

(案)

農薬評価書

フルインダピル

令和8年（2026年）8月

食品安全委員会農薬第二専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	4
 I. 評価対象農薬の概要.....	 5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 物理的・化学的性状.....	6
8. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 7
1. 土壌中動態試験.....	7
2. 水中動態試験.....	7
3. 土壌残留試験.....	7
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	7
(1) 植物代謝試験.....	7
(2) 作物残留試験.....	16
5. 動物体内動態試験.....	16
(1) ラット.....	16
(2) ラット、マウス、イヌ及びヒト肝細胞における比較代謝試験 (<i>in vitro</i>) ...	23
6. 急性毒性試験等.....	23
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	23
7. 亜急性毒性試験.....	24
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）.....	24
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	25
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	25
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	26
(5) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞.....	27
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	28
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	29

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)	30
9. 神経毒性試験	32
(1) 急性神経毒性試験 (ラット)	32
(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	33
10. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット)	35
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	35
11. 遺伝毒性試験	36
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	37
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	37
(2) 眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	38
(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	38
(4) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	38
13. その他の試験	38
(1) 光毒性試験 (<i>in vitro</i>)	38
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物)	40
1. 急性毒性試験等	40
(1) 急性毒性試験 (経口投与、代謝物 M1、代謝物 M5-1 及び M5-2)	40
2. 亜急性毒性試験	40
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M5-1、ラット)	40
(2) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M5-2、ラット)	40
3. 遺伝毒性試験 (代謝物 M1、M5-1 及び M5-2)	41
4. その他の試験	42
(1) ラットにおける代謝物 M5-2 の血漿中濃度測定試験	42
(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) による毒性評価 (代謝物 M4-1 及び 4-2)	43
IV. 食品健康影響評価	44
・ 別紙 1 : 代謝物略称	50
・ 別紙 2 : 検査値等略称	51
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	52
・ 参照	62

＜審議の経緯＞

2024 年 9 月 27 日 インポートトレランス設定の要請（小麦、コーヒー豆等）
2025 年 10 月 2 日 インポートトレランス設定の要請（大豆）
2026 年 2 月 18 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 81 号）、関係書類の接受（参照 1～69）
2026 年 2 月 24 日 第 1015 回食品安全委員会（要請事項説明）
2026 年 4 月 27 日 第 50 回農薬第二専門調査会
2026 年 8 月 4 日 第 1033 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 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二専門調査会専門委員名簿＞

（2026 年 3 月 31 日まで）

堀本政夫（座長）	金田勝幸	藤本成明
義澤克彦（座長代理）	佐藤順子	安彦行人
安部賀央里	田中徹也	山折 大
稲見圭子	野村崇人	

（2026 年 4 月 1 日から）

義澤克彦（座長）	金田勝幸	松本 清
安彦行人（座長代理）	清家伸康	森田 健
安部賀央里	野村崇人	山折 大
稲見圭子	藤本成明	

＜第 50 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿＞

佐藤順子（メディフォード株式会社創薬レギュラトリーセンター病理研究部シニア研究エキスパート）

要 約

ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である「フルインダピル」（CAS No.1383809-87-7）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、大豆等）、作物残留、動物体内動態（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性試験（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、急性神経毒性（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、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、フルインダピル投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、肝細胞壊死等：マウス及びイヌ）に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をフルインダピル及び代謝物 M4（抱合体を含む。）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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 4 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 0.04 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、フルインダピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 60 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

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：フルインダピル

英名：fluindapyr (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(ジフルオロメチル)-*N*[(3*RS*)-7-フルオロ-1,1,3-トリメチル-1*H*-インデン-4-イル]-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：3-(difluoromethyl)-*N*[(3*RS*)-7-fluoro-1,1,3-trimethyl-1*H*-inden-4-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

CAS (No.1383809-87-7)

和名：3-(ジフルオロメチル)-*N*-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチル-1*H*-インデン-4-イル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：3-(difluoromethyl)-*N*-(7-fluoro-2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-1*H*-inden-4-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

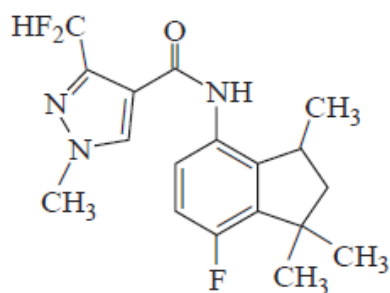
4. 分子式

C₁₈H₂₀F₃N₃O

5. 分子量

351.4

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 169～172℃
沸点	: 約 212℃付近から分解
密度	: 1.27 g/cm ³ (20℃)
蒸気圧	: 2.85×10^{-8} Pa (20℃)
外観(色調及び形状)、臭気	: 淡褐色粉末、無臭
水溶解度	: 1.63 mg/L (20℃)
オクタノール/水分配係数	: logP _{ow} = 4.12 (20℃)
解離定数	: 解離せず

