝物[5]はいずれの部位においても検出限界 (0.003 mg/kg) 未満であった。可食部 (玄麦) におけるフロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[6]の最大残留値は、いずれも最終散布 30 日後に認められ、フロリルピコキサミドで 0.028 mg/kg、代謝物[1]で 0.025 mg/kg、代謝物[6]で 0.015 mg/kg であった。代謝物[4]及び[5]は検出限界 (0.003 mg/kg) 未満又は定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。(参照 2、17~37、85)

(3) 家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ(ヌビアン種、一群雌 1 頭)に[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミドを 0.445 mg/kg 体重/日 (13.1 mg/kg 乾燥飼料相当) 又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを 0.363 mg/kg 体重/日 (12.8 mg/kg 乾燥飼料相当) の用量で、1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 6.5~7.5 時間後に採取された。

乳汁、臓器、組織、尿及び糞中の残留放射能濃度は表 19 に、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 20 及び 21 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、糞中に 72.7%TRR~78.4%TRR、尿中に 3.06%TRR~4.39%TRR 排泄された。乳汁中には 0.06%TRR 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度は、投与 2~3 日から定常状態になり、最大値は[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド投与群で 0.009 µg/g、[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミド投与群で 0.019 µg/g を示した。乳汁の乳脂肪中に 61.0%TRR~76.9%TRR、スキムミルク中に 15.4%TRR~25.6%TRR、固形成分中に 0.97%TRR~3.62%TRR が分布した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は消化管で比較的高く、筋肉及び脂肪で低かった。

乳汁、臓器及び組織中において、未変化のフロリルピコキサミドは認められなかった。主要成分は代謝物[1] (最大 82.0%TRR:皮下脂肪)、[3] (最大 27.3%TRR:腎臓)、[16] (最大 15.8%TRR:皮下脂肪) 及び[17] (最大 12.9%TRR:腎臓) であった。そのほかに、代謝物[2]が認められたが 10%TRR 未満であった。(参照 2、38)

表 19 乳汁、臓器、組織、尿及び糞中の残留放射能濃度

試料	試料採取日		[phe- ¹⁴ C]		[pyr- ¹⁴ C]	
			フロリルピコキサミド		フロリルピコキサミド	
			%TAR	µg/g	%TAR	µg/g
乳汁	投与 1 日	午後	0.00	0.001	0.00	0.002
	投与 2 日	午前	0.00	0.004	0.00	0.006
		午後	0.00	0.004	0.01	0.013
	投与 3 日	午前	0.00	0.005	0.00	0.007
		午後	0.00	0.008	0.01	0.011
	投与 4 日	午前	0.01	0.008	0.01	0.010
		午後	0.00	0.009	0.00	0.009
	投与 5 日	午前	0.01	0.007	0.01	0.007
		午後	0.00	0.009	0.01	0.019
	投与 6 日	午前	0.01	0.006	0.01	0.009
		午後	0.00	0.004	0.00	0.012
	投与 7 日	午前	0.00	0.004	0.01	0.008
		午後	0.00	0.007	0.00	0.009
	肝臓			0.13	0.179	0.10
筋肉	腰部		0.00	0.006	0.00	0.007
	脚部		0.01	0.009	0.02	0.016
脂肪	腎周囲		0.00	0.044	0.03	0.050
	大綱		0.02	0.051	0.04	0.054
	皮下		0.01	0.036	0.03	0.055
消化管			2.85	0.905	1.61	0.409
消化管内容物			16.2	3.48	16.9	3.34
血液			0.02	0.012	0.02	0.010
ケージ洗浄液			0.05	0.074	0.04	0.036
尿			4.39	—	3.06	—
糞			72.7	—	78.4	—

— : 該当なし

表 20 [phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド投与群における各試料中の
残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	HPLC 抽出画分	フロリルピコキサミド	代謝物						抽出残渣
				[1]	[2]	[3]	[16]	[17]	未同定 ^b	
乳汁 ^a	0.009	32.2 (0.003)	ND	22.5 (0.002)	ND	ND	9.71 (0.001)	ND	0	—
肝臓	0.179	68.0 (0.122)	ND	32.9 (0.059)	7.16 (0.013)	6.35 (0.011)	ND	6.43 (0.011)	20.5 (0.037)	10.6 (0.019)
腎臓	0.030	85.0 (0.025)	ND	20.6 (0.006)	5.63 (0.002)	27.3 (0.008)	ND	12.9 (0.004)	18.5 (0.005)	6.11 (0.002)
大網脂肪	0.051	77.4 (0.039)	ND	65.0 (0.033)	ND	ND	12.3 (0.006)	ND	0	0.87 (<0.001)
皮下脂肪	0.036	97.8 (0.036)	ND	82.0 (0.030)	ND	ND	15.8 (0.006)	ND	0	1.52 (0.001)
腎周囲脂肪	0.044	86.6 (0.039)	ND	73.7 (0.033)	ND	ND	12.9 (0.006)	ND	0	0.92 (<0.001)

()内は µg/g、— : 該当なし、ND : 検出されず

a : 投与 5 日午後の試料。残留放射能の大部分は乳脂肪に存在する。

b : 同定されなかった複数成分の合算値。10%TRR 又は 0.01 µg/g を超えるピークは含まれない。

表 21 [pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミド投与群における各試料中の
残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	フロリルピコキサミド	代謝物			抽出残渣
				[1]	[16]	未同定 ^b	
乳汁 ^a	0.013	57.5 (0.007)	ND	36.1 (0.004)	4.60 (<0.001)	16.8 (0.003)	—
肝臓	0.153	43.2 (0.066)	ND	17.7 (0.027)	ND	24.6 (0.038)	20.2 (0.031)
腎臓	0.020	44.1 (0.009)	ND	45.7 (0.009)	ND	0	4.21 (0.001)
脚部筋肉	0.016	83.5 (0.014)	ND	81.7 (0.013)	ND	1.84 (0.001)	2.89 (<0.001)
大網脂肪	0.054	88.2 (0.047)	ND	78.1 (0.042)	10.0 (0.005)	0	3.80 (0.002)
皮下脂肪	0.055	86.1 (0.047)	ND	77.1 (0.042)	8.98 (0.005)	0	1.34 (0.001)
腎周囲脂肪	0.050	90.0 (0.045)	ND	81.8 (0.038)	10.3 (0.005)	0	1.05 (<0.001)

()内は µg/g、— : 該当なし、ND : 検出されず

a : 投与 2 日午後の試料。残留放射能の大部分は乳脂肪に存在する。

b : 同定されなかった複数成分の合算値。10%TRR 又は 0.01 µg/g を超えるピークは含まれない。

② ニワトリ

産卵鶏(ハイライン種、一群雌 10羽)に[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミドを 0.658 mg/kg 体重/日 (13.2 mg/kg 乾燥飼料相当) 又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを 0.587 mg/kg 体重/日 (12.7 mg/kg 乾燥飼料相当) の用量で、1日1回、10日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵及び排泄物は1日2回、臓器及び組織は最終投与 6~8 時間後に採取された。

全卵、臓器、組織及び排泄物中の残留放射能濃度は表 22 に、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 23 に示されている。

投与放射能は、投与後 10 日で排泄物中に 90.4%**TAR**~92.4%**TAR**、全卵中には 0.09%**TAR**~0.11%**TAR** が認められた。全卵中の残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド投与群では投与開始 8 日後に定常状態 (0.048 µg/g) に達し、[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミド投与群では投与開始 6~7 日後に定常状態 (0.036~0.040 µg/g) に達した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓及び皮膚(皮下脂肪を含む。)で比較的高く、脂肪で低かった。

卵、臓器及び組織中において、未変化のフロリルピコキサミドは皮膚(皮下脂肪を含む。)以外では認められなかった。主要成分は代謝物[1](最大 40.3%**TRR**、0.011 µg/g:脂肪)、[2](最大 13.1%**TRR**、0.008 µg/g:脂肪)、[6](最大 18.3%**TRR**、0.007 µg/g:胸部筋肉)、[7](最大 50.3%**TRR**、0.022 µg/g:胸部筋肉)、[12](最大 13.4%**TRR**、0.008 µg/g:脂肪)及び[14](最大 13.8%**TRR**、0.009 µg/g:脂肪)であった。そのほかに代謝物[3]及び[19]が認められたが、いずれも 10%**TRR**未満であった。なお、全卵の抽出残渣に 27.5%**TRR**~43.7%**TRR**の残留放射能が認められた。(参照 2、39)

表 22 全卵、臓器、組織及び排泄物中の残留放射能濃度

試料	試料採取日 ^a	[phe- ¹⁴ C] フロリルピコキサミド		[pyr- ¹⁴ C] フロリルピコキサミド	
		%TAR	µg/g	%TAR	µg/g
全卵	1	0.00	0.003	0.00	0.004
	2	0.01	0.015	0.01	0.013
	3	0.01	0.024	0.01	0.019
	4	0.01	0.028	0.01	0.028
	5	0.01	0.035	0.01	0.023
	6	0.02	0.042	0.01	0.036
	7	0.02	0.046	0.01	0.040
	8	0.02	0.048	0.01	0.035
	9	0.02	0.048	0.01	0.037
	10	—	—	0.01	0.040
肝臓		0.12	0.383	0.10	0.315
筋肉	胸部	0.05	0.043	0.06	0.036
	大腿部	0.09	0.067	0.09	0.057
脂肪		0.02	0.062	0.01	0.028
皮膚 (皮下脂肪を含む。)		0.13	0.153	0.10	0.106
ケージ洗浄液		0.60	10.2	0.72	0.410
排泄物		92.4	—	90.4	—

—：該当なし

a：投与開始からの日数

表 23 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	フロリルピコキサミド	代謝物	抽出残渣
[phe- ¹⁴ C] フロリルピコキサミド	全卵 ^a	0.048	31.1	ND	[2](5.11)、[1](3.14)、[6](2.78)、[19](2.34)	43.7
	肝臓	0.383	36.8	ND	[7](5.94)、[12](4.58)、[3](1.85)、[2](1.36)、[1](1.34)	12.5
	脂肪	0.062	69.5	ND	[1](20.2)、[14](13.8)、[12](13.4)、[2](13.1)	2.33
	皮膚 (皮下脂肪を含む。)	0.153	83.2	1.87	[7](22.5)、[1](14.4)、[2](6.95)、[6](3.40)、[3](2.40)、[19](1.27)	2.06
	胸部筋肉	0.043	81.0	ND	[7](50.3)、[1](16.6)、[6](10.7)、[2](8.78)	2.73
	大腿部筋肉	0.068	73.6	ND	[7](22.9)、[1](16.6)、[6](7.38)、[19](7.00)、[3](5.41)	4.79
[pyr- ¹⁴ C] フロリルピコキサミド	全卵 ^b	0.040	32.5	10%TRR 又は 0.01 µg/g を超えるピークなし		27.5
	肝臓	0.315	50.9	ND	[7](3.83)、[19](2.38)、[6](1.91)、[1](1.15)	10.9
	脂肪	0.028	77.6	ND	[1](40.3)	9.11
	皮膚 (皮下脂肪を含む。)	0.106	84.9	ND	[7](13.6)、[1](11.3)、[6](4.18)	2.95
	胸部筋肉	0.037	72.7	ND	[7](47.1)、[6](18.3)、[1](5.70)	6.33
	大腿部筋肉	0.057	68.4	ND	[7](25.7)、[1](19.1)、[6](8.05)、[19](6.96)	4.47

ND：検出されず

a：投与 9 日の試料

b：投与 7 日の試料

フロリルピコキサミドのヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は、①脱アセチル化による代謝物[1]の生成、②代謝物[1]の水酸化による代謝物[16]及び[19]の生成、酸化による代謝物[7]の生成又は水酸化及び酸化による代謝物[20]の生成、③代謝物[1]のエステル加水分解による代謝物[2]及び[8]の生成、代謝物[2]の更なる水酸化による代謝物[12]の生成とこれら代謝物のグルクロン酸抱合による代謝物[3]及び[17]の生成であると考えられた。また、④フロリルピコキサミドのピリジン環の開裂による代謝物[15]及び[6]の生成、代謝物[6]のアミド基の更なる加水分解及びアセチル化による代謝物[14]の生成も考えられた。

③ヤギ（代謝物[6]）

泌乳ヤギ（Saanen×Toggenburg、一群雌 1 頭）に[phe-¹⁴C]代謝物[6]を 0.31 mg/kg 体重/日（16.0 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で、1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与約 6 時間後に採取された。

乳汁、臓器、組織、尿及び糞中の残留放射能は表 24 に、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 25 に示されている。

投与放射能は糞中に 35.8%**TAR**、尿中に 39.4%**TAR** 排泄された。乳汁中には 0.1%**TAR** 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度は、投与 2 日より定常状態になり、最大値は 0.032 µg/g であった。投与 5 日の乳汁における乳脂肪中及びスキムミルク中の残留放射能濃度はそれぞれ 0.123 µg/g 及び 0.021 µg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は消化管で比較的高く、筋肉及び脂肪で低かった。

乳汁、臓器及び組織中における主要成分は代謝物[2]（最大 22.4%**TRR**:脂肪）、[3]（最大 52.7%**TRR**:腎臓）、[12]（最大 25.5%**TRR**:脂肪）、[18]（最大 27.8%**TRR**:乳汁）、代謝物[2]の硫酸抱合体（最大 34.2%**TRR**:乳汁）及び被験物質である代謝物[6]（最大 52.4%**TRR**:脂肪）であった。そのほかは全て 10%**TRR** 未満の未同定物質であった。（参照 2、71）

表 24 乳汁、臓器、組織、尿及び糞中の残留放射能

試料	試料採取日	%TAR	µg/g
乳汁	投与 1 日	<0.1	0.016
	投与 2 日	<0.1	0.027
	投与 3 日	<0.1	0.032
	投与 4 日	<0.1	0.024
	投与 5 日	<0.1	0.026
	投与 6 日	<0.1	0.025
	投与 7 日	<0.1	0.030
肝臓		0.3	0.454
腎臓		0.1	0.489
筋肉	腰部	<0.1	0.029
	腹部	<0.1	0.058
脂肪	腎周囲	<0.1	0.073
	大綱	<0.1	0.081
	皮下	<0.1	0.078
消化管		1.4	0.442
消化管内容物		8.0	1.67
血液		<0.1	0.053
胆汁		<0.1	2.02
ケージ洗浄液		1.1	—
ケージリンス液		0.1	0.065
尿		39.4	—
糞		35.8	—

— : 該当なし

表 25 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	HPLC 抽出画分	未変化体 ^a	代謝物						抽出残渣
				[2]	[3]	[12]	[18]	抱合体 ^b	未同定 ^c	
乳汁	0.035	103 (0.036)	22.6 (0.008)	ND	ND	18.2 (0.006)	27.8 (0.01)	34.2 (0.012)	ND	1.4 (0.000)
肝臓	0.454	87.8 (0.399)	15.4 (0.070)	7.6 (0.034)	20.7 (0.094)	14.5 (0.066)	20.5 (0.093)	ND	9.3 (0.042)	7.8 (0.035)
腎臓	0.489	94.4 (0.461)	ND	ND	52.7 (0.257)	ND	27.7 (0.136)	6.9 (0.034)	7.1 (0.035)	2.6 (0.013)
筋肉	0.037	83.8 (0.031)	35.2 (0.013)	15.5 (0.006)	4.8 (0.002)	23.4 (0.009)	2.0 (0.001)	2.9 (0.001)	ND	2.8 (0.001)
脂肪	0.075	102 (0.076)	52.4 (0.039)	22.4 (0.016)	2.1 (0.002)	25.5 (0.019)	ND	ND	ND	3.9 (0.003)

()内は µg/g、ND : 検出されず、乳汁、筋肉及び脂肪は混合試料

a : 代謝物[6]、b : 代謝物[2]の硫酸抱合体

c : 同定されなかった複数成分の合算値。10%TRR を超えるピークは含まれない。

代謝物[6]のヤギにおける主要代謝経路は、酸化による代謝物[18]の生成又は加

水分解による代謝物[2]の生成であると考えられた。代謝物[2]は酸化されて代謝物[12]を生じるか、グルクロン酸抱合を受け代謝物[3]になるか、硫酸抱合体を形成すると考えられた。

(4) 畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌3頭、休薬群のみ雌8頭）に、フロリルピコキサミドを3.15、6.20、19.0及び63.7 mg/kg 飼料（0.11、0.24、0.68及び2.14 mg/kg 体重/日に相当）の用量¹で、29日間カプセル経口投与し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[7]を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。休薬群には62.4 mg/kg 飼料（2.35 mg/kg 体重/日に相当）の用量で29日間カプセル経口投与した後、21日間の休薬期間を設定した。

結果は別紙5-①及び5-②に示されている。

代謝物[1]の最大残留値は63.7 mg/kg 飼料投与群の脂肪における0.239 µg/gであった。一方、フロリルピコキサミドはいずれの試料においても検出限界（0.003 µg/g）未満で、代謝物[7]はいずれの試料においても検出限界（0.003 µg/g）未満又は定量限界（0.01 µg/g）未満であった。

休薬期間終了後、代謝物[1]及び[7]はいずれの試料においても検出限界（0.003 µg/g）未満又は定量限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照2、40）

② ニワトリ

産卵鶏（ISA ブラウン種、対照群：雌4羽、検体投与群：12羽、休薬群：36羽）にフロリルピコキサミドを0.63、1.25、6.35及び17.4 mg/kg 飼料（0.03、0.06、0.31及び0.89 mg/kg 体重/日に相当）の用量²で、29日間カプセル経口投与し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[7]を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。休薬群には17.4 mg/kg 飼料の用量で29日間カプセル経口投与した後、21日間の休薬期間を設定した。

結果は別紙6-①及び6-②に示されている。

フロリルピコキサミド、代謝物[1]及び[7]はいずれの試料においても検出限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照2、41）

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

SD ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド若しくは[pyr-

¹ フロリルピコキサミド及び主要な代謝物の飼料の用に供される農作物の残留濃度は定量下限未満であり、飼料からの負荷は想定されない。（参照86）

² フロリルピコキサミド及び主要な代謝物の飼料の用に供される農作物の残留濃度は定量下限未満であり、飼料からの負荷は想定されない。（参照86）

¹⁴C]フロリルピコキサミドを 25 mg/kg 体重（以下、[5.]において「低用量」という。）若しくは 250 mg/kg 体重（以下、[5.]において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを低用量で単回経口投与（以下 [5.]において「反復投与」という。）し、薬物動態試験が実施された。

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（対照群：雌雄各 1 匹、処理群：一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを低用量又は高用量で単回経口投与した胆汁中排泄試験が実施された。さらに、SD ラット（対照群：一群雌雄各 3 匹、処理群：一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを低用量又は高用量で単回経口投与した体内分布試験が実施された。（参照 2、42、43）

① 吸収

a. 血中濃度推移

薬物動態試験において、投与後 168 時間の血中及び赤血球中の濃度推移が測定された。

血漿中の薬物動態学的パラメータは表 26 に、赤血球中の薬物動態学的パラメータは表 27 にそれぞれ示されている。

血漿中においては、低用量投与群の放射能濃度は経口投与後速やかに最高濃度に達し、以後速やかに減少した。標識位置又は雌雄による明確な差は認められなかった。高用量投与群の C_{max} 及び AUC の値は低用量投与群より増加したが、用量の増加（10 倍）と比べて小さいことから、高用量投与群では吸収の飽和が生じたと考えられた。赤血球中の薬物動態は、消失半減期（B 相）が遅いことを除き、血漿中と同様であった。（参照 2、42）

表 26 血漿中の薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド		[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド				
	25 mg/kg 体重 (単回)		25 mg/kg 体重 (単回)		250 mg/kg 体重 (単回)		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (hr)	0.875	1.38	1.13	0.50	4.50	0.75	
C _{max} (µg/g)	3.56	2.94	4.35	3.89	9.36	10.1	
吸収 T _{1/2} (hr)	0.190	0.217	0.213	0.292	0.462	0.208	
消失 T _{1/2} (hr)	α 相	2.40	2.96	2.59	2.45	9.40	6.87
	β 相	36.2	30.5	31.8	30.6	35.3	22.0
AUC _{0-t} (hr・µg/g)	35.5	22.3	32.2	16.7	148	98.1	

表 27 赤血球中の薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- ¹⁴ C]フロリルピ コキサミド		[pyr- ¹⁴ C] フロリルピコキサミド				
	25 mg/kg 体重 (単回)		25 mg/kg 体重 (単回)		250 mg/kg 体重 (単回)		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (hr)	1.63	1.25	0.625	0.500	6.50	3.50	
C _{max} (μg/g)	0.747	0.456	0.702	0.538	2.47	2.23	
吸収 T _{1/2} (hr)	0.286	0.238	0.164	0.157	1.74	1.32	
消失 T _{1/2} (hr)	α相	10.4	5.94	4.03	1.30	6.53	4.18
	β相	87.4	63.7	166	13.6	133	25.8
AUC _{0-t} (hr・μg/g)	20.9	7.51	13.8	10.6	76.4	32.2	

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(1)④] における胆汁、尿、ケージ洗浄液、全血、消化管及びカーカス³中放射能の合計から、単回経口投与後 48 時間における吸収率は低用量投与群で 19.3%~23.9%、高用量投与群で 9.03%~11.6%と算出された。また、消失 T_{1/2} 及び AUC_{0-t} は雄より雌で小さかった。

② 分布

T_{max} 付近並びに投与 24 及び 168 時間後に放射能の体内分布が測定された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 28 に示されている。

消化管、肝臓、膀胱及び下垂体で残留放射能濃度が比較的高く、雄は雌よりも残留放射能濃度が高かった。いずれの臓器及び組織においても投与 168 時間 (7 日) 後の残留放射能濃度は低く、いずれも 1.21 μg/g 以下で、蓄積傾向を示す組織は認められなかった。(参照 2、42、43)

³ 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 28 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	用量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C] フロリル ピコキサ ミド	25 mg/kg 体重 (単回)	雄	消化管 ^b (33.2)、肝臓 (6.59)、下垂体(2.67)、 甲状腺(1.62)、腎臓 (1.48)、副腎(1.36)、血 漿(0.998)、心臓 (0.920)、脂肪(0.876)、 脾臓(0.802)、全血 (0.630)、骨髓(0.409)	消化管 ^b (9.87)、肝臓 (3.02)、膀胱(2.50)、脂 肪(2.18)、副腎(1.16)、 甲状腺(1.05)、下垂体 (0.992)、腎臓(0.879)、 脾臓(0.603)、カーカス (0.596)、心臓(0.408)、 肺(0.370)、血漿 (0.350)、全血(0.271)	消化管 ^b (1.21)、肝臓 (0.235)、脂肪(0.201)、 腎臓(0.0693)、副腎 (0.0472)、皮膚 (0.0425)、脾臓 (0.0405)、赤血球 (0.0339)、全血 (0.0292)、肺(0.0282)、 膀胱(0.0257)、甲状腺 (0.0249)、カーカス (0.0218)、血漿(0.02)
		雌	消化管 ^b (63.3)、肝臓 (5.66)、甲状腺(4.82)、 下垂体(2.24)、副腎 (2.03)、膀胱(1.97)、脂 肪(1.94)、腎臓(1.28)、 卵巣(1.05)、心臓 (0.818)、脾臓(0.802)、 血漿(0.626)、子宮 (0.498)、骨(0.428)、全 血(0.411)	消化管 ^b (9.66)、脂肪 (3.05)、膀胱(2.29)、肝 臓(1.76)、副腎(1.70)、 甲状腺(1.36)、下垂体 (1.22)、卵巣(0.757)、 カーカス(0.749)、腎臓 (0.729)、脾臓(0.618)、 心臓(0.409)、肺 (0.408)、皮膚(0.371)、 脳(0.312)、子宮 (0.311)、脾臓(0.252)、 胸腺(0.238)、血漿 (0.223)、骨髓(0.223)、 全血(0.163)	脂肪(0.177)、消化管 ^b (0.131)、肝臓 (0.0337)、副腎 (0.0247)、皮膚 (0.0209)、膀胱 (0.0199)、卵巣 (0.0174)、腎臓 (0.0143)、カーカス (0.0140)、赤血球 (0.0120)、肺(0.0119)、 全血(0.0106)、心臓 (0.00583)、血漿 (0.00545)

標識体	用量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後	投与 168 時間後
[pyr- ¹⁴ C] フロリル ピコキサ ミド	25 mg/kg 体重 (単回)	雄	消化管 ^b (72.6)、肝臓(7.79)、下垂体(3.80)、腎臓(2.90)、膀胱(2.18)、甲状腺(1.73)、副腎(1.36)、血漿(1.28)、膵臓(1.20)、脂肪(1.05)、心臓(0.887)、全血(0.770)	下垂体(1.25)、消化管 ^b (1.18)、肝臓(0.825)、カーカス(0.246)、膀胱(0.219)、甲状腺(0.208)、腎臓(0.167)、血漿(0.0793)、副腎(0.0609)、全血(0.0495)	肝臓(0.223)、消化管 ^b (0.0708)、腎臓(0.0690)、赤血球(0.0460)、全血(0.0244)、副腎(0.0167)、脂肪(0.0165)、皮膚(0.0121)、肺(0.0108)、心臓(0.0100)、脾臓(0.00961)、膀胱(0.0094)、血漿(0.00918)
		雌	消化管 ^b (60.4)、腎臓(4.89)、肝臓(4.74)、膀胱(4.21)、下垂体(1.29)、甲状腺(1.09)、カーカス(0.836)、血漿(0.793)、膵臓(0.694)、副腎(0.617)、肺(0.591)、心臓(0.573)、全血(0.507)	消化管 ^b (0.211)、肝臓(0.117)、カーカス(0.104)、膀胱(0.0873)、脂肪(0.0799)、腎臓(0.0399)、血漿(0.0154)、全血(0.0109)	肝臓(0.0170)、腎臓(0.0162)、膀胱(0.0146)、全血(0.00757)、消化管 ^b (0.00625)、肺(0.00238)、心臓(0.0019)、子宮(0.00156)、膵臓(0.00138)、脾臓(0.00128)、血漿(N/A)
	250 mg/kg 体重 (単回)	雄	膀胱(41.0)、消化管 ^b (40.2)、肝臓(39.0)、下垂体(28.4)、腎臓(16.3)、副腎(8.84)、甲状腺(6.18)、膵臓(5.07)、カーカス(4.21)、心臓(3.71)、血漿(3.65)、骨髓(3.41)、脂肪(3.80)、肺(2.83)、脾臓(2.97)、全血(2.51)	消化管 ^b (2.93)、肝臓(2.67)、腎臓(0.870)、膀胱(0.533)、カーカス(0.484)、脂肪(0.303)、血漿(0.284)、全血(0.202)	肝臓(0.782)、腎臓(0.296)、消化管 ^b (0.282)、赤血球(0.197)、精巣(0.131)、全血(0.115)、副腎(0.101)、脂肪(0.0949)、膀胱(0.0606)、血漿(0.0605)
		雌	消化管 ^b (406)、膀胱(22.4)、肝臓(10.7)、下垂体(8.28)、腎臓(7.08)、副腎(4.12)、甲状腺(2.62)、血漿(2.06)、心臓(1.63)、卵巣(1.44)、子宮(1.43)、カーカス(1.38)、全血(1.34)	消化管 ^b (7.19)、膀胱(5.51)、肝臓(1.54)、腎臓(1.12)、カーカス(1.08)、卵巣(0.886)、子宮(0.751)、副腎(0.721)、脂肪(0.663)、膵臓(0.579)、皮膚(0.341)、筋肉(0.248)、血漿(0.240)、骨髓(0.232)、心臓(0.209)、全血(0.194)	消化管 ^b (0.363)、肝臓(0.140)、腎臓(0.105)、皮膚(0.0895)、脂肪(0.0499)、肺(0.0208)、心臓(0.0141)、膵臓(0.0139)、脾臓(0.0115)、子宮(0.0113)、胸腺(0.0103)、全血(N/A)、血漿(N/A)

標識体	用量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後	投与 168 時間後
	25 mg/kg 体重/ 日 (反復)	雄	/	/	肝臓(0.236)、腎臓(0.0638)、カーカス(0.0578)、赤血球(0.0548)、全血(0.0256)、皮膚(0.0223)、消化管 ^b (0.0214)、甲状腺(0.0212)、副腎(0.0179)、脾臓(0.0160)、肺(0.0131)、膀胱(0.0128)、脂肪(0.0118)、心臓(0.0112)、リンパ節(0.0109)、血漿(0.0108)
		雌	/	/	肝臓(0.0193)、消化管 ^b (0.00960)、皮膚(0.00868)、脂肪(0.00810)、卵巣(0.00580)、膀胱(0.00534)、脾臓(0.00325)、肺(0.00322)、子宮(0.00247)、心臓(0.00235)、脾臓(0.00218)、胸腺(0.00195)、全血(N/A)、血漿(N/A)

a : 雄では投与 1~4.5 時間後、雌では投与 0.5~1 時間後

b : 内容物を除く

/ : 実施されず、N/A : 分析不能

③ 代謝

薬物動態試験における投与後 24 又は 48 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験における投与後 48 時間の胆汁並びに体内分布試験における投与後 0.5~24 時間の血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 29 に、胆汁中の代謝物は表 30 に、血漿中の代謝物は表 31 に示されている。

未変化のフロリルピコキサミドは糞中にのみ検出され、胆汁及び血漿中には認められなかった。糞中の主要な代謝物は[1]、[2]及び[8]であり、ほかに[5]、[7]、[9]、[12]、[16]及び[20]が認められた。尿中の主要な代謝物は[8]であり、ほかに[3]、[9]及び[17]が認められた。胆汁中の主要な代謝物は[1]のグルクロン酸抱合体及び[3]であった。また、血漿中の代謝物は[1]、[2]、[3]、[7]、[8]、[12]及び[16]であった。

フロリルピコキサミドのラット体内における主要代謝経路は、①脱アセチル化による代謝物[1]の生成、②代謝物[1]のエステル加水分解による代謝物[2]及び[8]の生成、③代謝物[1]の水酸化による代謝物[5]及び[16]の生成、酸化による代謝物[7]の生成又は水酸化及び酸化による代謝物[20]の生成、④代謝物[2]の水酸化による代謝物[12]の生成とこれらのグルクロン酸抱合による代謝物[3]及び[17]の生成、⑤代謝物[8]のアミド加水分解による代謝物[9]の生成が考えられた。(参照 2、42、43)

表 29 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	フロリルピコキサミド	代謝物
[phe- ¹⁴ C] フロリル ピコキサ ミド	25 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	ND	[3](2.4)、[17](1.1)、その他(1.0 未満)
			糞	0.9	[1](21.9)、[2](21.0)、[20](6.0)、 [12](5.0)、[7](2.6)、[5](1.5)、その他 (1.0 未満)
		雌	尿	ND	[3](8.4)、その他(1.0 未満)
			糞	1.3	[2](43.5)、[1](15.9)、[7](2.0)、 [12](1.4)、[20](1.3)、その他(1.0 未満)
[pyr- ¹⁴ C] フロリル ピコキサ ミド	25 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	ND	[8](7.6)、[9](1.9)
			糞	1.3	[1](15.7)、[8](14.7)、[20](8.3)、 [7](2.9)、[9](2.3)、[5](2.2)、[16](1.9)
		雌	尿	ND	[8](22.1)、その他(1.0 未満)
			糞	0.8	[1](19.7)、[8](18.0)、[9](2.5)、 [20](1.8)、[7](1.7)、その他(1.0 未満)
	250 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	<0.1	[8](5.5)、その他(1.0 未満)
			糞	31.2	[1](24.9)、[9](3.9)、[20](3.2)、 [8](2.3)、その他(1.0 未満)
		雌	尿	<0.1	[8](15.5)、その他(1.0 未満)
			糞	19.8	[1](20.1)、[8](12.6)、その他(1.0 未満)
	25 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	尿	ND	[8](10.1)、[9](2.1)
			糞	1.0	[8](20.5)、[1](16.3)、[20](5.7)、 [5](2.5)、[7](2.1)、[9](1.7)、[16](1.6)
		雌	尿	ND	[8](38.0)、その他(1.0 未満)
			糞	ND	[8](24.3)、[1](12.0)、[9](3.7)、 [7](1.3)、その他(1.0 未満)

ND : 検出されず

表 30 胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	β-グルクロニダーゼ処理	フロリルピコキサミド	代謝物
[phe- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド	25 mg/kg 体重 (単回)	雄	—	ND	[3](9.26)、[1A](4.22)、[1B](1.52)、その他(1.0 未満)
			+	ND	[2](9.90)、[1](4.17)、[7](1.32)、[12](1.11)、その他(1.0 未満)
		雌	—	ND	[3](10.7)、[1A](4.57)、[1B](1.11)、その他(1.0 未満)
			+	ND	[2](12.4)、[1](4.47)、その他(1.0 未満)
[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド	25 mg/kg 体重 (単回)	雄	—	ND	[1A](5.46)、[8](1.73)、[1B](1.64)、[1C](1.33)、その他(1.0 未満)
			+	ND	[1](5.33)、[8](4.33)、[7](1.11)、その他(1.0 未満)
		雌	—	ND	[1A](5.60)、[8](1.73)、[1B](1.62)、その他(1.0 未満)
			+	ND	[1](4.83)、[8](4.46)、[1A](1.11)、その他(1.0 未満)
	250 mg/kg 体重 (単回)	雄	—	ND	[1A](1.84)、その他(1.0 未満)
			+	ND	[1](2.93)、その他(1.0 未満)
		雌	—	ND	[1A](2.43)、その他(1.0 未満)
			+	ND	[1](2.63)、[8](1.70)、その他(1.0 未満)

ND：検出されず

[1A]：代謝物[1]のグルクロン酸抱合(推定)

[1B]：代謝物[1]の脱メチル化及びグルクロン酸抱合(推定)

[1C]：代謝物[1]の脱メチル化、水酸化及びグルクロン酸抱合(推定)

表 31 血漿中の代謝物 (µg/g)

標識体	投与量	性別	採血時間 (時間)	フロリルピ コキサミド	代謝物
[phe- ¹⁴ C] フロリル ピコキサ ミド	25 mg/kg 体重 (単回)	雄	1	ND	[3](0.198)、[16](0.154)、[2](0.109)、 [1](0.0646)
		雌	0.5	ND	[2](0.237)、[3](0.118)、[1](0.0931)、 [16](0.0286)
	250 mg/kg 体 重 (単回)	雄	4.5	ND	[3](0.136)、[12](0.0401)、 [2](0.0333)、[7](0.0162)、 [16](0.0153)
		雌	0.75	ND	[2](0.102)、[3](0.0955)、[12](0.0195)
[pyr- ¹⁴ C] フロリル ピコキサ ミド	25 mg/kg 体重 (単回)	雄	1	ND	[8](0.253)、[16](0.214)、[1](0.116)
			24	ND	ND
		雌	0.5	ND	[8](0.653)、[1](0.0895)、 [7](0.0523)、[16](0.0417)
			24	ND	ND
	250 mg/kg 体 重 (単回)	雄	4.5	ND	[8](0.685)、[16](0.599)、[7](0.411)
			24	ND	ND
		雌	0.75	ND	[8](1.52)、[1](0.561)
			24	ND	[8] (0.231)

ND : 検出されず

④ 排泄 (尿、糞及び胆汁中)

胆汁中排泄試験の投与後 48 時間における尿、糞及び胆汁中排泄率は表 32 に、薬物動態試験の投与後 168 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 33 に示されている。

単回経口投与後の排泄は低用量投与群及び高用量投与群とも速やかで、そのほとんどは投与後 48 時間以内に主に糞中に排泄された。反復経口投与後の排泄も単回投与後とほぼ同様であった。[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドの低用量投与群において呼気中への排泄はごく僅かであった。

胆汁中排泄率は 4.35%TAR~21.3%TAR で、高用量投与群では低下が認められた。胆汁中への排泄割合に性別による差は認められなかった。(参照 2、43)

表 32 胆汁中排泄試験の投与後 48 時間における尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C] フロリルピコキサミド		[pyr- ¹⁴ C] フロリルピコキサミド			
	単回経口		単回経口		単回経口	
投与方法	単回経口		単回経口		単回経口	
投与量	25 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	20.5	21.3	12.5	11.3	4.35	5.36
尿	1.46	2.34	6.34	9.47	4.09	5.92
ケージ洗浄液	0.945	0.0638	0.402	1.53	0.106	0.274
残存飼料	0.103	0.382	0.0592	0.548	0.101	1.76
糞	63.9	67.7	73.6	56.0	76.0	68.5
全血	0.00434	0.00333	0.000767	0.00162	0.0032	0.00049
消化管	0.00462	0.00826	0.0017	0.00917	0.00700	0.00381
カーカス	0.163	0.139	0.096	0.148	0.470	0.0846
消化管内容物	0.393	0.312	0.0774	0.339	0.610	0.158
合計	87.5	92.2	93.1	79.3	85.7	82.1

表 33 薬物動態試験の投与後 168 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フロリ ルピコキサミド		[pyr- ¹⁴ C] フロリルピコキサミド					
	単回経口		単回経口		単回経口		反復経口	
投与方法	単回経口		単回経口		単回経口		反復経口	
投与量	25 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
呼気	—	—	0.185	0.0318	—	—	—	—
組織	0.693	0.112	0.127	0.0063	0.0363	0.0164	0.130	0.0114
尿	7.14	12.4	15.1	24.5	9.80	17.5	19.2	40.4
ケージ洗浄液	0.919	1.99	2.87	5.09	4.47	11.8	1.70	3.76
糞	85.2	80.1	73.3	55.8	77.6	58.8	73.5	52.2
合計	94.0	94.6	91.6	85.4	91.9	88.1	94.5	96.4

— : 未測定

(2) ラット、マウス及びウサギ<参考資料⁴>

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 1~2 匹)、ICR マウス (一群雌雄各 2 匹) 及び NZW ウサギ (一群雌 1 匹) に [pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミド、[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は [pyr-¹⁴C]代謝物[1]を 33 又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 168 時間の動物体内動態の予備試験が実施された。

⁴ 供試動物数が少なく、テストガイドラインに準じていないことから、参考資料とした。

各動物種における薬物動態学的パラメータは表 34～37 に示されている。

フロリルピコキサミドは速やかに吸収され、 T_{max} はラットの血漿中で 2～6 時間、マウスの全血中で 0.5～6 時間、ウサギの血漿又は全血中で 0.5 時間であった。代謝物[1]もフロリルピコキサミドと同様に速やかに吸収され、 T_{max} はラットの血漿中で 1～3 時間であった。（参照 44）