8. 開発の経緯

フルインダピルは、FMC corporation により開発されたピラゾールカルボキサミド系殺菌剤であり、ミトコンドリアの電子伝達系コハク酸脱水素酵素（複合体Ⅱ）を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

国内では農薬登録されていない。海外では米国、ブラジル等で農薬登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（小麦、コーヒー豆等）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. 4 及び 5 並びに III. 4〕は、フルインダピルのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルインダピル」という。）、ピラゾリル基 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フルインダピル」という。）及び代謝物 M5-2 のピラゾリル基 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[^{14}C]M5-2」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルインダピルの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 土壌中動態試験

参照した資料に記載がなかった。

2. 水中動態試験

参照した資料に記載がなかった。

3. 土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

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 稲

屋外ポット栽培の稲（品種：M-205）に、乳剤に調製した[phe- ^{14}C]フルインダピル又は[pyr- ^{14}C]フルインダピルを 125 g ai/ha の用量で BBCH33 及び 75 にそれぞれ 1 回、計 2 回茎葉散布処理し、2 回目処理 58 日後に成熟穀粒及びわらを採取して、植物代謝試験が実施された。

稲試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 1 に示されている。

残留放射能濃度は、わらで 1.83～2.25 mg/kg、成熟穀粒で 0.645～0.784 mg/kg であった。

いずれの標識体においても、成熟穀粒及びわら中における残留放射能の主要成分は、未変化のフルインダピルであり、成熟穀粒で 50.0%TRR～50.9%TRR、わらで 46.4%TRR～49.8%TRR 認められた。このほかに代謝物 M1 がわらで、M4-1 及び M4-2 が成熟穀粒及びわらで 10%TRR を超えて認められた。また、代謝物 M2、M3、M5-1 及び M14 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

フルインダピルのエナンチオマーの存在比（*R*体：*S*体）は、成熟穀粒及びわらにおいて散布剤の 50：50 から約 60：40 となった。（参照 2、3）

表 1 稲試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルインダピル		[pyr- ¹⁴ C]フルインダピル		
試料	成熟穀粒	わら	成熟穀粒	わら	
総残留放射能(mg/kg)	0.784	1.83	0.645	2.25	
抽出画分	94.0 (0.737)	97.6 (1.79)	92.6 (0.597)	97.9 (2.20)	
	フルインダピル	50.0 (0.393)	46.4 (0.848)	50.9 (0.328)	49.8 (1.12)
	代謝物 M1	9.1 (0.072)	11.0 (0.201)	8.2 (0.053)	10.9 (0.245)
	代謝物 M2	0.8 (0.006)	0.9 (0.016)	1.0 (0.0006)	1.1 (0.025)
	代謝物 M3	0.8 (0.006)	1.0 (0.018)	0.4 (0.003)	0.7 (0.016)
	代謝物 M4-1	16.3 (0.128)	20.6 (0.376)	13.9 (0.090)	18.3 (0.412)
	代謝物 M4-2	11.9 (0.093)	13.9 (0.254)	10.2 (0.065)	11.1 (0.249)
	代謝物 M5-1	3.8 (0.030)	2.4 (0.043)	3.9 (0.025)	2.2 (0.049)
	代謝物 M14			3.30 (0.021)	3.1 (0.070)
	未同定	0.8 (0.006)	ND	ND	ND
抽出残渣	6.0 (0.047)	2.4 (0.044)	7.4 (0.048)	2.1 (0.047)	

・値は水溶性画分の酵素及び酸加水分解後の定量値を含む含量。

() : mg/kg、ND : 検出されず、/ : 該当なし

② 小麦

屋外ポット栽培の小麦（品種：San Carlo）に乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フルインダピル又は[pyr-¹⁴C]フルインダピルを 125 g ai/ha（通常処理量）又は 625 g ai/ha（5 倍処理量¹）の用量で、BBCH31～33 及び 65 にそれぞれ 1 回、計 2 回散布処理し、1 回目処理 18～22 日後に未成熟茎葉、2 回目処理 21 又は 22 日後に干し草、処理 41 又は 42 日後に成熟穀粒及びわらを採取して、植物代謝試験が実施された。