表 34 ラットにおける薬物動態学的パラメータ

標識体	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド				[phe- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド				
投与量	100 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重				
試料	血漿		赤血球		血漿		赤血球		
性別	雄(1 匹)	雌(1 匹)	雄(1 匹)	雌(1 匹)	雄(1 匹)	雌(1 匹)	雄(1 匹)	雌(1 匹)	
T_{max} (hr)	3.00	2.00	12.0	1.00	6.00	6.00	12.0	6.00	
C_{max} (μ g/g)	8.30	7.00	10.2	1.40	9.30	6.60	7.10	1.90	
吸収 $T_{1/2}$ (hr)	1.11	0.26	4.78	0.507	1.64	1.82	3.41	3.02	
排泄 $T_{1/2}$ (hr)	α 相	4.33	8.72	5.85	1.42	2.77	2.77	6.53	8.22
	β 相	39.0	43.9	74.8	61.1	37.1	33.0	57.2	47.7
AUC_{0-t} (hr· μ g/g)	111	110	236	39.4	134	96.0	183	42.5	

表 35 ラットにおける薬物動態学的パラメータ
([pyr-¹⁴C]代謝物[1])

標識体	[pyr- ¹⁴ C]代謝物[1]				
投与量	100 mg/kg 体重				
試料	血漿		赤血球		
性別	雄(1 匹)	雌(1 匹)	雄(1 匹)	雌(1 匹)	
T_{max} (hr)	3.00	1.00	12.0	1.00	
C_{max} (μ g/g)	10.5	8.70	6.00	1.30	
吸収 $T_{1/2}$ (hr)	0.377	0.451	5.55	2.76	
排泄 $T_{1/2}$ (hr)	α 相	4.59	6.52	7.87	3.81
	β 相	34.5	39.2	70.8	130
AUC_{0-t} (hr· μ g/g)	123	104	185	31.6	

表 36 マウスにおける薬物動態学的パラメータ

標識体	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド	
投与量	100 mg/kg 体重	
試料	全血	
性別	雄(2 匹)	雌(2 匹)
T _{max} (hr)	0.500	6.00
C _{max} (μg/g)	6.40	5.20
吸収 T _{1/2} (hr)	0.072	0.106
排泄 T _{1/2} (hr)	α 相	3.19
	β 相	21.5
AUC _{0-t} (hr・μg/g)	38.5	80.6

表 37 ウサギにおける薬物動態学的パラメータ

標識体	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド					
投与量	100 mg/kg 体重			33 mg/kg 体重		
試料	血漿	全血	赤血球	血漿	全血	赤血球
性別	雌(1 匹)	雌(1 匹)	雌(1 匹)	雌(1 匹)	雌(1 匹)	雌(1 匹)
T _{max} (hr)	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
C _{max} (μg/g)	7.10	4.60	0.500	7.00	3.80	0.500
吸収 T _{1/2} (hr)	0.407	0.153	0.453	0.279	0.235	0.120
排泄 T _{1/2} (hr)	α 相	11.6	4.39	2.16	8.75	1.92
	β 相	40.5	29.5	59.6	47.3	26.2
AUC _{0-t} (hr・μg/g)	108	65.6	13.9	48.2	31.1	2.10

b. 吸収率

排泄 [5.(2)③] における尿、ケージ洗浄液及び呼気中放射能の合計から、フロリルピコキサミドの単回経口投与後 168 時間における吸収率は、ラットで 4.84%~34.6%、マウスで 20.7%~23.4%、ウサギで 75.3%~77.1%と算出された。また、代謝物[1]の単回経口投与後 168 時間における吸収率は、ラットで 20.7%~41.3%と算出された。

② 代謝

各動物種の尿中の代謝物は表 38 に示されている。

[pyr-¹⁴C]標識体を投与した全ての動物種において、代謝物[8]が最も多く認められた。[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミドを投与したラットでは、代謝物[1]及び[3]が認められた。未変化の被験物質はいずれの動物種においても検出限界未満であった。

表 38 各動物種の尿中の代謝物

動物種	標識体 (投与量)	代謝物	雄		雌	
			%TAR	%TRR	%TAR	%TRR
ラット	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコ キサミド (100 mg/kg 体重)	[8]	13.1	72.0	23.5	99.5
		未同定 A~D	0.590~1.65	3.2~9.1	0.00~0.112	0.0~0.5
	[phe- ¹⁴ C]フロリルピコ キサミド (100 mg/kg 体重)	[1]	0.142	3.03	NQ	NQ
		[3]	2.13	45.3	19.0	77.1
	[pyr- ¹⁴ C]代謝物[1] (100 mg/kg 体重)	未同定 A~D	0.03~1.43	NQ~30.4	NQ~3.54	NQ~14.4
		[8]	15.7	76.2	40.0	100
マウス	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコ キサミド (100 mg/kg 体重)	未同定 A~D	0.00~1.83	0.00~8.9	0.00	0.0
		[8]	15.3	80	17.3	78.6
ウサギ	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコ キサミド (100 mg/kg 体重)	未同定 A~D	0.00~3.04	0.0~15.9	0.00~3.45	0.0~15.7
		[8]	—	—	70.7	94.1
	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコ キサミド (33 mg/kg 体重)	未同定 A~D	—	—	0.00~4.43	0.0~5.9
		[8]	—	—	76.8	100
		未同定 A~D	—	—	0.00	0.0

NQ : 定量限界未満、— : 該当なし

各動物種の血中の代謝物は表 39 に示されている。

[pyr-¹⁴C]標識体を投与した全ての動物種において、代謝物[1]及び[8]が認められた。[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミドを投与したラットでは、未変化のフロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]及び[16]が認められた。(参照 44)

表 39 各動物種の血中の代謝物

動物種	標識体 (投与量)	代謝物	雄		雌	
			µg/g matrix	%TRR	µg/g matrix	%TRR
ラット	[pyr- ¹⁴ C]フロリル ピコキサミド (100 mg/kg 体重)	[1]	0.342	NA	0.0685	NA
		[8]	0.0352	NA	0.269	NA
	[phe- ¹⁴ C]フロリル ピコキサミド (100 mg/kg 体重)	フロリル ピコキサ ミド	0.598	23.1	0.572	28.6
		[1]	0.697	26.9	0.544	27.2
		[3]	NQ	NQ	0.388	19.4
		[16]	1.30	50.2	0.498	24.9
	[pyr- ¹⁴ C]代謝物[1] (100 mg/kg 体重)	[1]	0.214	NA	0.100	NA
		[8]	0.0669	NA	0.236	NA
マウス	[pyr- ¹⁴ C]フロリル ピコキサミド (100 mg/kg 体重)	[1]	0.179	NA	0.218	NA
		[8]	0.0292	NA	0.0579	NA
ウサギ	[pyr- ¹⁴ C]フロリル ピコキサミド (100 mg/kg 体重)	[1]	—	—	<0.005	NA
		[8]	—	—	0.269	NA
	[pyr- ¹⁴ C]フロリル ピコキサミド (33 mg/kg 体重)	[1]	—	—	<0.005	NA
		[8]	—	—	0.215	NA

NA : 適用なし、NQ : 定量限界未満、— : 該当なし

③ 排泄 (尿及び糞中)

各動物種における尿及び糞中排泄率は表 40～42 に示されている。

ラット及びマウスでは主に糞中に排泄され、ウサギでは主に尿中に排泄された。

(参照 44)

表 40 投与後 168 時間のラットにおける尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコ キサミド		[phe- ¹⁴ C]フロリルピコ キサミド		[pyr- ¹⁴ C]代謝物[1]	
	100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄(1 匹)	雌(1 匹)	雄(1 匹)	雌(1 匹)	雄(1 匹)	雌(2 匹)
尿	16.4	22.7	4.25	21.8	19.1	34.0
ケージ洗浄液	2.08	11.7	0.52	3.10	1.60	7.25
糞	82.4	60.5	90.7	68.2	76.0	54.2
呼気(CO ₂)	0.23	0.24	0.07	0.07	—	—
合計	101	95.1	95.5	93.2	96.7	95.5

— : 測定されず

表 41 投与後 168 時間のマウスにおける尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド	
投与量	100 mg/kg 体重	
性別	雄(2 匹)	雌(2 匹)
尿	15.1	15.6
ケージ洗浄液	5.64	7.80
糞	72.7	69.1

表 42 投与後 168 時間のウサギにおける尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド	
投与量	100 mg/kg 体重	33 mg/kg 体重
性別	雌(1 匹)	雌(1 匹)
尿	73.3	72.1
ケージ洗浄液	1.99	5.04
糞	17.2	17.5

(3) 肝細胞を用いた *in vitro* 比較代謝試験 (ヒト、ラット、マウス、イヌ及びウサギ)

動物代謝の種間差を調べるため、ヒト、ラット、マウス、イヌ及びウサギの肝細胞に[phe-¹⁴C]フロリルピコキサミド又は[pyr-¹⁴C]フロリルピコキサミドを 15 分又は 120 分間処理して、*in vitro* 比較代謝試験が実施された。肝細胞は市販品を利用し、生成された代謝物を同定・比較した。

各動物種の肝細胞において生成された代謝物は表 43 に示されている。

ヒト肝細胞における 5 つの代謝物 (代謝物[1]、[2]、[3]、[8]及び[16]) はラット、マウス及びウサギ肝細胞においても生成されることが確認された。イヌ肝細胞においては、代謝物[2]及びそのグルクロン酸抱合体である代謝物[3]の生成が認められなかったが、LC/MS フルスキャン分析において代謝物[3]が確認された。

以上の結果から、フロリルピコキサミドの代謝経路に種差はないと考えられた。(参照 2、45)

表 43 各動物種の肝細胞において生成された代謝物 (%TAR)

代謝物	ヒト		ラット		マウス		イヌ		ウサギ	
	15分	120分	15分	120分	15分	120分	15分	120分	15分	120分
[phe- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド										
フロリルピコキサミド	5.07	3.88	1.41	12.2	4.04	8.02	10.6	6.15	6.33	6.48
代謝物[1]	74.5	40.6	40.5	11.0	43.6	9.23	65.1	40.4	11.1	7.89
代謝物[2]	3.94	8.80	13.1	0	5.26	0	0	0	59.9	17.9
代謝物[3]	0	5.60	2.89	33.7	7.28	13.5	0	0	0	11.4
代謝物[16]	10.5	22.1	28.9	8.37	25.2	0	17.9	38.9	5.58	0
未同定代謝物	1.35	13.6	3.94	28.4	9.08	63.5	0.831	7.17	12.8	52.0
抽出残渣	4.60	5.40	9.30	6.20	5.50	5.70	5.60	7.40	4.30	4.40
[pyr- ¹⁴ C]フロリルピコキサミド										
フロリルピコキサミド	26.9	12.5	2.47	2.39	19.7	8.47	16.8	3.71	27.3	8.02
代謝物[1]	51.5	34.9	40.4	8.08	31.7	14.9	55.7	34.0	11.2	10.7
代謝物[8]	3.44	17.5	20.6	52.2	14.1	21.7	0	2.8	53.9	75.1
代謝物[16]	10.7	18.6	30.7	7.86	17.9	0	19.6	44.2	2.85	0
未同定代謝物	1.32	10.7	2.38	25.5	11.8	49.1	2.37	7.45	0	0.699
抽出残渣	6.10	5.70	3.50	3.90	4.70	6.00	5.50	7.80	4.80	5.50

注) HPLC による分析

0: 検出されたが定量できず

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験 (経口投与)

フロリルピコキサミド原体のラットを用いた急性毒性試験 (経口投与) が実施された。

結果は表 44 に示されている。(参照 2、46)

表 44 急性毒性試験結果概要 (経口投与、原体)

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
Wistar ラット ^{a, b} 雌 6 匹	>2,000	投与量: 2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

a: 溶媒は 0.5%CMC 水溶液

b: 毒性等級法による評価

7. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、300、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 45 参照) による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 28 日に血液を、剖検 1 週間前に 24 時間尿を採取し、フ

ロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[8]について血中及び尿中濃度を測定した（結果は表 46 及び 47 参照）。

表 45 28 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.9	84.0	230
	雌	26.1	85.2	243

表 46 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[8]の
血中薬物動態学的パラメータ

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
フロリルピコ キサミド	AUC ₂₄ (hr・µg/g)	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a
代謝物[1]		NA ^a	NA ^a	0.874	NA ^a	0.732	1.24
代謝物[8]		NA ^b	1.45	5.30	1.12	3.35	10.1

NA^a：血中濃度の平均値が定量限界未満であったため算出されず

NA^b：定量可能なサンプル数が少ないため算出されず

表 47 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[8]の尿中濃度（µg/kg 体重）

分析対象 化合物	雄			雌		
	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
フロリルピコ キサミド	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	27.3
代謝物[1]	NQ	6.04	20.0	3.28	14.1	16.4
代謝物[8]	775	2,670	9,840	2,640	10,000	29,600

NQ：定量限界未満

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌で、肝比重量⁵増加、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認め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、3,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (84.0 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 3,000 ppm (243 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 47）

⁵ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 48 28 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1~4 日以降)^{§1} ・ 摂餌量減少(投与 1~4 日以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Ret 増加^{§1} ・ TG 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性/中間帯肝細胞肥大^{§2} 	3,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1,000、3,000、4,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 27 日（雄）又は 28 日（雌）に血液を、投与 22 日（雄）及び 23 日（雌）に 24 時間尿を採取し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1] 及び[8]について血中及び尿中濃度を測定した（結果は表 50 及び 51 参照）。

表 49 28 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	69.9	206	278	345
	雌	75.8	247	320	355

表 50 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[8]の
血中薬物動態学的パラメータ

分析対象 化合物	項目	雄				雌			
		1,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm	5,000 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm	5,000 ppm
フロリルピコ キサミド	AUC ₂₄ (hr・µg/g)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
代謝物[1]		0.0316	0.137	0.142	0.177	0.106	0.218	0.303	0.273
代謝物[8]		0.249	0.867	1.62	1.61	0.858	2.89	2.98	3.60

NA：血漿中濃度の平均値が定量限界未満であったため算出されず。

表 51 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[8]の尿中濃度 (µg/kg 体重)

分析対象 化合物	雄				雌			
	1,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm	5,000 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm	5,000 ppm
フロリルピコ キサミド	3.90	10.5	15.4	21.1	7.58	47.0	51.5	28.4
代謝物[1]	4.87	14.0	22.6	25.5	8.32	52.7	75.2	40.1
代謝物[8]	1,510	3,950	8,750	8,340	3,250	9,220	9,430	17,100

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雄において、肝臓の絶対及び比重量増加⁶、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認め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、4,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められ、雌では 5,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雄で 3,000 ppm (206 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (320 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 48)

表 52 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 5 日以降)^{§1} ・摂餌量減少(投与 1 週) ・RBC^{§1}、Hb、Ht^{§1} 及び MCV 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 5 日以降)^{§1} ・摂餌量減少(投与 1 週)^{§1}
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対^{§2} 及び比重量増加 ・肝細胞肥大^{§3} ・甲状腺ろ胞細胞肥大^{§3} 	4,000 ppm 以下 毒性所見なし
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	

§1: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2: 5,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§3: 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性/免疫毒性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、300、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 53 参照) による 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性/免疫毒性併合試験が実施された。投与 87 日 (雌) 又は 88 日 (雌) に SRBC が静脈内投与された。本試験の 0 及び 3,000 ppm 投与群については、一群雌雄各 10 匹の回復群を設け、90 日間投与後、28 日間の回復期間を設けた。また、投与 90 日及び 91 日に血液を、投与 85 日に 24 時間尿を採取し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[8]、[16]及び[21]について血中及び尿中濃度を

⁶ 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

測定した（結果は表 54～56 参照）。

表 53 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性/免疫毒性併合試験（ラット）の
平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.2	59.4	177
	雌	18.8	63.0	185

表 54 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[8]、[16]及び[21]の
血中濃度 (µg/g)

分析対象 化合物	採血時期		雄			雌		
	日	時刻	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
フロリルピ コキサミド	90	9:00	0	0.00398	0.0112	0	0.00313	0
		12:00	0	0	0	0	0	0.00567
		14:00	0	0	0	0	0	0
	91	8:00	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	90	9:00	0	0.00883	0.0331	0	0.0241	0.0387
		12:00	0	0	0.00503	0	0.0180	0.0322
		14:00	0	0	0	0	0.0148	0.0255
	91	8:00	0	0	0	0	0	0
代謝物[8]	90	9:00	0.00307	0.0441	0.140	0.0316	0.127	0.311
		12:00	0	0.0212	0.0510	0.0163	0.0729	0.169
		14:00	0	0.0147	0.0429	0.00582	0.0549	0.143
	91	8:00	0	0	0	0	0	0.0243
代謝物[16]	90	9:00	0	0.00225	0.00254	0	0	0.0200
		12:00	0	0	0.0139	0	0	0.0152
		14:00	0	0	0.00970	0	0	0.00602
	91	8:00	0	0	0	0	0	0
代謝物[21]	90	9:00	0	0	0	0	0	0
		12:00	0	0	0	0	0	0
		14:00	0	0	0	0	0	0
	91	8:00	0	0	0	0	0	0

- ・各データは 6 匹の平均値
- ・分析値が検出限界（0.0134 µg/g）以下の場合、0 µg/g として平均値を算出した。

表 55 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[8]、[16]及び[21]の
血中薬物動態学的パラメータ

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
TMI(mg/kg体重/日)		13.9	45.0	138	13.8	50.0	144
フロリルピ コキサミド	AUC ₂₄	NC	0.0438	0.123	NC	0.0345	0.0142
	AUC ₂₄ /TMI	NC	0.000910	0.000865	NC	0.000692	0.000093 2
代謝物[1]	AUC ₂₄	NC	0.0970	0.378	NC	0.466	0.773
	AUC ₂₄ /TMI	NC	0.00216	0.00275	NC	0.00933	0.00541
代謝物[8]	AUC ₂₄	0.0337	0.693	2.12	0.449	2.16	5.34
	AUC ₂₄ /TMI	0.00243	0.0154	0.0152	0.0324	0.0431	0.0373
代謝物[16]	AUC ₂₄	NC	0.0248	0.416	NC	NC	0.322
	AUC ₂₄ /TMI	NC	0.000568	0.00299	NC	NC	0.00219
代謝物[21]	AUC ₂₄	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	NC	NC	NC	NC

TMI：投与 85～91 日の被験物質摂取量

AUC₂₄：hr・mg/kg、AUC₂₄/TMI：hr・mg/kg・kg 体重・日/mg

NC：血中濃度が 0 mg/kg となったため、各パラメータは算出されなかった。

表 56 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[8]、[16]及び[21]の
尿中濃度及び排泄量

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
尿重量(g)		9.9	10.2	12.0	10.4	9.5	9.0
TMI (nmol/ラット/日)		7,900	26,200	76,900	4,760	16,300	46,400
フロリルピ コキサミド	濃度 (mg/kg)	0.116	0.225	1.16	0.0135	0.0907	0.266
	量(nmol)	1.82	4.33	28.3	0.349	1.72	4.43
	%投与量	0.0231	0.0168	0.0366	0.00717	0.0106	0.00950
代謝物[1]	濃度 (mg/kg)	0.0832	0.243	0.685	0.0383	0.154	0.320
	量(nmol)	1.58	5.21	17.3	0.827	3.14	5.64
	%投与量	0.0201	0.0203	0.0223	0.0172	0.0193	0.0122
代謝物[8]	濃度 (mg/kg)	11.2	40.2	107	21.0	71.7	234
	量(nmol)	430	1,690	5,240	853	2,850	8,390
	%投与量	5.45	6.48	6.80	17.8	17.5	18.1
代謝物[16]	濃度 (mg/kg)	0	0.00310	0.0143	0	0.00875	0.0251
	量(nmol)	0	0.0545	0.349	0	0.171	0.437
	%投与量	0	0.000204	0.000451	0	0.00105	0.000944
代謝物[21]	濃度 (mg/kg)	0	0	0	0	0	0
	量(nmol)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0

・濃度分析値が検出限界 (0.00835 µg/g) 以下の場合、0 µg/g とした。

TMI : 投与 85~91 日の被験物質摂取量

%投与量 : 各物質質量 (nmol) ÷ TMI (nmol/ラット/日) × 100%

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

雄においては、3,000 ppm 投与群で、肝臓の絶対及び比重量増加並びに小葉中心性/中間帯肝細胞肥大、雌においては、1,000 ppm 以上投与群で肝比重量増加、3,000 ppm 投与群で肝絶対重量増加が認められたが、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認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

3,000 ppm 投与群の雄で認められた毒性所見は、28 日間の回復期間後にはほぼ認められなかったが、体重増加抑制は完全には回復しなかった。

いずれの投与群においても、FOB 及び神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかった。

いずれの投与群においても、血清中 SRBC 特異的 IgM 抗体濃度並びに脾臓及び胸腺重量に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (59.4 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 3,000 ppm (185 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性及び免疫毒性は認められなかった。(参照 2、49、50)

表 57 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性/免疫毒性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 8 日以降)[§] ・ 摂餌量減少(投与 4 日以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 尿中ビリルビン増加 	3,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、150、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 58 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験の 0 及び 1,500 ppm 投与群については、一群雌雄各 10 匹の回復群を設け、90 日間投与後、28 日間の回復期間を設けた。また、投与 90 日に血液を、投与 91 日又は 92 日に尿を採取し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[8]、[16]及び[21]について血中及び尿中濃度を測定した(結果は表 59~61 参照)。

表 58 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.1	59.7	192
	雌	21.9	68.3	201

表 59 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[8]、[16]及び[21]の
血中濃度 (µg/g)

分析対象 化合物	採血時期		雄			雌		
	日	時刻	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
フロリルピ コキサミド	90	8:00	0	0	0	0	0	0
		11:00	0	0	0	0	0	0
		13:00	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	90	8:00	0	0.0206	0.0571	0	0.0273	0.0642
		11:00	0	0.0181	0.0562	0	0.0396	0.0574 ^a
		13:00	0	0.0181	0.0547	0	0.0229	0.0532
代謝物[8]	90	8:00	0	0.00520	0.0362	0	0.0311	0.0788
		11:00	0	0.00237	0.0337	0	0.0184	0.0427 ^a
		13:00	0	0	0.0224	0	0.0174	0.0434
代謝物[16]	90	8:00	0	0	0.0214	0	0	0.00798
		11:00	0	0	0.0220	0	0	0.00350 ^a
		13:00	0	0	0.0184	0	0	0
代謝物[21]	90	8:00	0	0	0	0	0	0
		11:00	0	0	0	0	0	0
		13:00	0	0	0	0	0	0

- ・各データは6匹の平均値
- ・分析値が検出限界 (0.0134 µg/g) 以下の場合、0 µg/g として平均値を算出した。
- a: サンプルなし又はサンプリングエラーのため、4匹の平均値

表 60 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[8]、[16]及び[21]の
血中薬物動態学的パラメータ

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
TMI (mg/kg体重/日)		15.1	53.7	173	16.9	50.4	167
フロリルピ コキサミド	AUC ₂₄	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	NC	NC	NC	NC
代謝物[1]	AUC ₂₄	NC	0.461	1.34	NC	0.640	1.47
	AUC ₂₄ /TMI	NC	0.00846	0.00796	NC	0.0127	0.00911
代謝物[8]	AUC ₂₄	NC	0.0631	0.716	NC	0.494	1.59
	AUC ₂₄ /TMI	NC	0.00121	0.00440	NC	0.00974	0.00983
代謝物[16]	AUC ₂₄	NC	NC	0.484	NC	NC	0.0533
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	0.00295	NC	NC	0.000330
代謝物[21]	AUC ₂₄	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	NC	NC	NC	NC

- TMI: 投与 88~92 日 (雄) 又は投与 88~93 日 (雌) の被験物質摂取量
AUC₂₄: h・mg/kg、AUC₂₄/TMI: hr・mg/kg・kg 体重・日/mg
NC: 血中濃度が 0 mg/kg となったため、各パラメータは算出されなかった。

表 61 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[8]、[16]及び[21]の尿中濃度 (µg/g)

分析対象化合物	雄			雌		
	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
尿重量(g)	0.0614	0.0798	0.110	0.0597	0.0497	0.0583
フロリルピコキサミド	0	0	0.0188	0.0247	0	0
代謝物[1]	0	0.00164	0.0343	0.0151	0.0182	0.0412
代謝物[8]	3.61	11.8	43.7	3.59	20.0	56.8
代謝物[16]	0	0.00445	0.0407	0	0.00703	0.0154
代謝物[21]	0	0	0	0	0	0

・濃度分析値が検出限界 (0.00807 µg/g) 以下の場合、0 µg/g とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 62 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雄並びに 500 ppm 以上投与群の雌で、肝比重量増加⁷、小葉中心性/中間帯肝細胞肥大⁸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認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

28 日間の回復後、1,500 ppm 投与群の雌で認められた体重増加抑制については回復傾向がみられ、摂餌量は対照群と同程度に回復した。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,500 ppm (192 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (68.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 50、51)

表 62 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
1,500 ppm	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制(投与 1~4 日以降) [§] ・摂餌量減少(投与 1~4 日以降)
500 ppm 以下		毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(5) 7 又は 14 日間亜急性毒性試験 (ラット及びマウス) <参考資料⁹>

Fischer ラット (一群雌各 3 匹) 及び ICR マウス (一群雌各 3 匹) を用いた混餌投与による 7 又は 14 日間亜急性毒性試験が、ラットにおいては 0、1,000、2,500 又は 5,000 ppm、マウスにおいては 0、500、1,250 又は 2,500 ppm の用量で実施され、臨床症状、体重変化、摂餌量、臓器重量測定 (肝臓及び腎臓のみ)、

⁷ 1,500 ppm 投与群の雄では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

⁸ 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

⁹ 動物数、投与期間等がテストガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

病理組織学的検査（最高用量投与群のみ）が実施された。それぞれの平均検体摂取量は表 63（ラット）及び 64（マウス）に示されている。

表 63 7 又は 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm ^a	2,500 ppm ^a	5,000 ppm ^b
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	77.9	186	374

^a : 7 日間投与、^b : 14 日間投与

表 64 7 又は 14 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm ^a	1,250 ppm ^a	2,500 ppm ^b
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	96.6	245	491

^a : 7 日間投与、^b : 14 日間投与、摂取量が測定できなかった時期がある。

ラットの 1,000 ppm 以上投与群において投与初期に体重及び摂餌量減少がみられ、摂餌量減少は混餌飼料の嗜好性の低下による影響が考えられた。5,000 ppm 投与群において、肝臓の絶対及び比重量増加及び細胞質の好酸性増加を伴うごく軽度の小葉中心性/中間帯肝細胞肥大が認められた。

マウスにおいても 500 ppm 以上投与群において投与初期に体重減少が認められ、摂餌量は対照群と同等であったものの、特に 2,500 ppm 投与群では検体の忌避によると考えられる激しい餌の掻き出しがみられ、投与開始後 2 日等の摂餌量が算出できなかった。2,500 ppm 投与群において、肝臓の絶対及び比重量増加及び細胞質の好酸性増加を伴うごく軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。
(参照 52)

(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）を用いたカプセル経口投与（原体：0、60、150 及び 400 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌で水様便等が認められたことから、無毒性量は雄で 60 mg/kg 体重/日、雌で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、53）

表 65 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少(投与 1 週) ・摂餌量減少(投与 1~4 週)[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・水様便(投与 1 週以降) ・体重減少(投与 1 及び 2 週) ・摂餌量減少(投与 1 週以降)
150 mg/kg 体重/日以上	・水様便(投与 1 週以降)	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
60 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

・150 mg/kg 体重/日群の雄 1 例、400 mg/kg 体重/日群の雄 1 例及び 400 mg/kg 体重/日群の雌 1 例は、投与 73 日まで定期的に補給食が与えられた。また、400 mg/kg 体重/日群の雌 1 例は脱水のため、投与 17~39 日に点滴が施された。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(7) 2~5 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹⁰＞

混餌飼料の嗜好性を確認するため、ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌投与（原体：雄¹¹：1,500、2,500 及び 4,000 ppm、雌：3,000 及び 7,500 ppm：検体摂取量は表 66 参照）による 2~5 日間亜急性毒性試験が実施され、臨床症状、体重変化及び摂餌量が記録された。

表 66 2~5 日間亜急性毒性試験（イヌ）の検体摂取量

投与群		1,500 ppm/2,500 ppm/4,000 ppm	3,000 ppm	7,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.6~59.6 ^e /50.7~78.9 ^c /66.3~95.3 ^e		
	雄 ^a	22.7~36.0 ^b /29.5~65.5 ^b /11.0~81.6 ^d		
	雌		50.6~85.2 ^d	45.0~151 ^b

^a：混餌飼料にピーナッツバター香料 0.5%添加

^b：2 日間投与、^c：3 日間投与、^d：4 日間投与、^e：5 日間投与

雄の 1,500 ppm 以上の用量及び雌の 3,000 ppm 投与群で軟便等の便の所見が認められた。雄では 2,500 ppm 以上の用量で、雌では 3,000 ppm 以上投与群で投与前値と比較して体重及び摂餌量減少が認められた。混餌飼料にピーナッツバター香料を添加した雄では 1,500 ppm 以上の用量で投与前値と比較して体重及び摂餌量減少が認められ、嗜好性は改善されなかった。本試験の結果から、ラット及びマウスと比較して検体の摂取量が少なく、混餌投与では十分に検体を摂取させることが困難であると判断された。（参照 2、54）

(8) 21 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹²＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：250 及び 500/400 mg/kg 体重/日）による 21 日間亜急性毒性試験が実施された。

¹⁰ 対照群が設定されておらず、動物数、投与期間等がテストガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

¹¹ 同一動物に 1,500、2,500、4,000 ppm の用量でそれぞれ 2~5 日間ずつ投与された。

¹² 対照群が設定されておらず、供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

主な毒性所見として、試験前値と比較して 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で摂餌量減少が、500/400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重減少が認められた。(参照 55)

表 67 21 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500/400 mg/kg 体重/日 ^a	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 ・体重減少 ・BUN 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、流涎 ・体重減少 ・BUN 及びクロール増加
250 mg/kg 体重/日以上 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ・水様便及び軟便並びに流涎 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・水様便及び軟便 ・摂餌量減少

・いずれの所見も統計検定が行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 雌雄とも 500 mg/kg 体重/日の用量で投与を開始したが、体重と摂餌量の著しい減少が認められたため、投与 8 日に 400 mg/kg 体重/日へ下げた。500/400 mg/kg 体重/日投与群の雌は、300 mg/kg 体重/日で 3 日間、750 mg/kg 体重/日で 3 日間投与された後、2 週間休薬された動物を用いた。

^b : 250 mg/kg 体重/日投与群の雌は、100 mg/kg 体重/日で 3 日間、500 mg/kg 体重/日で 3 日間投与された後、2 週間休薬された動物を用いた。

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (発がん性群 : 一群雌雄各 70 匹、慢性毒性群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、300、1,000、3,000 ppm (雄のみ) 及び 4,000 ppm (雌のみ)、平均検体摂取量は表 68 参照) による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。また、血液及び尿を複数回採取し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]及び[16]について血中及び尿中濃度を測定した (結果は表 69~71 参照)。

表 68 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		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.9	39.7	123	/
	雌	14.0	46.9	/	200

/ : 該当なし

表 69 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]及び[16]の
血中濃度 (ng/mL)

分析対象 化合物	採血時間 (照明点灯後)	雄			雌		
		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
採取時期		投与183日			投与184日		
フロリルピ コキサミド	1時間	0	0	0	0	0	0
	3時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	1時間	0	0	0	0	NC ^a	NC
	3時間	0	0	0	0	NC ^a	NC
	7時間	0	0	NC ^a	0	NC ^a	NC
代謝物[3]	1時間	NC ^a	199	391	0	208	NC
	3時間	NC ^a	156	435	0	204	NC
	7時間	0	143	358	0	132	NC
代謝物[8]	1時間	0	69.4	198	25.7	199	NC
	3時間	0	27.8	167	0	156	NC
	7時間	0	13.7	87.3	0	94.5	NC
代謝物[16]	1時間	0	0	NC ^a	0	0	0
	3時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0
採取時期		投与363日			投与364日		
フロリルピ コキサミド	1時間	0	0	0	0	0	0
	3時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	1時間	0	0	NC ^a	0	0	NC
	3時間	0	0	NC ^a	0	0	NC
	7時間	0	0	NC ^a	0	0	NC
代謝物[3]	1時間	NC ^a	121	751	0	117	NC
	3時間	0	83.6	614	0	74.2	NC
	7時間	0	80.1	534	0	48.5	NC
代謝物[8]	1時間	0	28.4	208	NC	148	NC
	3時間	0	22.5	185	NC	98.2	NC
	7時間	0	12.5	204	NC	39.1	NC
代謝物[16]	1時間	0	0	NC ^a	0	0	0
	3時間	0	0	NC ^a	0	0	0
	7時間	0	0	NC ^a	0	0	0

- ・各データは 10 匹の平均値
 - ・いずれの分析対象化合物も定量限界 (LOQ) 60.0 ng/mL、検出限界 (LOD) 20.0 ng/mL
 - ・検出限界以下の測定値は 0 ng/mL として算出した。
- NC：測定された動物が 3 匹未満のため算出されず
a：報告書表中には数値があるが、検出された動物が 3 匹未満のため NC とした。

表 70 代謝物[3]及び[8]の血中薬物動態学的パラメータ

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
試料採取時期		投与183日			投与184日		
TMI ^a (mg/kg体重/日)		11.4	40	125	14.4	46.6	205
代謝物[3]	AUC ₂₄	NC	4,100	9,150	NA	4,140	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	101	77.7	NA	88.2	NC
代謝物[8]	AUC ₂₄	NA	955	3,620	257	3,490	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NA	24.0	29.2	17.8	75.5	NC
試料採取時期		投与363日			投与364日		
TMI ^b (mg/kg体重/日)		9.82	34.7	108	12.5	42.2	180
代謝物[3]	AUC ₂₄	NC	3,900	15,200	NA	1,920	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	155	141	NA	44.0	NC
代謝物[8]	AUC ₂₄	NA	489	4,880	NC	2,210	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NA	16.8	46.2	NC	52.5	NC

・フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[16]はほとんど検出されなかったことから算出されず

AUC₂₄ : hr・ng/mL、AUC₂₄/TMI : hr・ng/mL・kg体重・日/mg

NA : 検出限界以下の測定値を0 ng/mLとしたため算出されず

NC : 測定された動物が3匹未満のため算出されず

a : 投与24～25週の被験物質摂取量、b : 投与48～49週の被験物質摂取量

表 71 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]及び[16]の尿中濃度

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
試料採取時期		投与100～101日			投与101～102日		
TMI ^a (mg/kg体重/日)		13.1	43.3	136	15.8	53.9	181
フロリルピコ キサミド	濃度(ng/mL)	7.93	53.4	947	NA	238	2,420
	%投与量	0.00227	0.0032	0.018	NA	0.0148	0.0596
代謝物[1]	濃度(ng/mL)	100	369	1,510	135	646	1,510
	%投与量	0.0314	0.0235	0.029	0.0505	0.0523	0.0392
代謝物[3]	濃度(ng/mL)	5,500	32,700	69,400	16,100	69,800	249,000
	%投与量	1.77	2.68	1.75	6.27	6.67	5.48
代謝物[8]	濃度(ng/mL)	27,100	94,500	NA	NA	NA	NA
	%投与量	13.9	13	NA	NA	NA	NA
代謝物[16]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
試料採取時期		投与191～192日			投与192～193日		
TMI ^b (mg/kg体重/日)		11.4	40.0	125	14.4	46.6	205
フロリルピ コキサミド	濃度(ng/mL)	NA	116	347	NA	143	1,510
	%投与量	NA	0.0091	0.00971	NA	0.0154	0.0314
代謝物[1]	濃度(ng/mL)	112	337	494	123	634	1,050
	%投与量	0.0378	0.0346	0.0157	0.05	0.0658	0.0264
代謝物[3]	濃度(ng/mL)	13,800	40,800	NC	NC	NC	NC
	%投与量	4.94	4.32	NC	NC	NC	NC
代謝物[8]	濃度(ng/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	%投与量	NA	NA	NA	NA	NA	NA
代謝物[16]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
試料採取時期		投与359～360日			投与360～361日		
TMI ^c (mg/kg体重/日)		9.82	34.7	108	12.5	42.2	180
フロリルピ コキサミド	濃度(ng/mL)	0	NA	256	53.9	125	1,270
	%投与量	0	NA	0.00653	0.0242	0.0221	0.0248
代謝物[1]	濃度(ng/mL)	44.0	205	868	36.2	185	1,050
	%投与量	0.0111	0.0145	0.0291	0.0188	0.0283	0.0204
代謝物[3]	濃度(ng/mL)	NA	NC	NA	NC	NC	NC
	%投与量	NA	NC	NA	NC	NC	NC
代謝物[8]	濃度(ng/mL)	18,300	71,600	196,000	25,400	84,300	329,000
	%投与量	8.25	11.5	10.6	21.9	22.5	16.2
代謝物[16]	濃度(ng/mL)	NA	0	NA	0	0	0
	%投与量	NA	0	NA	0	0	0

・各データは10匹の平均値

・いずれの分析対象化合物も定量限界 (LOQ) 60.0 ng/mL、検出限界 (LOD) 20.0 ng/mL

検出限界以下の測定値は0 ng/mLとして、平均値及びSDを算出した。

NA：検出限界以下の測定値あるいは報告値なしであったため算出されず

NC：測定された動物が3匹未満のため算出されず

%投与量：各物質質量 (nmol) ÷ TMI (nmol/ラット/日) × 100%

a：投与12～13週の被験物質摂取量、b：投与24～25週の被験物質摂取量、c：投与48～49週の被験物質摂取量

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 72 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌については、生存数が投与 102 週に 12 匹にまで減少したことから投与 103 週に試験を終了した。対照群と投与群で生存率に有意差は認められなかった。

慢性毒性群及び発がん性群の 3,000 ppm 投与群の雄で、肝臓の絶対¹³及び比重量増加並びに小葉中心性/中間帯肝細胞肥大、4,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性/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認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

検体投与に関連する腫瘍性病変として、3,000 ppm 投与群の雄で皮膚の基底細胞腫の発生頻度が有意な増加傾向を示したが、Fischer の正確確率検定では有意差は認められなかった。解剖学的にランダムな部位（耳、背側腰部、腹側胸部、鼻口部、右後肢の 2 箇所）で発生したこと、皮膚の過形成や異形成等の前癌病変がみられないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、4,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 3,000 ppm (123 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (46.9 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、56、57）