小麦試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 2 に示されている。

残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 1.24～2.17 mg/kg、干し草で 5.52～7.42 mg/kg、わらで 13.0～15.0 mg/kg、成熟穀粒で 0.0205～0.0381 mg/kg であった。

未成熟茎葉、干し草及びわらでは、未変化のフルインダピルのほか、代謝物 M1（干し草及びわら）及び M4-1+M4-2（未成熟茎葉、干し草及びわら）が

¹ 通常処理量で代謝物分析に十分な量の放射性物質が得られたため、5 倍処理区の試料は使用しなかった。

10%TRR を超えて認められた。このほかに代謝物 M8-1+M8-2、M14 及び M15 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

成熟穀粒では、未変化のフルインダピルのほか、10%TRR を超える代謝物として M1 が認められた。

フルインダピルのエナンチオマーの存在比（*R* 体：*S* 体）は、散布製剤の 50：50 から 66：34（全ての試料の平均値）となった。（参照 2、4）

表 2 小麦試料中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分						抽出残渣
			フルインダピル	代謝物 M1	代謝物 M4-1+M4-2	代謝物 M8-1+M8-2	代謝物 M14	代謝物 M15	
[phe- ¹⁴ C]フルインダピル	未成熟茎葉	1.24	36.9 (0.459)	4.50 (0.056)	51.6 (0.641)	5.08 (0.0632)			1.78 (0.0222)
	干し草	5.52	31.4 (1.73)	10.3 (0.567)	59.8 (3.30)	0.66 (0.0365)			0.63 (0.0348)
	わら	15.0	28.8 (4.32)	12.3 (1.84)	47.7 (7.15)	0.38 (0.0568)			6.79 (1.02)
	成熟穀粒 ^a	0.0205	45.5 (0.0093)	20.4 (0.0042)	ND	ND			27.1 (0.0056)
[pyr- ¹⁴ C]フルインダピル	未成熟茎葉	2.17	30.6 (0.664)	5.52 (0.120)	53.7 (1.16)	2.61 (0.0567)	3.76 (0.0816)	0.40 (0.0087)	3.28 (0.0711)
	干し草	7.42	28.5 (2.11)	10.6 (0.786)	46.5 (3.45)	0.89 (0.0659)	2.94 (0.218)	2.83 (0.210)	0.65 (0.0483)
	わら	13.0	28.3 (3.68)	13.6 (1.77)	35.2 (4.58)	0.51 (0.0667)	3.22 (0.419)	2.91 (0.379)	7.40 (0.964)
	成熟穀粒 ^a	0.0381	55.6 (0.0212)	22.1 (0.0084)	ND	ND	ND	ND	17.6 (0.0067)

・未成熟茎葉、干し草及びわらの値は酵素及び酸加水分解して分析された値。

^a：酵素及び酸加水分解による分析されず。

()：mg/kg、ND：検出されず、/：該当なし

③ 大豆

屋外栽培の大豆（品種：Mycogen 5N45122）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フルインダピル又は[pyr-¹⁴C]フルインダピルを 125 g ai/ha（通常処理量）又は 625 g ai/ha（5 倍処理量²）の用量で、生育期 BBCH15～16、60 及び 79 にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、1 回目処理 21 日後に未成熟茎葉、2 回目処理 7 日後に干し草、3 回目処理 30 日後に種子を採取して、植物代謝試験が実施された。

大豆試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 3 に示されている。

² 通常処理量で代謝物分析に十分な量の放射性物質が得られたため、5 倍処理区の試料は使用しなかった。

残留放射能濃度は未成熟茎葉で 0.301～0.514 mg/kg、干し草で 1.60～1.79 mg/kg、種子で 0.013～0.090 mg/kg であった。

未成熟茎葉及び干し草では、未変化のフルインダピルのほか、代謝物 M3 (Glu 抱合体を含む。)、M4-1 (Glu 抱合体を含む、ただし抱合体は[phe-¹⁴C]フルインダピル処理群の干し草のみ) 及び M8-1 (Glu 及び Ser 抱合体を含む。) が 10%TRR を超えて認められた。このほかに、代謝物 M1、M2、M14 及び M15 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

種子では、未変化のフルインダピルは認められなかった。[pyr-¹⁴C]フルインダピル処理群においてのみ、代謝物 M15 が 10%TRR を超えて認められた。

フルインダピルのエナンチオマーの存在比 (*R*体：*S*体) は、未成熟茎葉及び干し草において、散布剤の 50：50 から約 60：40 となった。(参照 2、5)