表 72 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
3,000(雄)/4,000(雌) ppm	3,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制(投与期間累積) ・摂餌量減少(投与 1～25 週) [§]
1,000 ppm 以下		毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 73 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。また、投与 14、26、46、54 及び 78 週時に一群雌雄各 8 匹から血液及び尿を採取し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]及び[16]について

¹³ 慢性毒性群及び発がん性群の 3,000 ppm 投与群の雄について、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

血中及び尿中濃度を測定した（結果は表 74～77 参照）。

表 73 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.4	55.3	172
	雌	20.4	72.2	230 ^a

^a : 投与 45 週までの値

表 74 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]及び[16]の血中濃度 (ng/mL)

分析対象 化合物	採血時間 (照明点灯後)	雄			雌		
		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm ^a
試料採取時期		投与92日					
フロリルピコ キサミド	2時間	0	0	0	0	0	0
	5時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	2時間	0	0	NC ^b	0	0	36.9
	5時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0
代謝物[3]	2時間	76.9	289	NC ^b	0	0	0
	5時間	NC ^b	206	NC ^b	0	0	0
	7時間	NC ^b	181	NC ^b	0	0	0
代謝物[8]	2時間	0	0	69.0	0	0	122
	5時間	0	0	NC ^b	0	0	41.2
	7時間	0	0	0	0	0	32.7
代謝物[16]	2時間	0	0	0	0	0	0
	5時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0
試料採取時期		投与176日					
フロリルピコ キサミド	2時間	0	0	0	0	0	0
	5時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	NC ^b
代謝物[1]	2時間	0	0	27.3	0	0	NC ^b
	5時間	0	0	40.5	0	0	0
	7時間	0	0	NC ^b	0	0	0
代謝物[3]	2時間	45.8	249	NC ^b	0	0	0
	5時間	51.5	236	36.0	0	0	0
	7時間	41.0	235	NC ^b	0	0	0
代謝物[8]	2時間	0	0	51.7	0	0	101
	5時間	0	0	48.4	0	0	46.3
	7時間	0	0	64.6	0	NC ^b	53.6
代謝物[16]	2時間	0	0	0	0	0	NC ^b
	5時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0

分析対象 化合物	採血時間 (照明点灯後)	雄			雌		
		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm ^a
試料採取時期		投与316日					
フロリルピコ キサミド	2時間	0	0	0	0	0	0
	5時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	2時間	0	0	33.5	0	0	67.9
	5時間	0	0	35.4	0	0	27.3
	7時間	0	0	30.4	0	0	NC ^b
代謝物[3]	2時間	40.6	126	0	0	0	0
	5時間	32.5	86.3	NC ^b	0	0	0
	7時間	NC ^b	115	0	0	0	0
代謝物[8]	2時間	0	0	58.5	0	0	113
	5時間	0	0	52.9	0	0	57.5
	7時間	0	0	50.9	0	0	45.4
代謝物[16]	2時間	0	0	NC ^b	0	0	0
	5時間	0	0	0	0	0	0
	7時間	0	0	0	0	0	0
試料採取時期		投与372日					
フロリルピコ キサミド	2時間	0	0	0	0	0	—
	5時間	0	0	0	0	0	—
	7時間	0	0	0	0	0	—
代謝物[1]	2時間	0	0	64.4	0	NC ^b	—
	5時間	0	NC ^b	36.6	0	0	—
	7時間	0	0	60.1	0	0	—
代謝物[3]	2時間	23.2	209	NC ^b	0	0	—
	5時間	NC ^b	208	NC ^b	0	0	—
	7時間	29.8	199	NC ^b	0	0	—
代謝物[8]	2時間	0	NC ^b	79.8	0	NC ^b	—
	5時間	0	0	60.7	0	0	—
	7時間	0	0	61.6	0	0	—
代謝物[16]	2時間	0	0	24.4	0	0	—
	5時間	0	0	0	0	0	—
	7時間	0	0	0	0	0	—

分析対象化合物	採血時間 (照明点灯後)	雄			雌		
		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm ^a
試料採取時期		投与540日					
フロリルピコキサミド	2時間	0	0	0	0	0	—
	5時間	0	0	0	0	0	—
	7時間	0	0	0	0	0	—
代謝物[1]	2時間	0	0	30.1	0	0	—
	5時間	0	0	52.8	0	0	—
	7時間	0	0	43.3	0	0	—
代謝物[3]	2時間	50.5	203	NC ^b	NC ^b	0	—
	5時間	45.5	242	NC ^b	0	0	—
	7時間	33.2	193	44.6	NC ^b	0	—
代謝物[8]	2時間	0	NC ^b	87.9	0	29.8	—
	5時間	0	0	55.6	0	0	—
	7時間	0	0	51.2	0	0	—
代謝物[16]	2時間	0	0	NC ^b	0	0	—
	5時間	0	0	0	0	0	—
	7時間	0	0	NC ^b	0	0	—

・各データは8匹の平均値

・いずれの分析対象化合物も定量限界 (LOQ) 60.0 ng/mL、検出限界 (LOD) 20.0 ng/mL
検出限界以下の測定値は0 ng/mLとした。

^a : 投与46週で終了

NC^b : 報告書表中には数値があるが、測定された動物が3匹未満のため算出されず

表 75 代謝物[1]、[3]、[8]及び[16]の血中薬物動態学的パラメータ

分析対象化合物		雄			雌		
		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm ^f
試料採取時期		投与92日					
TMI ^a (mg/kg体重/日)		15.4	56.2	177	17.9	70.1	181
代謝物[1]	AUC ₂₄	NA	NA	NC	NA	NA	406
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	NC	NA	NA	2.21
代謝物[3]	AUC ₂₄	915	5,590	NC	NA	NA	NA
	AUC ₂₄ /TMI	61.9	103	NC	NA	NA	NA
代謝物[8]	AUC ₂₄	NA	NA	760	NA	NA	1,780
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	4.40	NA	NA	9.93
試料採取時期		投与176日					
TMI ^b (mg/kg体重/日)		15.4	53.1	161	17.9	67.7	180
代謝物[1]	AUC ₂₄	NA	NA	487	NA	NA	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	2.92	NA	NA	NC
代謝物[3]	AUC ₂₄	1,060	5,800	484	NA	NA	NA
	AUC ₂₄ /TMI	76.8	118	3.39	NA	NA	NA
代謝物[8]	AUC ₂₄	NA	NA	1,370	NA	NC	1,790
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	8.44	NA	NC	10.1

分析対象化合物	雄			雌			
	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm ^f	
試料採取時期	投与316日						
TMI ^c (mg/kg体重/日)	14.3	47.1	147	16.4	60.6	173	
代謝物[1]	AUC ₂₄	NA	NA	524	NA	NA	997
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	3.70	NA	NA	5.78
代謝物[3]	AUC ₂₄	789	2,810	NC	NA	NA	NA
	AUC ₂₄ /TMI	61.0	59.5	NC	NA	NA	NA
代謝物[8]	AUC ₂₄	NA	NA	934	NA	NA	1,870
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	6.14	NA	NA	10.9
試料採取時期	投与372日						
TMI ^d (mg/kg体重/日)	14.0	48.4	146	17.4	58.0	—	
代謝物[1]	AUC ₂₄	NA	NC	1,430	NA	NC	—
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NC	9.91	NA	NC	—
代謝物[3]	AUC ₂₄	NC	4,910	NC	NA	NA	—
	AUC ₂₄ /TMI	NC	103	NC	NA	NA	—
代謝物[8]	AUC ₂₄	NA	NC	1,680	NA	NC	—
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NC	11.2	NA	NC	—
代謝物[16]	AUC ₂₄	NA	NA	269	NA	NA	—
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	1.74	NA	NA	—
試料採取時期	投与540日						
TMI ^e (mg/kg体重/日)	13.9	46.5	150	16.9	53.5	—	
代謝物[1]	AUC ₂₄	NA	NA	918	NA	NA	—
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	6.41	NA	NA	—
代謝物[3]	AUC ₂₄	1,020	4,870	839	345	NA	—
	AUC ₂₄ /TMI	75.3	107	6.31	21.9	NA	—
代謝物[8]	AUC ₂₄	NA	NA	1,640	NA	NC	—
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	10.9	NA	NC	—
代謝物[16]	AUC ₂₄	NA	NA	NC ^g	NA	NA	—
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	NC ^g	NA	NA	—

AUC₂₄ : hr・ng/mL、AUC₂₄/TMI : hr・ng/mL・kg 体重・日/mg

いずれの分析対象化合物も定量限界 (LOQ) 60.0 ng/mL、検出限界 (LOD) 20.0 ng/mL

NA : 検出限界以下の測定値であったため算出されず

NC : 定量された動物が 3 匹未満のため算出されず

a : 投与 84~91 日の被験物質摂取量、b : 投与 168~175 日の被験物質摂取量、c : 投与 308~315 日の被験物質摂取量、d : 投与 364~371 日の被験物質摂取量、e : 投与 532~539 日の被験物質摂取量
f : 試験 46 週で終了

g : 報告書表中には数値があるが、検出された動物が 3 匹未満のため NC とした。

表 76 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]及び[16]の尿中濃度

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm ^f
試料採取時期		投与93日					
TMI ^a (mg/kg体重/日)		15.6	56.2	177	17.9	70.1	181
フロリルピ コキサミド	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
代謝物[3]	濃度(ng/mL)	6,890	22,900	13,100	8,780	6,360	6,750
	%投与量	1.09	0.953	0.349	1.33	0.338	0.177
代謝物[8]	濃度(ng/mL)	8,410	32,500	NC	10,600	37,700	NC
	%投与量	2.48	2.79	NC	3.02	3.76	NC
代謝物[16]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
試料採取時期		投与177日					
TMI ^b (mg/kg体重/日)		15.4	53.1	161	17.9	67.7	180
フロリルピ コキサミド	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
代謝物[3]	濃度(ng/mL)	6,100	22,800	9,340	7,160	7,600	3,720
	%投与量	0.865	0.588	0.0870	1.71	0.438	0.119
代謝物[8]	濃度(ng/mL)	7,970	36,800	NC	9,600	36,800	43,200
	%投与量	1.78	1.64	NC	4.11	1.45	2.99
代謝物[16]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
試料採取時期		投与317日					
TMI ^c (mg/kg体重/日)		15.6	46.4	147	16.4	60.6	173
フロリルピ コキサミド	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0
代謝物[3]	濃度(ng/mL)	8,490	13,000	6,910	7,600	6,320	3,370
	%投与量	0.621	0.436	0.0911	1.78	0.318	0.105
代謝物[8]	濃度(ng/mL)	9,210	30,200	NC	10,400	39,400	56,000
	%投与量	1.06	1.51	NC	4.42	3.55	3.51
代謝物[16]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	0
	%投与量	0	0	0	0	0	0

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm ^f
試料採取時期		投与373日					
TMI ^d (mg/kg体重/日)		14.0	48.4	140	17.4	58.0	—
フロリルピ コキサミド	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	—
	%投与量	0	0	0	0	0	—
代謝物[1]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	—
	%投与量	0	0	0	0	0	—
代謝物[3]	濃度(ng/mL)	8,460	13,400	8,710	4,720	5,000	—
	%投与量	1.16	0.713	0.101	1.28	0.330	—
代謝物[8]	濃度(ng/mL)	10,300	32,300	NA	8,250	29,100	—
	%投与量	2.84	2.81	NA	3.46	3.52	—
代謝物[16]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	—
	%投与量	0	0	0	0	0	—
試料採取時期		投与541日					
TMI ^e (mg/kg体重/日)		13.9	46.5	150	16.9	53.5	—
フロリルピ コキサミド	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	—
	%投与量	0	0	0	0	0	—
代謝物[1]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	—
	%投与量	0	0	0	0	0	—
代謝物[3]	濃度(ng/mL)	7,910	12,100	6,620	5,460	5,020	—
	%投与量	1.02	0.493	0.0888	1.5	0.314	—
代謝物[8]	濃度(ng/mL)	6,890	25,300	56,700	8,570	28,200	—
	%投与量	1.45	2.15	2.99	4.65	3.35	—
代謝物[16]	濃度(ng/mL)	0	0	0	0	0	—
	%投与量	0	0	0	0	0	—

・各データは8匹の平均値

・いずれの分析対象化合物も定量限界 (LOQ) 60.0 ng/mL、検出限界 (LOD) 20.0 ng/mL
検出限界以下の測定値は0 ng/mLとした。

NA：検出限界以下の測定値あるいは報告値なしであったため算出されず

NC：測定された動物が3匹未満のため算出されず

%投与量：各物質質量 (nmol) ÷ TMI (nmol/ラット/日) × 100%

a：投与 84～91 日の被験物質摂取量、b：投与 168～175 日の被験物質摂取量、c：投与 308～315 日の被験物質摂取量、d：投与 364～371 日の被験物質摂取量、e：投与 532～539 日の被験物質摂取量

f：投与 46 週で終了。

各投与群で認められた毒性所見は表 77 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雌については、生存率が有意に低く、投与 45 週に 50% 以下となったことから、この群の残りの生存動物は投与 46 週に試験を終了した。

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。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で

本試験の最高用量 1,500 ppm (172 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (72.2 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、58、59)

表 77 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
1,500 ppm	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・消瘦 ・体重増加抑制(投与 9、12 週以降) ・摂餌量減少(投与 9 週以降)[§]
500 ppm 以下		毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

9. 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) を用いた混餌投与 (原体 : 0、300、1,000、3,000 (雄のみ) 及び 4,000 (雌のみ) ppm¹⁴、平均検体摂取量は表 78 参照) による 2 世代繁殖試験が実施された。F₁ 親動物において、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査が、F₂ 児動物において血液学的検査及び血液生化学的検査が実施された。また、親動物から血液及び乳汁を、児動物から血液を採取し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]の定量分析が行われた (結果は表 79~81 参照)。

表 78 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm	
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	期間全体	17.5	58.4	179
		雌	交配前	21.9	73.4	297
			妊娠期	19.3	65.3	255
			哺育期	24.5	79.2	344
	F ₁ 世代	雄	期間全体	19.4	65.3	201
		雌	交配前	24.8	81.8	335
			妊娠期	18.1	58.3	248
			哺育期	23.5	79.0	328

/: 該当なし

¹⁴ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験②[7.(2)]において、雄では 4,000 ppm 以上の用量で肝臓重量の有意な増加及び肝細胞肥大が認められたが、雌では 5,000 ppm まで肝臓への影響はみられなかったことから、5,000 ppm 投与群の雄の肝臓重量の変化の程度を考慮し、最高用量は雄で 3,000 ppm、雌で 4,000 ppm と、雌雄で異なる濃度に設定された。最高用量群の雌雄の交配時には、雌雄 1 対 1 で同居させ、交配期間の過剰摂取の可能性を避けるため、同居中の動物にはより低濃度の雄の飼料が給餌された。

表 79 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]の
血中濃度 (µg/g)

分析対象 化合物	採血 時刻	雄			雌		
		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
P親動物(交配直前) ^a							
フロリル ピコキサ ミド	7:00	0	0	NC ^b	0	0	0
	9:00	0	NC ^b	0.0511	0	NC ^b	NC ^b
	13:00	0	NC ^b	NC ^b	0	0	0
代謝物[1]	7:00	0	NC ^b	0.136	NC ^b	0.0302	0.0821
	9:00	0	NC ^b	0.168	0.0297	0.0415	0.135
	13:00	NC ^b	NC ^b	0.215	0	0.0159	0.0863
代謝物[3]	7:00	0.0239	0.0485	0.159	0.0182	0.0955	0.370
	9:00	0.0338	0.0743	0.146	0.0362	0.0828	0.390
	13:00	0.0524	0.0637	0.200	0.0223	0.100	0.460
代謝物[8]	7:00	0.0231	0.0449	0.226	0.0367	0.158	0.511
	9:00	0.0157	0.0842	0.467	0.0457	0.142	0.468
	13:00	0.0539	0.0692	0.554	NC ^b	0.0665	0.274
代謝物[16]	7:00	0	0.0203	0.0389	0	0	NC ^b
	9:00	0	0.0150	0.0322	0	0	NC ^b
	13:00	0	0	NC ^b	0	0	NC ^b
代謝物[21]	7:00	0	0	0	0	0	0
	9:00	0	0	0	0	0	0
	13:00	0	0	0	0	0	0
F ₁ 親動物(交配直前) ^a							
フロリル ピコキサ ミド	7:00	0	NC ^b	0	NC ^b	0	NC ^b
	9:00	0	0	NC ^b	0	0	0.0269
	13:00	0	NC ^b	NC ^b	0	NC ^b	NC ^b
代謝物[1]	7:00	NC ^b	0.146	0.0724	0.0497	NC ^b	0.198
	9:00	NC ^b	0.0396	0.0887	0.0236	NC ^b	0.0824
	13:00	0	0.105	0.0498	NC ^b	NC ^b	0.0635
代謝物[3]	7:00	0.0466	0.326	0.366	0.0652	0.0905	0.889
	9:00	0.0304	0.323	0.365	0.0336	0.0903	0.584
	13:00	0.0230	0.284	0.294	0.0498	0.108	0.697
代謝物[8]	7:00	0.0268	0.417	0.382	0.118	0.175	1.30
	9:00	NC ^b	0.141	0.358	0.0521	0.201	0.753
	13:00	NC ^b	0.265	0.183	0.0299	0.238	0.577
代謝物[16]	7:00	NC ^b	0.0295	0.0418	0	0	NC ^b
	9:00	0	0.0350	0.0309	0	0	0
	13:00	NC ^b	0.0243	0.0214	0	0	0
代謝物[21]	7:00	0	0	0	0	0	0
	9:00	0	0	0	0	0	0
	13:00	0	0	0	0	0	0

・ 数値は平均値

・ 検出限界以下の測定値は 0 µg/g とし算出

a : 交配前期間終了付近の 3 時点 (午前 7 時、9 時及び午後 1 時) に、P 及び F₁ 親動物 (一群雌雄各 4 匹、非絶食) について、尾静脈より採血した。

NC^b : 報告書表中には数値があるが、検出された動物が 3 匹未満のため算出されず

表80 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]の
血中薬物動態学的パラメータ

分析対象 化合物	項目	雄			雌		
		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
P親動物							
TMI ^a (mg/kg体重/日)		15.1	51.7	150	18.6	58.4	223
フロリルピ コキサミド	AUC ₂₄	NA	NC	NC ^b	NA	NC	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NC	NC ^b	NA	NC	NC
代謝物[1]	AUC ₂₄	NC	NC	4.23	0.129	0.601	2.18
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	0.0276	0.00658	0.0104	0.0100
代謝物[3]	AUC ₂₄	0.917	1.41	4.23	0.536	2.31	9.92
	AUC ₂₄ /TMI	0.0617	0.0274	0.0280	0.0303	0.0394	0.0444
代謝物[8]	AUC ₂₄	0.872	1.46	9.75	0.563	2.73	9.53
	AUC ₂₄ /TMI	0.0582	0.0289	0.0647	0.0301	0.0469	0.0428
代謝物[16]	AUC ₂₄	NA	0.247	0.655	NA	NA	NC ^b
	AUC ₂₄ /TMI	NA	0.00479	0.00430	NA	NA	NC ^b
代謝物[21]	AUC ₂₄	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F ₁ 親動物							
TMI ^a (mg/kg体重/日)		16.6	55.4	176	18.6	64.5	245
フロリルピ コキサミド	AUC ₂₄	NA	NC	NC	NC	NC	NC ^b
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NC	NC	NC	NC	NC ^b
代謝物[1]	AUC ₂₄	0.0754	2.73	1.54	0.692	NC	2.93
	AUC ₂₄ /TMI	0.00457	0.0477	0.00870	0.0376	NC	0.0122
代謝物[3]	AUC ₂₄	0.808	7.34	8.00	1.30	2.37	18.3
	AUC ₂₄ /TMI	0.0495	0.131	0.0452	0.0708	0.0364	0.0756
代謝物[8]	AUC ₂₄	0.452	7.52	6.91	1.66	4.96	21.6
	AUC ₂₄ /TMI	0.0270	0.131	0.0391	0.0902	0.0774	0.0892
代謝物[16]	AUC ₂₄	NC	0.667	0.745	NA	NA	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	0.0130	0.00419	NA	NA	NC
代謝物[21]	AUC ₂₄	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	AUC ₂₄ /TMI	NA	NA	NA	NA	NA	NA