表3 大豆試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルインダピル			[pyr- ¹⁴ C]フルインダピル		
試料	未成熟 茎葉	干し草	種子	未成熟 茎葉	干し草	種子
総残留放射能(mg/kg)	0.301	1.79	0.013	0.514	1.60	0.090
抽出画分	93.3 (0.281)	96.8 (1.74)	90.8 (0.012)	91.8 (0.472)	92.1 (1.47)	96.9 (0.087)
フルインダピル	14.8 (0.045)	6.64 (0.119)		11.4 (0.058)	10.2 (0.162)	
代謝物 M1	4.04 (0.012)	4.44 (0.077)		2.40 (0.012)	4.40 (0.068)	
代謝物 M2	0.08 (0.000)	0.046 (0.001)		0.13 (0.001)	0.06 (0.001)	
代謝物 M3	4.60 (0.013)	0.969 (0.017)		4.16 (0.021)	1.59 (0.025)	
代謝物 M3- <i>N</i> -Glu	11.1 (0.034)	17.2 (0.308)		15.1 (0.078)	14.5 (0.231)	
代謝物 M3- <i>N</i> -Glu-Mal	0.83 (0.003)	0.00 (0.000)		ND		
代謝物 M3-Glu+ M4-2-Glu-Mal		0.42 (0.006)				
代謝物 M4-1	22.5 (0.068)	18.5 (0.332)		23.5 (0.121)	19.8 (0.316)	
代謝物 M4-1-Glu	5.04 (0.015)	19.4 (0.348)		4.21 (0.021)	6.11 (0.097)	
代謝物 M4-1-Glu-Mal	0.83 (0.003)	0.36 (0.008)		ND	0.29 (0.005)	
代謝物 M4-2/M3- <i>N</i> -Ser ^a	5.81 (0.017)	3.84 (0.069)		6.12 (0.031)	5.73 (0.092)	
代謝物 M8-1	9.78 (0.029)	9.79 (0.184)		7.92 (0.041)	8.11 (0.135)	
代謝物 M8-1- <i>N</i> -Ser	6.07 (0.018)	6.53 (0.117)		4.93 (0.025)	5.82 (0.093)	
代謝物 M8-1- <i>N</i> -Glu	2.84 (0.009)	6.99 (0.125)		2.20 (0.011)	4.36 (0.070)	
代謝物 M14		ND		3.27 (0.017)	4.17 (0.067)	3.57 (0.003)
代謝物 M15				3.49 (0.018)	4.37 (0.070)	35.6 (0.032)
未同定物質	0.87 (0.003)	0.701 (0.013)	90.3 ^b (0.012)	0.60 (0.003)	0.69 (0.011)	56.4 ^c (0.051)
抽出残渣	9.68 (0.029)	5.01 (0.090)	8.18 (0.001)	8.91 (0.046)	5.92 (0.095)	1.80 (0.002)

・数値は水溶性画分の酵素加水分解及び酸加水分解後の値を含む。

-Glu : *O*-グルコース抱合体、-*N*-Glu : *N*-グルコース抱合体、-Glu-Mal : *O*-マロニルグルコース抱合体、-*N*-Glu-Mal : *N*-マロニルグルコース抱合体、-*N*-Ser : *N*-セリン抱合体

() : mg/kg、ND : 検出されず、/ : 該当なし

^a : 共溶出ピーク

^b : 10 個の未同定成分の合計で、単一成分としては最大 22.8%TRR (0.003 mg/kg) であった。

^c : 11 個の未同定成分の合計で、単一成分としては最大 14.0%TAR (0.013 mg/kg) であった。

④ てんさい

屋外栽培のてんさい（品種：Pasteur）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フルインダピル又は[pyr-¹⁴C]フルインダピルを、125 g ai/ha（通常処理量）で生育期 BBCH35～38、39～49 及び 49 にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、1 回目処理 32 日後（2 回目処理 1 日前：BBCH39）に未成熟茎葉、3 回目処理 30 日後（BBCH49）に成熟茎葉及び根を採取して、植物代謝試験が実施された。また、625 g ai/ha（5 倍処理量³）の用量で、BBCH39～49 に散布処理し、試料を採取した。

てんさい試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 4 に示されている。

総残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 0.401～0.763 mg/kg、成熟茎葉で 1.64～1.67 mg/kg、成熟根で 0.084～0.122 mg/kg であった。