AUC₂₄ : hr・ng/mL、AUC₂₄/TMI : hr・ng/mL・kg 体重・日/mg

NA : 検出限界以下の測定値であったため算出されず

NC : 測定された動物が 3 匹未満のため算出されず

a : 投与 64~71 日の被験物質摂取量

b : 報告書表中には数値があるが、検出された動物が 3 匹未満のため NC とした。

表 81 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]の
乳汁中及び血中濃度 (µg/g)

分析対象化合物	試料	投与群		
		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
P親動物－雌(哺育4日) ^a				
フロリルピコ キサミド	乳汁	0	0	0
	血液	NC ^c	0	0.947
	乳汁/血液比	NA	NA	NA
代謝物[1]	乳汁	0.694	1.42	2.94
	血液	0.0737	0.106	0.681
	乳汁/血液比	9.44	13.4	8.38
代謝物[3]	乳汁	0.0419	0.106	0.251
	血液	0.238	0.587	2.28
	乳汁/血液比	0.193	0.177	0.131
代謝物[8]	乳汁	0.169	0.517	1.236
	血液	0.278	0.915	4.22
	乳汁/血液比	0.623	0.589	0.391
代謝物[16]	乳汁	0.0391	0.131	0.597
	血液	0	NC ^c	0.0994
	乳汁/血液比	NA	NC	6.14
代謝物[21]	乳汁	0	0	0
	血液	0	0	0
	乳汁/血液比	NA	NA	NA
F ₁ 親動物－雌(哺育4日) ^a				
フロリルピコ キサミド	乳汁	0	0	0
	血液	0	0	0.221
	乳汁/血液比	NA	NA	NA
代謝物[1]	乳汁	0.890	1.72	3.23
	血液	0.0541	0.0853	0.412
	乳汁/血液比	16.8	19.0	9.12
代謝物[3]	乳汁	0.0299	0.118	0.186
	血液	0.149	0.526	1.14
	乳汁/血液比	0.211	0.229	0.168
代謝物[8]	乳汁	0.156	0.458	1.47
	血液	0.127	0.462	2.15
	乳汁/血液比	1.23	1.00	0.791
代謝物[16]	乳汁	0.0877	0.163	0.620
	血液	NC ^c	NC ^c	0.0724
	乳汁/血液比	NC	NC	8.62
代謝物[21]	乳汁	0	0	0
	血液	0	0	0
	乳汁/血液比	NA	NA	NA

分析対象化合物	分析部位	300 ppm		1,000 ppm		3,000/4,000 ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
F ₁ 児動物(生後4日) ^b							
フロリルピコキサミド	血液	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	血液	0	0	0	0	0	0
代謝物[3]	血液	0.0134	NC ^c	0.0352	0.0367	0.103	0.0920
代謝物[8]	血液	0	0	NC ^c	0	0.0243	0.0215
代謝物[16]	血液	0	0	0	0	NC ^c	NC ^c
代謝物[21]	血液	0	0	0	0	0	0
F ₂ 児動物(生後4日) ^b							
フロリルピコキサミド	血液	0	0	0	0	0	0
代謝物[1]	血液	0	0	0	0	0	0
代謝物[3]	血液	0	0	0.0273	0.0208	0.0887	0.0937
代謝物[8]	血液	0	0	0	0	NC ^c	0.0141
代謝物[16]	血液	0	0	0	0	0	NC ^c
代謝物[21]	血液	0	0	0	0	0	0

・ 数値は平均値

・ 検出限界以下の測定値は 0 µg/g として算出

NA：乳汁及び血液の濃度が 0 µg/g に設定されているため算出されず

NC：測定された動物数が 3 匹未満のため算出されず

a：哺育 4 日の P 及び F₁ 雌親動物（一群雌 4 匹）について、午前 7 時に尾静脈より採血し、午前 8 時からオキシトシン腹腔内投与下で乳汁を採取した。

b：生後 4 日の F₁ 及び F₂ 児動物（一群雌雄各 4 匹）から午前 7 時に麻酔下で心臓より採血した。

c：報告書表中には数値があるが、検出された動物が 3 匹未満のため NC とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 82 に示されている。

P 及び F₁ 世代の親動物の雌雄において、3,000 (雄) /4,000 (雌) ppm 投与群で肝臓の絶対及び/又は比重量増加、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で細胞質の好酸性増加を伴う小葉中心性/中間帯肝細胞肥大が認められたが、同用量の投与群において肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8.(1)] においても、同用量の投与群において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は認められなかった。

本試験において、親動物では 3,000 (雄) /4,000 (雌) ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雄で体重増加抑制が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響が認められず、児動物では 3,000/4,000 ppm 投与群の F₂ 雌雄で Hb、Ht 及び MCV 減少が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 1,000 ppm (P 雄：58.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：65.3 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 4,000 ppm (P 雌：255 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：248 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,000 ppm (P 雄：58.4 mg/kg 体重/日、P 雌：65.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：65.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：58.3 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、50、60)

表 82 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000(雄)/ 4,000(雌) ppm	・体重増加抑制 (投与 29 日以降) 毒性所見なし	4,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	4,000 ppm 以下 毒性所見なし
	1,000 ppm 以下			毒性所見なし	
児動物	3,000/4,000 ppm	3,000/4,000 ppm 以下毒性所見なし	3,000/4,000 ppm 以下毒性所見なし	・ Hb、Ht 及び MCV 減少	・ Hb、Ht 及び MCV 減少
	1,000 ppm 以下			毒性所見なし	

(2) 生殖発生毒性スクリーニング試験（ラット）＜参考資料¹⁵＞

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 83 参照）による生殖発生毒性スクリーニング試験が実施された。交配の 2 週間前から、哺育 22～24 日まで混餌投与した。本試験において、投与 8 日に血清中の T₃、T₄ 及び TSH 濃度が測定された。

表 83 生殖発生毒性スクリーニング試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	交配前 2 週間	24.3	79.9	238
		交配前 2 週間	23.9	75.9	227
	雌	妊娠期	23.2	75.1	222
		哺育期	26.4	86.3	269

T₃、T₄ 及び TSH 濃度について、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

1,000 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌において、肝臓の絶対又は比重量増加¹⁶並びに小葉中心性/中間帯肝細胞肥大¹⁷が認められたが、同用量の投与群において肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8.(1)] においても、同用量以上の投与群において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は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群の親動物及び児動物においても毒性影響は認められなかった。（参照 61）

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～21 日に混餌投与（原体 0、300、1,000

¹⁵ スクリーニング試験であることから、参考資料とした。

¹⁶ 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

¹⁷ 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

及び 4,000¹⁸ ppm：平均検体摂取量は表 84 参照）して、発生毒性試験が実施された。また、母動物とその胎児から血液を採取し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]について血中濃度を測定した（結果は表 85 参照）。

表 84 発生毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	21.3	73.1	271

表 85 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]の血中濃度 (µg/g)

分析対象 化合物	投与群		
	300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
親動物 ^a			
フロリルピ コキサミド	0	0	0
代謝物[1]	0.0153	0.0509	0.143
代謝物[3]	0.0865	0.279	0.662
代謝物[8]	0.0636	0.234	1.00
代謝物[16]	0	0.00600	0.0398
代謝物[21]	0	0	0
胎児 ^b			
フロリルピ コキサミド	0	0	0
代謝物[1]	0	0.00815	0.0295
代謝物[3]	0.264	0.444	3.83
代謝物[8]	0.0422	0.119	0.501
代謝物[16]	0	0	0.0147
代謝物[21]	0	0	0

・ 数値は平均値

・ 検出限界 (0.00446 µg/g) 以下の測定値は 0 µg/g とした。

a：妊娠 21 日の剖検時に一群雌 4 匹より採血

b：臍帯から採血し、同腹児ごとにプール

各投与群で認められた毒性所見は表 86 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群の母動物で体重減少及び増加抑制並びに摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められな

¹⁸ ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験② [7.(2)] の結果、5,000 ppm 群の雌で摂餌量減少傾向が認められたこと、ほかの用量設定試験の結果、3,000 ppm 投与群において、投与開始時の一時的な摂餌量減少を除いて被験物質投与に関連した影響は認められなかったことから、本試験の最高用量は 4,000 ppm に設定された。

かったことから、無毒性量は母動物で 1,000 ppm (73.1 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 4,000 ppm (271 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件 (混餌投与) 下において、催奇形性は認められなかった。(参照 2、50、62)

表 86 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(妊娠 6～7 日)/増加抑制(妊娠 7 日以降) ・ 摂餌量減少(妊娠 6～7 日、7～8 日、10～11 日及び 15～18 日) 	4,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 7～28 日に混餌投与 (原体 0、125、250 及び 750¹⁹ ppm : 平均検体摂取量は表 87 参照) して、発生毒性試験が実施された。また、母動物とその胎児から血液を採取し、フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]について血中濃度を測定した (結果は表 88 及び 89 参照)。

表 87 発生毒性試験 (ウサギ) の平均検体摂取量

投与群	125 ppm	250 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4.73	9.58	25.9

¹⁹ 用量設定試験の結果、1,250 ppm 投与群以上で著しい消化管障害 (水様便、軟便)、流産、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、本試験の最高用量は 750 ppm に設定された。

表 88 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]の
血中濃度 (µg/g)

分析対象 化合物	採血時点	投与群		
		125 ppm	250 ppm	750 ppm
親動物 ^a				
フロリルピ コキサミド	10:00～15:00及び と殺時	0	0	0
代謝物[1]	10:00～15:00及び と殺時	0	0	0
代謝物[3]	10:00	0.161	0.232	0.574
	13:00	0.147	0.230	0.448
	15:00	0.121	0.252	0.56
	と殺時	0.114	0.132	0.486
代謝物[8]	10:00	0.114	0.178	0.483
	13:00	0.111	0.164	0.406
	15:00	0.0847	0.184	0.451
	と殺時	0.0851	0.102	0.429
代謝物[16]	10:00～15:00及び と殺時	0	0	0
代謝物[21]	10:00～15:00及び と殺時	0	0	0
胎児 ^b				
フロリルピ コキサミド	と殺時	0	0	0
代謝物[1]	と殺時	0	0	0
代謝物[3]	と殺時	0.0176	0.0371	0.217
代謝物[8]	と殺時	0	0.0160	0.153
代謝物[16]	と殺時	0	0	0
代謝物[21]	と殺時	0	0	0

・ 数値は平均値 (一部は 3 匹の平均値)

・ 検出限界 (0.00446 µg/g) 以下の測定値は 0 µg/g とし算出

a : 妊娠 27 日の 3 時点 (午前 10 時、午後 1 時及び午後 3 時) に一群 4 匹より採血

b : 妊娠 28 日 (計画殺日) に臍帯から採血し、同腹児ごとにプール

表89 フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[3]、[8]、[16]及び[21]の
血中薬物動態学的パラメータ

分析対象化合物	項目	125 ppm	250 ppm	750 ppm
TMI (mg/kg体重/日)		4.48	9.14	26.8
フロリルピコキサミド	AUC ₂₄	NC	NC	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	NC
	推定AUC ₂₄ ^a	NC	NC	NC
代謝物[1]	AUC ₂₄	NC	NC	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	NC
	推定AUC ₂₄ ^a	NC	NC	NC
代謝物[3]	AUC ₂₄	3.41	5.77	13.3
	AUC ₂₄ /TMI	0.762	0.629	0.496
	推定AUC ₂₄ ^a	3.41	6.96	20.4
代謝物[8]	AUC ₂₄	2.42	4.29	10.8
	AUC ₂₄ /TMI	0.541	0.468	0.407
	推定AUC ₂₄ ^a	2.42	4.94	14.5
代謝物[16]	AUC ₂₄	NC	NC	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	NC
	推定AUC ₂₄ ^a	NC	NC	NC
代謝物[21]	AUC ₂₄	NC	NC	NC
	AUC ₂₄ /TMI	NC	NC	NC
	推定AUC ₂₄ ^a	NC	NC	NC

AUC₂₄ : hr・ng/mL、AUC₂₄/TMI: hr・ng/mL・kg 体重・日/mg

NC : 血中濃度が 0 µg/g 又は検出限界未満となったため算出されず

TMI : 妊娠 26~28 日の被験物質摂取量

a : AUC₂₄ 算出時の TMI が最低値であった場合、原点とより高い TMI での値から外挿した。

各投与群で認められた毒性所見は表 90 に示されている。

本試験において、750 ppm 投与群の母動物で流産、体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 250 ppm (9.58 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 750 ppm (25.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件 (混餌投与) 下において、催奇形性は認められなかった。(参照 2、50、63)

表 90 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
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・水様便及び軟便(妊娠 17~20 日)^{§1} ・流産(妊娠 23 及び 28 日)^{§1} ・体重増加抑制(妊娠 7~10、7~13、7~28 日)^{§2} ・摂餌量減少(妊娠 7~8 日、11~12 日及び 19~20 日) 	750 ppm 以下 毒性所見なし
250 ppm 以下	毒性所見なし	

§1 : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2 : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

10. 遺伝毒性試験

フロリルピコキサミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び *in vitro* 小核試験並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 91 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フロリルピコキサミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、49、64～67）

表 91 遺伝毒性試験結果概要（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 (参照 64)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	①156～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②51.2～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 65)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	333～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 66)	ヒト末梢血リンパ球	①62.5～250 µg/mL (+/-S9)(3.5 時間処理) ②31.3～125 µg/mL (-S9)(24.5 時間処理)	陰性
	小核試験 (参照 67)	ヒト末梢血リンパ球	①2.5～10 µg/mL (-S9) (4 時間処理) ②10～30 µg/mL(+S9) (4 時間処理) ③0.2～0.6 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	Fischer ラット(末梢血) ^a (一群雌雄各 5 匹)	300、1,000、3,000 ppm (90 日間混餌投与) 雄：18.2、59.4、177 mg/kg 体重/日 雌：18.8、63.0、185 mg/kg 体重/日	陰性	

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：90 日間亜急性毒性/神経毒性/免疫毒性併合試験 [7. (3)] のと殺時に採血

11. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

フロリルピコキサミド原体を用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 92 に示されている。（参照 2、68、69）

表 92 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 66)	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
吸入 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 67)	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：体重減少
		>5.48	>5.48	雌雄：死亡例なし

^a : 24 時間閉塞貼付

^b : 4 時間ばく露 (エアロゾル)

(2) 皮膚感作性試験

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 2、70)

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物/原体混在物）

1. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与、代謝物[13]）

代謝物[13]（植物由来）について、ラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 93 に示されている。（参照 2、72）

表 93 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物[13]）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
	雌	
Wistar ラット a, b 雌 9 匹	1,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重で振戦 300 mg/kg 体重以上で死亡例

a：溶媒は蒸留水

b：毒性等級法による評価

2. 遺伝毒性試験（代謝物[6]）

代謝物[6]（動物及び植物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験が実施された。

結果は表 94 に示されているとおり、どちらも陰性であった。（参照 2、73、74）

表 94 遺伝毒性試験結果概要（代謝物[6]）

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 (参照 73)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	333～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	小核試験 (参照 74)	ヒト末梢血リンパ球	①25、50、100 µg/mL (-S9) (4 時間処理) ②30、60、200 µg/mL (+S9) (4 時間処理) ③30、60、100 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

3. その他の試験

（1）定量的構造活性相関（QSAR）による毒性評価（原体混在物）

フロリルピコキサミド及び原体混在物 13 種（[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、

[27]、[28]、[29]、[30]、[31]、[32]、[33]²⁰及び[34]) について、Derek Nexus 6.2.1²¹/6.4.0²²、OASIS Times 2.29.1 及び Opera CATMoS 2.9²³による急性経口毒性及び変異原性の QSAR 予測が実施された。その結果、いずれの原体混在物についても、食品健康影響評価の観点において、フロリルピコキサミドと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。(参照 2、75、76)

(2) 公表資料による毒性評価(原体混在物)

原体混在物[35]の急性経口毒性は低く(ラット LD₅₀: 4,710~5,840 mg/kg 体重)、遺伝毒性試験の結果は陰性である。

原体混在物[36]の急性経口毒性は低く(ラット LD₅₀: 15,000 mg/kg 体重超)、遺伝毒性を有する可能性も低いものと考えられる(復帰突然変異試験は陰性)。(参照 2、77~79)

²⁰ 変異原性のみ

²¹ 予測モデル: Derek KB 2022 2.0 (急性経口毒性)

²² 予測モデル: Derek KB 2024 1.0 (変異原性)

²³ 急性経口毒性のみ

IV. 食品健康影響評価

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

¹⁴C で標識したフロリルピコキサミドの植物代謝試験の結果、小麦の玄麦における残留放射能濃度は低く、可食部への移行性は低いと考えられた。一方、乾草、わら等における主要残留成分は代謝物[1]、[4]及び[6]であり、10%TRR を超えて認められた。トマト及びレタスでは未変化のフロリルピコキサミド及び代謝物[1]が10%TRR を超えて認められた。

フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[4]、[5]及び[6]を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内におけるフロリルピコキサミド並びに代謝物[1]、[4]及び[6]の最大残留値はいずれも茶（荒茶）で認められ、フロリルピコキサミドで 4.92 mg/kg、代謝物[1]で 13.5 mg/kg、代謝物[4]で 0.50 mg/kg、代謝物[6]で 0.80 mg/kg であった。代謝物[5]はいずれの作物においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。海外の大麦におけるフロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[4]の最大残留値はいずれも乾草で認められ、フロリルピコキサミドで 6.9 mg/kg、代謝物[1]で 4.0 mg/kg、代謝物[4]で 0.42 mg/kg であった。代謝物[6]の最大残留値はわらの 0.27 mg/kg であった。代謝物[5]はいずれの部位においても検出限界（0.003 mg/kg）未満であった。可食部（玄麦）におけるフロリルピコキサミドの最大残留値は 0.028 mg/kg、代謝物[1]の最大残留値は 0.025 mg/kg、代謝物[6]の最大残留値は 0.015 mg/kg であった。代謝物[4]及び[5]は検出限界（0.003 mg/kg）未満又は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

¹⁴C で標識したフロリルピコキサミドの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた家畜代謝試験の結果、可食部において代謝物[1]、[2]、[3]、[6]、[7]、[12]、[14]、[16]及び[17]が 10%TRR を超えて認められた。

フロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[7]を分析対象化合物とした畜産物残留試験において、泌乳牛での最大残留値は、代謝物[1]の脂肪における 0.239 µg/g であった。一方、フロリルピコキサミドはいずれの試料においても検出限界（0.003 µg/g）未満、代謝物[7]はいずれの試料においても検出限界（0.003 µg/g）未満又は定量限界（0.01 µg/g）未満であった。産卵鶏ではフロリルピコキサミド並びに代謝物[1]及び[7]はいずれの試料においても検出限界（0.01 µg/g）未満であった。

¹⁴C で標識したフロリルピコキサミドのラットを用いた動物体内動態試験の結果、単回経口投与後 48 時間における吸収率は、低用量投与群で 19.3%～23.9%、高用量投与群で 9.03%～11.6%と算出された。投与 168 時間後における臓器及び組織中の残留放射能濃度は低く、いずれも 1.21 µg/g 以下で、蓄積傾向を示す組織は認められなかった。投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 48 時間の胆汁中排泄率は 4.35%TAR～21.3%TAR であった。未変化のフロリルピコキサミドは糞中のみ検出され、胆汁及び血漿中には認められなかった。糞中の主要な代謝物は[1]、[2]及び[8]であり、ほかに[5]、[7]、[9]、[12]、[16]及び[20]が認められた。尿中の主要

な代謝物は[8]であり、ほかに[3]、[9]及び[17]が認められた。胆汁中の主要な代謝物は[1]のグルクロン酸抱合体及び[3]であった。また、血漿中の代謝物は[1]、[2]、[3]、[7]、[8]、[12]及び[16]であった。

各種毒性試験結果から、フロリルピコキサミド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、消化管（水様便等）及び血液（貧血：ラット）に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では[1]、[4]及び[6]、家畜では[1]、[2]、[3]、[6]、[7]、[12]、[14]、[16]及び[17]が認められた。代謝物[1]、[2]、[3]、[7]、[12]、[16]及び[17]はラットにおいても検出された。代謝物[4]、[6]及び[14]はラットで認められていないが、代謝物[4]及び[6]については、作物残留試験における残留値は親化合物より低い傾向がみられ、代謝物[14]については、植物代謝試験における残留値は親化合物より低く、家畜代謝試験においてニワトリの脂肪のみに認められ、残留値は低いと考えられた。一方、代謝物[1]は農産物及び畜産物において親化合物と同等又は高い残留値が認められたことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をフロリルピコキサミド及び代謝物[1]と設定した。

各試験における無毒性量等は表 95 に示されている。

食品安全委員会農薬第四専門調査会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 9.58 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 0.095 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、フロリル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）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.095 mg/kg 体重/日
(ADI 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)	9.58 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

<参考>

<JMPR (2024年)>

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 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)	9.58 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<EPA (2025年)>

cRfD	0.47 mg/kg 体重/日
※一般の集団	
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	47 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

cRfD	0.1 mg/kg 体重/日
※13~49歳の女性	
(cRfD 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)	10 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

<APVMA (2022年)>

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 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)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<HC (2022 年) >

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 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)	9.6 mg/kg 体重/日
(不确实係数)	300
	(種差 : 10、個体差 : 10、PCPA 係数 ²⁴ : 3)

※胎児への影響（膈開口遅延及び流産）が認められたことに基づき、PCPA 係数として 3 が設定された。

ARfD 設定の必要なし

(参照 80~83)

²⁴ Pest Control Products Act (病虫害管理製品法) による係数

表 95 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 ①	0、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、24.9、84.0、 230 雌：0、26.1、85.2、 243	雄：84.0 雌：243	雄：230 雌：—	雄：体重増加抑制、摂 餌量減少等 雌：毒性所見なし
	28日間 亜急性 毒性試験 ②	0、1,000、3,000、 4,000、5,000 ppm 雄：0、69.9、206、 278、345 雌：0、75.8、247、 320、355	雄：206 雌：320	雄：278 雌：355	雄：肝細胞肥大、甲状 腺ろ胞細胞肥大等 雌：体重増加抑制及 び摂餌量減少
	90日間 亜急性毒 性/亜急性 神経毒性/ 免疫毒性 併合試験	0、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、18.2、59.4、 177 雌：0、18.8、63.0、 185	雄：59.4 雌：185	雄：177 雌：—	雄：体重増加抑制、摂 餌量減少等 雌：毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、300、1,000、 3,000 ppm 雌：0、300、1,000、 4,000 ppm 雄：0、11.9、39.7、 123 雌：0、14.0、46.9、 200	雄：123 雌：46.9	雄：— 雌：200	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及 び摂餌量減少 (発がん性は認めら れない)
	2世代 繁殖試験	雄：0、300、1,000、 3,000 ppm 雌：0、300、1,000、 4,000 ppm 児動物：0、300、 1,000、3,000/4,000 ppm P雄：0、17.5、58.4、 179 P雌：0、19.3~24.5、 65.3~79.2、255~ 344 F ₁ 雄：0、19.4、65.3、 201 F ₁ 雌：0、18.1~ 24.8、58.3~81.8、 248~335	親動物： P雄：58.4 P雌：255 F ₁ 雄：65.3 F ₁ 雌：248 児動物： P雄：58.4 P雌：65.3 F ₁ 雄：65.3 F ₁ 雌：58.3	親動物： P雄：179 P雌：— F ₁ 雄：201 F ₁ 雌：— 児動物： P雄：179 P雌：255 F ₁ 雄：201 F ₁ 雌：248	親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物 雌雄：Hb、Ht 及び MCV 減少 (繁殖能に対する影 響は認められない)

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⁾
	発生毒性試験	0、300、1,000、4,000 ppm 0、21.3、73.1、271	母動物：73.1 胎児：271	母動物：271 胎児：－	母動物：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性毒性試験	0、150、500、1,500 ppm 雄：0、19.1、59.7、192 雌：0、21.9、68.3、201	雄：192 雌：68.3	雄：－ 雌：201	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少
	18か月間 発がん性試験	0、150、500、1,500 ppm 雄：0、16.4、55.3、172 雌：0、20.4、72.2、230	雄：172 雌：72.2	雄：－ 雌：230	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、125、250、750 ppm 0、4.73、9.58、25.9	母動物：9.58 胎児：25.9	母動物：25.9 胎児：－	母動物：流産、体重増加抑制等 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、60、150、400	雄：60 雌：150	雄：150 雌：400	雌雄：水様便等
ADI			NOAEL：9.58 SF：100 ADI：0.095		
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

－：最小毒性量は設定されなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
[1]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl) propan-2-yl <i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxypyridin-2-yl)carbonyl]-L-alaninate
[2]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-ol
[3] ^a	1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl hexopyranosiduronic acid
[4] ^b	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl 6- <i>O</i> -(carboxyacetyl)-β-D-Glucopyranoside
[5]	(2 <i>R</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropan-2-yl <i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxypyridin-2-yl)carbonyl]-L-alaninate
[6]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl <i>N</i> [amino(oxo)acetyl]-L-alanine
[7]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl <i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxy-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-2-yl)carbonyl]-L-alaninate
[8]	(3-hydroxy-4-methoxypicolinoyl)-L-alanine
[9]	3-hydroxy-4-methoxypicolinic acid
[10]	[(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl] (2 <i>S</i>)-2[[<i>Z</i>]-2-(acetylamino)but-2-enoyl]amino]propionate
[11]	C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N ₂ O (構造式不明)
[12]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propane-1,2-diol
[13]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl-L-alaninate hydrochloride
[14]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl <i>N</i> -acetyl-L-alanine
[15]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl <i>N</i> [[<i>Z</i>]-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]amino]-(oxo)acetyl]-L-alaninate
[16]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)-1-hydroxypropan-2-yl <i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxypyridin-2-yl)carbonyl]-L-alaninate
[17] ^c	6-((1,1-bis(4-fluorophenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid
[18]	— (代謝物[6]の酸化物)
[19]	(<i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl (3-hydroxy-4-methoxypicolinoyl)-L-serinate
[20]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)-1-hydroxypropan-2-yl <i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)carbonyl]-L-alaninate
[21]	(2 <i>S</i>)-1,1-bis(4-fluorophenyl)propan-2-yl <i>N</i> [(3-hydroxy-4-methoxy-1-oxidopyridin-2-yl)-L-alaninate
原体混在物 [22]	—
原体混在物 [23]	—
原体混在物 [24]	—
原体混在物 [25]	—
原体混在物 [26]	—
原体混在物 [27]	—

記号	化学名
原体混在物 [28]	—
原体混在物 [29]	—
原体混在物 [30]	—
原体混在物 [31]	—
原体混在物 [32]	—
原体混在物 [33]	—
原体混在物 [34]	—
原体混在物 [35]	—
原体混在物 [36]	—

- a : 代謝物[2]のグルクロン酸抱合体
- b : 代謝物[2]のグルコース-マロニル抱合体
- c : 代謝物[12]のグルクロン酸抱合体

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
aRfD	急性参照用量
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHEMICAL industry : 植物成長の段階を表す
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
cRfD	慢性参照用量
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HC	カナダ保健省
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
IgM	免疫グロブリン M
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
MCV	平均赤血球容積
PCPA	病害虫管理製品法 (カナダ)
PHI	最終使用から収穫までの日数
QSAR	定量的構造活性相関
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
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
T _{max}	最高濃度到達時間

略称	名称
TMI	被験物質摂取量
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UHPLC	超高速液体クロマトグラフィー

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フロリル ピコキサ ミド	代謝物 [1]	代謝物 [4]	代謝物 [5]	代謝物 [6]
てんさい [露地] (根部) 2020年度	218 ^{SC}	1	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい [露地] (根部) 2021年度	200 ^{SC}	1	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
きゅうり [施設] (果実) 2020年度	185 ^{SC}	1	3	1	0.04	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.02	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	209 ^{SC}	1	3	1	0.04	0.05	0.02	<0.01	<0.01
			3	3	0.02	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり [施設] (果実) 2021年度	185 ^{SC}	1	3	1	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
	209 ^{SC}	1	3	1	0.06	0.05	0.01	<0.01	<0.01
	209 ^{SC}	1	3	1	0.05	0.05	0.01	<0.01	<0.01
	222 ^{SC}	1	3	1	0.08	0.06	0.02	<0.01	<0.01
かぼちゃ [施設] (果実) 2020年度	188 ^{SC}	1	3	1	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	224 ^{SC}	1	3	1	0.13	0.12	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.14	0.11	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.09	0.08	<0.01	<0.01	<0.01
かぼちゃ [施設] (果実) 2021年度	185 ^{SC}	1	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	188 ^{SC}	1	3	1	0.16	0.14	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.18	0.15	<0.01	<0.01	<0.01
3	7	3	0.21	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		3	14	0.25	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フロリル ピコキサ ミド	代謝物 [1]	代謝物 [4]	代謝物 [5]	代謝物 [6]
メロン [施設] (果実) 2020年度	209 ^{SC}	1	3	1	0.11	0.07	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.10	0.06	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.09	0.05	<0.01	<0.01	<0.01
メロン [施設] (果実) 2020年度	172 ^{SC}	1	3	1	0.07	0.05	<0.01	<0.01	0.01
			3	3	0.06	0.03	<0.01	<0.01	0.01
			3	7	0.04	0.03	<0.01	<0.01	0.01
メロン [施設] (果実) 2021年度	195 ^{SC}	1	3	1	0.07	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2020年度	166 ^{SC}	1	3	1	0.05	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.04	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.03	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2020年度	210 ^{SC}	1	3	1	0.08	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.08	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.05	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2021年度	150 ^{SC} ~ 166 ^{SC}	1	3	1	0.08	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.04	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.03	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	210 ^{SC}	1	3	1	0.06	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	3		3	0.06	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	
		3	7	0.04	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	211 ^{SC}	1	3	1	0.14	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	160 ^{SC}		3	1	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ミニトマト [施設] (果実) 2020年度	225 ^{SC}	1	3	1	0.32	0.09	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.18	0.07	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.17	0.07	<0.01	<0.01	<0.01
ミニトマト [施設] (果実) 2020年度	183 ^{SC}	1	3	1	0.15	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.14	0.04	<0.01	<0.01	0.01
			3	7	0.13	0.03	0.01	<0.01	<0.01
ミニトマト [施設] (果実) 2021年度	207 ^{SC}	1	3	1	0.32	0.05	<0.01	<0.01	<0.01
			3	3	0.31	0.05	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.17	0.05	<0.01	<0.01	<0.01
	225 ^{SC}	1	3	1	0.14	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	3		3	0.18	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	
		3	7	0.06	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	
	183 ^{SC}	1	3	1	0.21	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	209 ^{SC}		3	1	0.39	0.11	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フロリル ピコキサ ミド	代謝物 [1]	代謝物 [4]	代謝物 [5]	代謝物 [6]
なす [施設] (果実) 2020年度	179 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.04 0.06 <0.01	0.02 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	221 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.11 0.10 0.02	0.04 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
なす [施設] (果実) 2021年度	179 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.11 0.07 0.02	0.02 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	224 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.13 0.05 0.01	0.04 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	209 ^{SC}	1	3	1	0.12	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	149 ^{SC}	1	3	1	0.11	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
ピーマン [施設] (果実) 2020年度	185 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.25 0.19 0.23	0.06 0.05 0.07	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	149 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.61 0.53 0.37	0.07 0.06 0.05	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ピーマン [施設] (果実) 2021年度	192 ^{SC}	1	3 3 3 3	1 3 7 14	0.30 0.22 0.13 0.04	0.05 0.05 0.04 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
いちご [施設] (果実) 2020年度	142 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.22 0.15 0.11	0.11 0.06 0.04	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	134 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.41 0.47 0.48	0.09 0.13 0.13	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
いちご [施設] (果実) 2021年度	144 ^{SC}	1	3 3 3	1 3 7	0.42 0.30 0.18	0.28 0.16 0.08	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
茶 [露地] (荒茶) 2020年度	225 ^{SC}	1	2	7 14 21	2.75 0.26 <0.01	8.94 0.62 0.02	0.22 0.08 0.02	<0.01 <0.01 <0.01	0.34 0.06 <0.01
	250 ^{SC}	1	2	7 14 21	3.24 1.05 0.42	9.98 2.87 0.84	0.38 0.27 0.11	<0.01 <0.01 <0.01	0.57 0.34 0.23

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フロリル ピコキサ ミド	代謝物 [1]	代謝物 [4]	代謝物 [5]	代謝物 [6]
茶 [露地] (荒茶) 2021年度	300 ^{SC}	1	2	7	1.00	3.90	0.28	<0.01	0.23
	244 ^{SC}	1	2	7	0.86	13.3	0.32	<0.01	0.43
	250 ^{SC}	1	2	7	0.38	3.31	0.26	<0.01	0.14
	250 ^{SC}	1	2	7	4.92	6.32	0.34	<0.01	0.25
茶 [露地] (荒茶) 2022年度	250 ^{SC}	1	2	7	2.76	13.5	0.48	<0.01	0.80
	288 ^{SC}	1	2	7	0.26	9.58	0.50	<0.01	0.38
茶 [露地] (浸出液) 2020年度	225 ^{SC}	1	2	7	0.51	1.22	0.06	<0.01	0.13
				14	0.04	0.16	0.03	<0.01	0.03
				21	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
250 ^{SC}	1	2	7	0.16	1.66	0.13	<0.01	0.25	
			14	0.06	0.47	0.08	<0.01	0.13	
			21	0.04	0.16	0.05	<0.01	0.09	
茶 [露地] (浸出液) 2021年度	300 ^{SC}	1	2	7	0.08	0.61	0.14	<0.01	0.23
	244 ^{SC}	1	2	7	0.11	2.07	0.08	<0.01	0.30
	250 ^{SC}	1	2	7	0.02	0.41	0.06	<0.01	0.14
	250 ^{SC}	1	2	7	0.63	1.03	0.14	<0.01	0.22
茶 [露地] (浸出液) 2022年度	250 ^{SC}	1	2	7	0.16	1.38	0.11	<0.01	0.27
	288 ^{SC}	1	2	7	0.02	1.05	0.09	<0.01	0.12

注) SC : フロアブル剤

- ・データが定量限界未満の場合は、定量限界値に<を付した。
- ・各代謝物の残留値はフロリルピコキサミドへの換算値

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (品種) [栽培形態] 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 ほ場数	回 数 (回)	分析 部位	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
						フロリル ピコキサ ミド	代謝物 [1]	代謝物 [4]	代謝物 [5]	代謝物 [6]
大麦 (Robust) [露地] 2018年	76.6~81.1 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.010	0.053	0.056	ND	0.015
				玄麦	33	ND	0.015	ND	ND	(0.005)
				わら	33	ND	0.046	0.020	ND	0.017
大麦 (Newdale) [露地] 2018年	83.3~84.2 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.044	0.24	0.068	ND	0.055
				玄麦	37	ND	(0.004)	ND	ND	ND
				わら	37	ND	0.078	ND	ND	0.032
大麦 (Hays) [露地] 2018年	80.7 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.056	0.26	0.059	ND	0.064
				玄麦	40	ND	(0.004)	ND	ND	ND
				わら	40	ND	0.046	ND	ND	0.025
大麦 (ND Genesis) [露地] 2018年	80.7~81.8 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.028	0.14	0.19	ND	0.018
				玄麦	46	ND	ND	ND	ND	ND
				わら	46	ND	(0.009)	(0.009)	ND	(0.007)
大麦 (Robust) [露地] 2018年	78.5~79.6 ^{EC} 散布	1	2	乾草	0	1.5	2.7	0.42	ND	0.15
					6	0.18	0.50	0.29	ND	0.086
					12	0.043	0.31	0.16	ND	0.071
					19	0.029	0.17	0.072	ND	0.054
					28	0.011	0.12	0.051	ND	0.052
				玄麦	40	ND	(0.004)	ND	ND	ND
					47	ND	(0.006)	ND	ND	ND
					54	ND	(0.006)	ND	ND	(0.004)
				わら	61	ND	(0.005)	ND	ND	ND
					40	ND	0.054	(0.009)	ND	0.020
					47	ND	0.040	(0.009)	ND	0.020
					54	ND	0.17	ND	ND	0.065
61	ND	0.098	ND	ND	0.055					
大麦 (CDC Austenson) [露地] 2018年	78.8~81.9 ^{EC} 散布	1	2	乾草	13	0.17	0.39	0.16	ND	0.092
				玄麦	43	(0.003)	(0.003)	ND	ND	ND
				わら	43	0.13	0.15	0.067	ND	0.095
大麦 (Champion) [露地] 2018年	79.6~80.7 ^{EC} 散布	1	2	乾草	13	0.091	0.14	0.083	ND	0.061
				玄麦	37	ND	(0.003)	ND	ND	ND
				わら	37	0.018	0.064	0.050	ND	0.047