成熟茎葉では、未変化のフルインダピルのほか、代謝物 M4-1 及び M4-2 が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに代謝物 M1、M3、M6、M8-1、M-14 及び M-15 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

成熟根では、未変化のフルインダピルのほか、代謝物 M4-2 及び M4-2+M5-2 が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに代謝物 M1、M3、M1+M3、M4-1、M5-1、M8-2、M14 及び M16 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

フルインダピルのエナンチオマーの存在比に変化はなかった。（参照 2、6）

³ 通常処理量で代謝物分析に十分な量の放射性物質が得られたため、5 倍処理区の試料は使用しなかった。

表 4 てんさい試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルインダピル			[pyr- ¹⁴ C]フルインダピル		
試料	未成熟 茎葉 ^a	成熟 茎葉	成熟根	未成熟 茎葉 ^a	成熟 茎葉	成熟根
総残留放射能 (mg/kg)	0.401	1.67	0.084	0.763	1.64	0.122
抽出画分	95.7 (0.384)	95.1 (1.59)	95.2 (0.079)	96.3 (0.735)	93.0 (1.52)	91.9 (0.113)
フルインダピル		18.2 (0.304)	42.9 (0.036)		15.1 (0.246)	50.4 (0.062)
代謝物 M1		2.02 (0.034)			1.34 (0.022)	1.66 (0.002)
代謝物 M3		0.56 (0.009)			0.39 (0.006)	2.54 (0.003)
代謝物 M1+M3			6.13 (0.005)			
代謝物 M4-1		36.3 (0.605)	8.43 (0.007)		35.2 (0.576)	5.95 (0.008)
代謝物 M4-2		30.4 (0.508)			26.7 (0.437)	18.9 (0.023)
代謝物 M4-2+M5-2			26.5 (0.022)			
代謝物 M5-1			4.05 (0.003)			2.10 (0.003)
代謝物 M6		0.24 (0.004)			0.64 (0.010)	
代謝物 M8-1		1.76 (0.029)			1.67 (0.028)	
代謝物 M8-2			1.15 (0.001)			0.42 (0.001)
代謝物 M14					4.63 (0.076)	2.43 (0.003)
代謝物 M15					2.64 (0.043)	
代謝物 M16						1.92 (0.002)
未同定物質	ND	5.63 ^b (0.092)	6.02 ^c (0.005)	ND	6.36 ^d (0.104)	5.54 ^e (0.007)
抽出残渣	4.30 (0.017)	7.96 (0.133)	10.3 (0.009)	3.70 (0.028)	6.25 (0.102)	7.59 (0.009)

() : mg/kg、ND : 検出されず、/ : 該当なし

・成熟茎葉及び成熟根の値は、酵素及び酸加水分解して分析された値。

a : 酵素及び酸加水分解による分析されず

b : 11 個の未同定成分の合計値。

c : 9 個の未同定成分の合計値。

d : 10 個の未同定成分の合計値。

e : 3 個の未同定成分の合計値。

⑤ ぶどう

ぶどう（品種：Thompson Seedless）の成木に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]フルインダピル又は[pyr-¹⁴C]フルインダピルを 250 g ai/ha の用量で、BBCH55 及び 85 にそれぞれ 1 回、計 2 回散布処理し、2 回目処理 14 日後に成熟期の葉及び果房を採取して、植物代謝試験が実施された。

ぶどう試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 5 に示されている。

フルインダピルの果房及び葉部への浸透・移行は少なく、果房中の残留放射能の大部分（78.6%TRR～81.0%TRR）は洗浄液中に回収され、洗浄後果房中の残留放射能は抽出画分で 18.0%TRR～20.2%TRR、抽出残渣で 1.0%TRR～1.2%TRR であった。

洗浄液、果房及び葉部では、未変化のフルインダピルのほか、代謝物 M1（洗浄液及び[phe-¹⁴C]フルインダピル処理群の葉部）及び M4-1（果房及び葉部、Glu 抱合体を含む。）が 10%TRR を超えて認められた。このほかに、代謝物 M2、M3、M4-2（Glu 抱合体を含む。）、M14 及び M15 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

フルインダピルのエナンチオマーの存在比（*R*体：*S*体）は、洗浄液及び葉部において変化はなく、果房においては散布製剤の 50：50 から約 70：30 となった。（参照 2、7）

表5 ぶどう試料中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルインダピル			[pyr- ¹⁴ C]フルインダピル		
試料	果房		葉部	果房		葉部
	洗浄液	洗浄後		洗浄液	洗浄後	
総残留放射能(mg/kg)	0.070	0.019	15.6	0.294	0.069	25.8
抽出画分	78.6 (0.070)	20.2 (0.018)	90.3 (14.1)	81.0 (0.294)	18.0 (0.065)	91.1 (23.5)
フルインダピル	61.1 (0.054)	2.4 (0.003)	46.1 (7.17)	64.5 (0.234)	0.3 (0.003)	58.7 (15.2)
代謝物 M1	15.0 (0.013)	0.2 (0.000)	11.5 (1.79)	11.8 (0.043)	0.1 (<LOD)	9.3 (2.40)
代謝物 M2	0.10 (<LOD)	<0.01 (<LOD)	0.1 (0.019)	0.3 (0.001)	<0.1 (<LOD)	0.2 (0.064)
代謝物 M3	0.10 (<LOD)	0.00 (<LOD)	0.2 (0.031)	0.2 (0.001)	<0.1 (<LOD)	0.1 (0.037)
代謝物 M4-1	1.0 (0.001)	12.1 (0.011)	21.9 (3.40)	1.8 (0.004)	11.5 (0.041)	15.2 (3.95)
代謝物 M4-1-Glu	1.4 (0.001)	2.0 (0.002)	4.8 (0.746)	1.1 (0.002)	1.7 (0.006)	0.3 (0.074)
代謝物 M4-2	ND	2.7 (0.002)	3.5 (0.542)		2.2 (0.008)	2.7 (0.699)
代謝物 M4-2-Glu	ND	0.4 (0.000)	1.2 (0.186)		0.3 (0.001)	ND
代謝物 M14				0.5 (0.001)	1.2 (0.004)	2.8 (0.739)
代謝物 M15				0.7 (0.001)	0.3 (0.000)	1.3 (0.339)
抽出残渣		1.2 (0.001)	9.7 (1.51)		1.0 (0.004)	8.9 (2.30)

・果房（洗浄後）及び葉部の値は、水溶性画分の酸加水分解後の定量値を含む含量。

() : mg/kg、ND : 検出されず、/ : 該当なし

<LOD : 検出限界 (0.001 mg/kg) 未満

-Glu : O-グルコース抱合体

⑥ 小麦、大豆及びてんさいにおける代謝比較試験

小麦、大豆及びてんさいの植物代謝試験[4.(1)②～④]で得られた試料を用いて、小麦（干し草）、大豆（干し草）及びてんさい（葉部）における代謝比較試験が実施された。

小麦（干し草）、大豆（干し草）及びてんさい（葉部）中の総残留放射能はそれぞれ、5.52～7.42 mg/kg、1.60～1.79 mg/kg 及び 1.14 mg/kg であった。

いずれの試料においても未変化のフルインダピルが認められ、小麦（干し草）で 28%TRR～34%TRR、大豆（干し草）で 8%TRR～10%TRR、てんさい（葉部）で 15%TRR であった。

また、3 つの作物は類似の代謝プロファイルを示し、代謝物 M4-1 及び M4-2（大豆においては代謝物 M4-2 のみ）が 10%TRR を超えて認められ、大豆（干

し草)においては代謝物 M3 の *N*-Glu 抱合体が 10%TRR を超えて認められた。

フルインダピルのエナンチオマーの存在比 (*R*体 : *S*体) は、小麦及び大豆中で 60 : 40、てんさい中で 50 : 50 であった。(参照 2、8)

フルインダピルの植物における主要代謝経路は、①C-3 位又は C-1 位メチル水酸化による代謝物 M1 並びに M4-1 及び M4-2 の生成、②*N*-脱メチル化による代謝物 M3 と続く抱合体の生成であると考えられた。

(2) 作物残留試験

海外において、小麦、コーヒー豆等を用いて、フルインダピル並びに代謝物 M1、M3 の *N*-Glu 抱合体、M4、M5 及び M8 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。

フルインダピルの最大残留値は、最終散布 3 日後の大豆(干し草)の 25.0 mg/kg であり、可食部では最終散布 29 日後のソルガム(穀粒)の 0.448 mg/kg であった。代謝物 M1 の最大残留値は、最終散布 30 又は 35 日後の小麦(わら)の 1.69 mg/kg であり、可食部では最終散布 39 日後のコーヒー豆の 0.108 m/kg であった。代謝物 M3 の *N*-Glu 抱合体の最大残留値は最終散布 8 日後の大豆(干し草)の 1.31 mg/kg であり、可食部では最終散布 21 日後の大豆(種子)の 0.012 mg/kg であった。代謝物 M4 (2 つのジアステレオマーの合計値)の最大残留値は、最終散布 3 日後の大豆(干し草)の 7.22 mg/kg であり、可食部では最終散布 29 日後のソルガム(穀粒)の 0.143 mg/kg であった。代謝物 M8 (2 つのジアステレオマーの合計値)の最大残留値は最終散布 3 日後の大豆(干し草)の 0.723 mg/kg であり、可食部では最終散布 21 日後の大豆(種子)の 0.0105 mg/kg であった。代謝物 M5 (2 つのジアステレオマーの合計値)は全て定量限界(0.0075 mg/kg)未満であった。(参照 2、9~13)