作物名 (品種) [栽培形態] 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	分析 部位	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
						フロリル ピコキサ ミド	代謝物 [1]	代謝物 [4]	代謝物 [5]	代謝物 [6]
大麦 (Lavina) [露地] 2018年	80.7 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.022	0.099	0.051	ND	0.017
				玄麦	61	ND	(0.009)	ND	ND	ND
				わら	61	ND	0.021	(0.004)	ND	ND
大麦 (CDC Meredith) [露地] 2018年	78.8~80.6 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	1.2	0.52	0.077	ND	0.24
				玄麦	31	0.012	0.013	ND	ND	0.011
				わら	31	0.48	0.30	0.053	ND	0.27
大麦 (CDC Copeland) [露地] 2018年	78.2~81.0 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.085	0.24	0.22	ND	0.069
				玄麦	52	ND	ND	ND	ND	ND
				わら	52	(0.009)	0.099	(0.005)	ND	0.090
大麦 (Celebratio n) [露地] 2018年	80.8~81.6 ^{EC} 散布	1	2	乾草	15	0.17	0.52	0.086	ND	0.096
				玄麦	86	ND	ND	ND	ND	ND
				わら	86	(0.007)	0.086	ND	ND	0.050
大麦 (CDC Austenson) [露地] 2018年	80.6~82.0 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.30	0.28	0.091	ND	0.10
				玄麦	30	0.028	0.025	(0.005)	ND	0.015
				わら	30	0.17	0.24	0.10	ND	0.10
大麦 (AC Metcalf) [露地] 2018年	76.0~81.2 ^{EC} 散布	1	2	乾草	13	0.19	0.25	0.052	ND	0.082
				玄麦	55	ND	ND	ND	ND	ND
				わら	55	(0.008)	0.037	(0.009)	ND	0.034
大麦 (AC Metcalf) [露地] 2018年	76.4~80.5 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.11	0.22	0.050	ND	0.070
				玄麦	41	ND	ND	ND	ND	ND
				わら	41	0.021	0.17	0.016	ND	0.085
大麦 (AC Metcalf) [露地] 2018年	79.6~82.8 ^{EC} 散布	1	2	乾草	14	0.11	0.19	0.036	ND	0.044
				玄麦	76	ND	ND	ND	ND	ND
				わら	76	(0.005)	0.058	ND	ND	0.018

作物名 (品種) [栽培形態] 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	分析 部位	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
						フロリル ピコキサ ミド	代謝物 [1]	代謝物 [4]	代謝物 [5]	代謝物 [6]
大麦 (AC Metcalf) [露地] 2018年	81.8~81.9 ^{EC} 散布	1	2	乾草	0	6.9	4.0	0.12	ND	0.15
					7	1.7	1.7	0.14	ND	0.19
					14	0.10	0.20	0.055	ND	0.049
					21	0.084	0.15	0.043	ND	0.047
					26	0.090	0.12	0.038	ND	0.059
				玄麦	33	ND	ND	ND	ND	ND
					40	(0.003)	(0.003)	ND	ND	ND
					47	ND	ND	ND	ND	ND
					54	ND	ND	ND	ND	ND
				わら	33	0.017	0.053	0.025	ND	0.035
					40	0.024	0.055	0.027	ND	0.043
					47	0.016	0.065	(0.006)	ND	0.056
					54	0.013	0.072	(0.007)	ND	0.061

注) ^{EC} : 乳剤、ND : 検出限界 (0.003 mg/kg) 未満
 ・括弧内は検出限界から定量限界 (0.01 mg/kg) の範囲。
 ・PHI における 0 日は最終散布液の乾燥後を示す。

<別紙5：畜産物残留試験成績－泌乳牛>

①乳、臓器及び組織

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 (日)	残留値(μg/g)		
			フロリルピ コキサミド	代謝物[1]	代謝物[7]
全乳	3.15	1～28	ND	ND	ND
	6.20	1～25	ND	ND	ND
		28	ND	<0.01	ND
	19.0	1	ND	ND	ND
		4～28	ND	<0.01	ND
	63.7	1	ND	<0.01	ND
		4	ND	0.013 (0.004)	ND
		7	ND	0.011 (0.004)	ND
		10	ND	0.028 (0.013)	ND
		13	ND	<0.01	ND
		17	ND	0.012 (0.007)	ND
		21	ND	0.011 (0.004)	ND
		25	ND	0.017 (0.009)	ND
28	ND	0.011 (0.004)	ND		
スキムミ ルク	3.15	21、28	ND	ND	ND
	6.20	21、28	ND	ND	ND
	19.0	21	ND	ND	ND
		28	ND	<0.01	ND
	63.7	21、28	ND	ND	ND
乳脂肪	3.15	21、28	ND	ND	ND
	6.20	21、28	ND	ND	ND
	19.0	21、28	ND	<0.01	ND
	63.7	21	ND	0.039 (0.029)	ND
		28	ND	0.026 (0.023)	ND
肝臓	3.15	29	ND	<0.01	ND
	6.20	29	ND	0.018 (0.015)	ND
	19.0	29	ND	0.059 (0.049)	<0.01
	63.7	29	ND	0.176 (0.135)	<0.01
腎臓	3.15	29	ND	<0.01	ND
	6.20	29	ND	<0.01	<0.01
	19.0	29	ND	0.022 (0.019)	<0.01
	63.7	29	ND	0.049 (0.045)	<0.01
筋肉 ^a	3.15	29	ND	ND	ND
	6.20	29	ND	<0.01	ND
	19.0	29	ND	<0.01	ND
	63.7	29	ND	0.021 (0.018)	<0.01
脂肪 ^b	3.15	29	ND	0.012 (0.006)	ND
	6.20	29	ND	0.027 (0.019)	ND
	19.0	29	ND	0.095 (0.066)	<0.01
	63.7	29	ND	0.239 (0.157)	<0.01

^a：腰部及び脇腹部、^b：皮下、大網及び腎周囲、ND：検出限界未満

- ・いずれの試料においても検出限界は 0.003 μg/g、定量限界は 0.01 μg/g
- ・数値は群内の最高値を示し、()は平均値を示す。

- ・ 定量限界以下は 0 $\mu\text{g/g}$ として平均値を算出

②休薬群における乳、臓器及び組織

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 (日)	残留値($\mu\text{g/g}$)		
			フロリルピ コキサミド	代謝物[1]	代謝物[7]
全乳	62.4	30~50	ND	<0.01	ND
肝臓	62.4	33、37、44、 51	ND	ND	ND
腎臓	62.4	33、37、44、 51	ND	ND	ND
筋肉 ^a	62.4	33、37、44、 51	ND	ND	ND
脂肪 ^b	62.4	33、37、44、 51	ND	ND	ND

- ^a : 腰部及び脇腹部、^b : 皮下、大網及び腎周囲、ND : 検出限界未満
- ・ いずれの試料においても検出限界は 0.003 $\mu\text{g/g}$ 、定量限界は 0.01 $\mu\text{g/g}$
 - ・ 数値は群内の最高値を示し、()は平均値を示す。

<別紙6：畜産物残留試験成績－産卵鶏>

①卵、臓器及び組織

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 (日)	残留値(μg/g)		
			フロリルピ コキサミド	代謝物[1]	代謝物[7]
卵	0.63	1～28	ND	ND	ND
	1.25	1～28	ND	ND	ND
	6.35	1～28	ND	ND	ND
	17.4	1～28	ND	ND	ND
肝臓	0.63	28	ND	ND	ND
	1.25	28	ND	ND	ND
	6.35	28	ND	ND	ND
	17.4	28	ND	ND	ND
腎臓	0.63	28	ND	ND	ND
	1.25	28	ND	ND	ND
	6.35	28	ND	ND	ND
	17.4	28	ND	ND	ND
筋肉 ^a	0.63	28	ND	ND	ND
	1.25	28	ND	ND	ND
	6.35	28	ND	ND	ND
	17.4	28	ND	ND	ND
脂肪 ^b	0.63	28	ND	ND	ND
	1.25	28	ND	ND	ND
	6.35	28	ND	ND	ND
	17.4	28	ND	ND	ND

a：胸部及び大腿部、b：皮下及び腹腔、ND：検出限界未満

・いずれの試料においても検出限界は 0.003 μg/g

②休薬群の卵、臓器及び組織

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 (日)	残留値(μg/g)		
			フロリルピ コキサミド	代謝物[1]	代謝物[7]
卵	17.4	30～50	ND	ND	ND
肝臓	17.4	33、36、44、 51	ND	ND	ND
腎臓	17.4	33、36、44、 51	ND	ND	ND
筋肉 ^a	17.4	33、36、44、 51	ND	ND	ND
脂肪 ^b	17.4	33、36、44、 51	ND	ND	ND

a：胸部及び大腿部、b：皮下及び腹腔、ND：検出限界未満

・いずれの試料においても検出限界は 0.003 μg/g

<参照>

1. 食品健康影響評価について（令和7年10月22日付け消食基第624号）
2. 試験成績の概要及び考察 フロリルピコキサミド（殺菌剤）（令和7年10月）：
コルテバ・ジャパン株式会社、一部公表
3. Degradation of ¹⁴C-XDE-659 in Four Soils under Aerobic Conditions（GLP 対応）：Dow AgroSciences LLC（米国）、2020年、未公表
4. Metabolite[2]: Rate of Aerobic Soil Degradation（GLP 対応）：Battelle UK Ltd（英国）、2021年、未公表
5. XDE-659 – Anaerobic Route and Rate of Degradation of [¹⁴C]XDE-659 in Four Soils（GLP 対応）：Innovative Environmental Services Ltd（スイス）、2020年、未公表
6. Photodegradation of [¹⁴C]-XDE-659 in Dry and Moist Soil（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd（英国）、2020年、未公表
7. [¹⁴C]-XDE-659: Adsorption/Desorption on Eight Soils（GLP 対応）：Symbiotic Research, LLC（米国）、2020年、未公表
8. [¹⁴C]- Metabolite[1]: Adsorption on Eight Soils（GLP 対応）：Symbiotic Research, LLC（米国）、2020年、未公表
9. [¹⁴C]-Metabolite[2] (metabolite of XDE-659) Adsorption to Soil (OECD 106)（GLP 対応）：Battelle UK Ltd（英国）、2021年、未公表
10. XDE-659 – Hydrolysis of [¹⁴C]XDE-659 at pH 4, 7 and 9（GLP 対応）：Innovative Environmental Services Ltd（スイス）、2019年、未公表
11. Metabolite[1] – Hydrolysis of [¹⁴C] Metabolite[1] at pH 4, 7 and 9（GLP 対応）：Innovative Environmental Services Ltd（スイス）、2018年、未公表
12. Aqueous Photolysis of XDE-659 in pH 7 Buffer Under Xenon Light（GLP 対応）：Dow AgroSciences LLC（米国）、2020年、未公表
13. 土壌残留試験（畑地）（GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2021年、未公表
14. [¹⁴C]-XDE-659: A Foliar Applied Wheat Nature of the Residue Study（GLP 対応）：Dow AgroSciences LLC（米国）、2020年、未公表
15. [¹⁴C]-XDE-659: A Nature of the Residue Study Foliar Applied to Tomato（GLP 対応）：Dow AgroSciences LLC（米国）、2019年、未公表
16. [¹⁴C]-XDE-659: A Nature of the Residue Study Foliar Applied to Lettuce（GLP 対応）：Dow AgroSciences LLC（米国）、2020年、未公表
17. てんさい作物残留試験（GLP 対応）：日本植物防疫協会、2021年、未公表
18. てんさい作物残留試験（GLP 対応）：日本植物防疫協会、2022年、未公表
19. きゅうり作物残留試験（GLP 対応）：日本植物防疫協会、2021年、未公表
20. きゅうり作物残留試験（GLP 対応）：日本植物防疫協会、2022年、未公表
21. かぼちゃ作物残留試験（GLP 対応）：日本植物防疫協会、2021年、未公表

22. かぼちゃ作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2022 年、未公表
23. メロン作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2021 年、未公表
24. メロン作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2022 年、未公表
25. すいか作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2021 年、未公表
26. すいか作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2022 年、未公表
27. ミニトマト作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2021 年、未公表
28. ミニトマト作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2022 年、未公表
29. なす作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2021 年、未公表
30. なす作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2022 年、未公表
31. ピーマン作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2021 年、未公表
32. ピーマン作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2022 年、未公表
33. いちご作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2021 年、未公表
34. いちご作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2022 年、未公表
35. 茶作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2021 年、未公表
36. 茶作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2022 年、未公表
37. 茶作物残留試験 (GLP 対応) : 日本植物防疫協会、2023 年、未公表
38. [¹⁴C]-XDE-659: A Nature of the Residue Study in the Ruminant (GLP 対応) :
Dow AgroSciences LLC (米国)、2019 年、未公表
39. [¹⁴C]-XDE-659: A Nature of the Residue Study in the Laying Hen (GLP 対応) :
Dow AgroSciences LLC (米国)、2020 年、未公表
40. Magnitude of XDE-659 Residues in Bovine Tissues and Milk – A Livestock
Feeding Study (GLP 対応) : Symbiotic Research, LLC (米国)、2020 年、未
公表
41. Magnitude of XDE-659 Residues in Eggs, Muscle, Liver and Fat of Laying
Hens- A Livestock Feeding Study (GLP 対応) : Symbiotic Research, LLC (米
国)、2020 年、未公表
42. XDE-659: Pharmacokinetics and Metabolism in CrI:CD(SD) Rats (GLP 対応) :
Haskell R&D Center, E.I. du Pont de Nemours and Company (米国)、2019
年、未公表
43. XDE-659: Biliary Elimination and Tissue Distribution in CrI:CD(SD) Rats
(GLP 対応) : Haskell R&D Center, E.I. du Pont de Nemours and Company
(米国)、2019 年、未公表
44. XR-659: Probe Study to Determine Absorption, Metabolism and Excretion in
F344/DuCrI Rats, CrI:CD1(ICR) Mice and New Zealand White Rabbits (GLP
対応) : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow
Chemical Company (米国)、2018 年 (2019 年、2020 年改訂)、未公表
45. XDE-659: Multispecies *In Vitro* Metabolism in Hepatocytes (GLP 対応) :
Haskell R&D Center, E.I. du Pont de Nemours and Company (米国)、2020

- 年、未公表
46. Acute Oral Toxicity Study of XR-659 in Rats (GLP 対応) : Jai Research Foundation (インド)、2015年、未公表
 47. XR-659: 28-Day Dietary Toxicity Study in F344/DuCrI Rats (GLP 対応) : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company (米国)、2018年、未公表
 48. XR-659: A 28-Day Oral Toxicity Study in CD® [CRL:CD® (SD)] RATS : MPI Research (米国)、2018年(2020年改訂)、未公表
 49. XR-659: 90-Day Dietary Toxicity Study with a 28-Day Recovery in F344/DuCrI Rats with an Assessment of Immunotoxicity, Neurotoxicity, *in vivo* Genetic Toxicity, and Toxicokinetics (GLP 対応) : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company (米国)、2018年、未公表
 50. Analysis of XR-659 and Targeted Metabolites in Repeated-Dose Toxicity Studies (GLP 対応) : Haskell R&D Center, E.I. du Pont de Nemours and Company (米国)、2019年、未公表
 51. XR-659: 90 Day Dietary Toxicity Study in CrI:CD1(ICR) Mice (GLP 対応) : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company (米国)、2018年(2019年改訂)、未公表
 52. XR-659: Dietary Range-Finder Study in Female F344/DuCrI Rats and Female CrI:CD1(ICR) Mice : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company (米国)、2016年(2020年改訂)、未公表
 53. XDE-659: A 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : Charles River Laboratories, Inc. (米国)、2019年(2020年改訂)、未公表
 54. XR-659: A Preliminary Palatability Study in Beagle Dogs : MPI Research (米国)、2018年、未公表
 55. XDE-659: A Preliminary Oral (Capsule) Dose Range-Finding Study in Dogs : MPI Research (米国)、2018年(2020年改訂)、未公表
 56. XDE-659: A 2-Year Dietary Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in CD® Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories, Inc. (米国)、2019年(2020年改訂)、未公表
 57. Analysis of XDE-659 and Targeted Metabolites in Rat Blood and Urine from a 2-Year Dietary Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in CD Rats (GLP 対応) : Haskell R&D Center, E.I. du Pont de Nemours and Company (米国)、2020年、未公表
 58. XDE-659: A 18-Month Dietary Oncogenicity Study in Mice (GLP 対応) : Charles River Laboratories, Inc. (米国)、2019年、未公表
 59. Analysis of XR-659 and Targeted Metabolites in Mouse Blood and Urine from

- an 18-month Dietary Oncogenicity Study (GLP 対応) : Haskell R&D Center, E.I. du Pont de Nemours and Company (米国)、2020年、未公表
60. XDE659: Two-Generation Dietary Reproduction Toxicity Study in Crl:CD(SD) Rats (GLP 対応) : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company (米国)、2019年、未公表
61. XR-659: Dietary Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test in Crl:CD(SD) (GLP 対応) : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company (米国) : 2018年(2019年改訂)、未公表
62. XDE-659: Dietary Developmental Toxicity Study in Crl:CD(SD) Rats (GLP 対応) : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company (米国)、2018年(2019年改訂)、未公表
63. XDE-659: Dietary Developmental Toxicity Study in NZW Rabbits (GLP 対応) : Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company (米国)、2018年(2019年改訂)、未公表
64. Bacterial Reverse Mutation Test of XR-659 Using *Salmonella typhimurium* (GLP 対応) : Jai Research Foundation (インド)、2016年、未公表
65. XDE-659: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Haskell R&D Center, E.I. du Pont de Nemours and Company (米国)、2019年、未公表
66. *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test of XR-659 in Human Peripheral Blood Lymphocytes (GLP 対応) : Jai Research Foundation (インド)、2016年、未公表
67. XDE-659: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL) (GLP 対応) : BioReliance Corporation (米国)、2019年、未公表
68. Acute Dermal Toxicity Study of XR-659 in Rats (GLP 対応) : Jai Research Foundation (インド)、2016年、未公表
69. Acute Inhalation Toxicity Study of XR-659 in Rats (GLP 対応) : Jai Research Foundation (インド)、2016年、未公表
70. Skin Sensitisation Study of XR-659 by Local Lymph Node Assay in Mice (GLP 対応) : Jai Research Foundation (インド)、2016年、未公表
71. The Metabolism of [¹⁴C]-Metabolite[6] in the Lactating Goat (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd (英国)、2019年、未公表
72. Acute Oral Toxicity Study of Metabolite[13] in Rats (GLP 対応) : Jai Research Foundation (インド)、2021年、未公表
73. Metabolite[6]: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Haskell R&D Center, E.I. du Pont de Nemours and Company (米国)、2019年、未公表
74. Metabolite[6]: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in Human

- Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL) (GLP 対応) : BioReliance Corporation
(米国)、2019 年、未公表
75. *In Silico* Evaluation of the Florylpicoxamid Impurities : Corteva Agriscience
UK Limited (英国)、2022 年 (2024 年追加)、非公表
76. *In Silico* Evaluation of the Bacterial Reverse Mutagenic Potential of
Florylpicoxamid and its Impurities : Corteva Agriscience LLC (米国)、2024
年、非公表
77. OECD SIDS、原体混在物[35]、2002 年
78. 厚生労働省 職場のあんぜんサイト 変異原性試験結果、原体混在物[35]
79. OECD SIDS Initial Assessment Profile、原体混在物[36]、2010 年
80. JMPR : “Florylpicoxamid” , Pesticide residues in food 2023、Report、2024 年
81. EPA : MEMORANDUM, Florylpicoxamid: Human Health Risk Assessment for
the New Active Ingredient、2025 年
82. APVMA : Public Release Summary on the evaluation of the new active
constituent florylpicoxamid in the product Telbek Adavelt active Fungicide、
2022 年
83. Health Canada : Proposed Registration Decision、Florylpicoxamid, GF-3840
Fungicide and GF-4017 Fungicide、PRD2010-26、2022 年
84. 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (インポートトレランス申請)
(令和 7 年 10 月 31 日付け消食基第 638 号)
85. Magnitude of Residues of XDE-659 in Barley Following Two Foliar Applications of GF-
3840 in the USA and Canada – 2018 (GLP 対応) : SynTech Research、2019 年、
未公表
86. 食品健康影響評価に係る提出資料について (回答) : 農林水産省消費・安全局農
産安全管理課、2025 年、未公表
87. 食品健康影響評価に係る提出資料について : コルテバ・アグリサイエンス日本株
式会社、2026 年、未公表