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に[phe-¹⁴C]フルインダピルを 50 mg/kg 体重(以下[5.(1)]において「低用量」という。)若しくは 1,000 mg/kg 体重(以下[5.(1)]において「高用量」という。)の用量で単回経口投与又は 4 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与、また、非標識のフルインダピルを低用量で 13 日間反復経口投与後に[phe-¹⁴C]フルインダピルを低用量で単回投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

単回経口投与後の血漿中濃度は、低用量投与群では投与 4 又は 5.5 時間後、高用量投与群では投与 6 時間後に $C_{\max}$ に達し、その後 2～4 時間の半減期で減衰した。いずれの投与経路でも $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} は雄より雌で高かった。（参照 2、14）

表 6 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口				反復経口		単回静脈内	
投与量	50 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重/日		4 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}(\text{hr})$	5.50	4	6.00	6.00	4.50	5.50		
$C_{\max}(\mu\text{g/mL})$	0.30	0.58	1.27	1.68	0.17	0.46	1.94	2.95
$T_{1/2}(\text{hr})$	1.83	2.60	3.50	3.99	2.71	2.01	1.45	2.25
$AUC_{0-t}(\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL})$	1.45	3.50	17.1	29.8	1.06	3.94	1.54	2.95
$AUC_{0-\infty}(\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL})$							1.56	3.01

/: 該当なし

b. 吸収率

排泄試験 [5.(1)④] における試験結果から算出された各投与群の吸収率は、表 7 に示されている。

表 7 各投与群の吸収率

投与群	50 mg/kg 体重 単回経口		1,000 mg/kg 体重 単回経口		50 mg/kg 体重/日 反復経口		50 mg/kg 体重/日 反復経口	
	尿及び糞中排泄試験						胆汁中排泄試験	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
吸収率 (%)	22.4	22.7	18.7	18.2	30.9	29.0	87.9	80.6

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]フルインダピルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識のフルインダピルを低用量で 13 日間反復経口投与後に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]フルインダピルを低用量で単回投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

残留放射能濃度は、肝臓、腎臓及び白色脂肪で高く認められ、168 時間後には多くの臓器及び組織で検出限界未満となった。残留放射能の分布に投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。（参照 2、14）

表 8 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (投与方法)	性別	投与 2 時間後	投与 168 時間後
50 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	カーカス ⁴ (182)、消化管(112)、肝臓(67.5)、白色脂肪(35.0)、腎臓(30.1)、皮膚(22.8)、心臓(15.6)、肺(14.9)、甲状腺(11.8)、脳(10.5)、脾臓(7.98)、血漿(7.57)、精巣(6.91)、血液(5.62)	皮膚(0.54)、肝臓(0.09)、カーカス(0.06)、腎臓(0.04)、消化管(0.02)、白色脂肪(0.01)、その他(ND)
	雌	カーカス(157)、消化管(120)、肝臓(84.8)、白色脂肪(45.1)、腎臓(34.5)、皮膚(30.0)、心臓(27.6)、卵巣(25.0)、肺(24.7)、脳(22.8)、甲状腺(20.4)、脾臓(16.0)、血漿(6.65)、血液(5.22)	皮膚(0.33)、肝臓(0.09)、カーカス(0.06)、消化管(0.05)、腎臓(0.04)、肺(0.01)、白色脂肪(0.00)、その他(ND)
1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	カーカス(4,050)、消化管(3,090)、肝臓(702)、白色脂肪(459)、腎臓(312)、皮膚(305)、心臓(183)、甲状腺(175)、肺(172)、脳(144)、脾臓(113)、精巣(84.7)、血漿(79.2)、血液(59.4)	皮膚(8.80)、肝臓(2.06)、カーカス(0.95)、腎臓(0.49)、消化管(0.49)、白色脂肪(0.09)、その他(ND)
	雌	カーカス(4,370)、消化管(1,720)、肝臓(452)、白色脂肪(261)、腎臓(232)、皮膚(200)、心臓(186)、肺(183)、甲状腺(159)、卵巣(144)、脳(129)、脾臓(90.3)、血漿(41.2)、血液(31.4)	皮膚(7.96)、肝臓(1.44)、カーカス(0.66)、腎臓(0.47)、白色脂肪(0.06)、その他(ND)
50 mg/kg 体重/日 (14 日間 反復経口)	雄	カーカス(189)、消化管(157)、肝臓(64.9)、腎臓(25.8)、白色脂肪(17.1)、皮膚(14.3)、甲状腺(13.8)、心臓(13.2)、肺(11.1)、脳(7.80)、脾臓(6.21)、血漿(6.15)、精巣(4.59)、血液(4.44)	皮膚(0.44)、肝臓(0.16)、カーカス(0.09)、腎臓(0.04)、消化管(0.02)、白色脂肪(0.01)、肺(0.00)、脾臓(0.00)、その他(ND)
	雌	カーカス(184)、消化管(127)、肝臓(73.8)、白色脂肪(33.3)、腎臓(33.0)、心臓(24.2)、肺(23.9)、皮膚(21.4)、卵巣(18.4)、脳(18.1)、甲状腺(18.1)、脾臓(12.6)、血漿(5.70)、血液(4.45)	皮膚(0.35)、肝臓(0.12)、腎臓(0.04)、カーカス(0.03)、消化管(0.01)、肺(0.00)、白色脂肪(0.00)、その他(ND)

ND：検出されず

注) 消化管に内容物を含むか不明。

③ 代謝

血中濃度推移試験 [5.(1)①a.] で得られた尿及び糞並びに排泄試験 [5.(1)④] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験

⁴ 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。）。

が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 9 に示されている。

尿中では、未変化のフルインダピルはほぼ検出されず、主要代謝物として M9-1 及び M9-2 が 1.40%TAR～9.39%TAR 認められたほか、代謝物 M3、M4-1 及び M4-2、M5-1 及び M5-2、M7、M8-1 及び M8-2（グルクロン酸抱合体を含む。）並びに M8-3 のグルクロン酸抱合体、M10-1、M10-2 及び M10-3、M11（グルクロン酸抱合体を含む。）、M12、M13 が認められたが、いずれも微量であった。糞中では、未変化のフルインダピルのほか、主要代謝物として M3、M4-2、M7、M8-1 及び M8-2 並びに M9-1 及び M9-2 が認められた。そのほかに代謝物 M1、M4-1、M5-1 及び M5-2、M8-1、M8-2 及び M8-3 のグルクロン酸抱合体、M10-1、M10-2 及び M10-3、M11（グルクロン酸抱合体を含む。）、M12、M13 が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。胆汁中では、未変化のフルインダピルは認められず、主要代謝物として M4-1 及び M4-2、M5-1、M7、M8-1 及び M8-2 並びに M9-1 及び M9-2 が認められたほか、複数の微量代謝物が認められた。また、フルインダピルのエナンチオマー（*R*体：*S*体）の存在比に顕著な変化はなかった。

フルインダピルのラットにおける主要代謝経路は、①C-3 又は C-1 位メチル水酸化による代謝物 M1 の生成並びに M4-1 及び M4-2 の生成とそれに続く M5-1 及び M5-2 の生成、②*N*-脱メチル化による代謝物 M3 の生成、代謝物 M3 の水酸化による代謝物 M7 の生成並びに M8-1 及び M8-2 の生成とそれに続く M9-1 及び M9-2 の生成であると考えられた。（参照 2、15、16）

表 9 尿、糞及び胆汁中の代謝物（%TAR）

標識体	投与量 (投与方法)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	フルイン ダピル	代謝物
[phe- ¹⁴ C] フルイン ダピル	50 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	0～48	ND	M9-1(7.66)、M5-1(3.50)、M9-2(2.46)、 M12(1.34)、M5-2(1.30)、M11(0.77)、 M10-3(0.54)、M4-2(0.29)、M13(0.26)、 M10-1(0.17)、M8-1-GLCA(0.08)
			糞	0～72	15.0	M9-1(13.3)、M8-1(10.9)、M8-2(6.28)、 M9-2(5.58)、M5-1(2.33)、M12(2.29)、 M11(2.04)、M7(2.04)、M5-2(1.63)、 M4-2(1.62)、M3(1.48)、M4-1(0.98)、 M1(0.65)、M13(0.51)、M10-1(0.02)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	フルイン ダピル	代謝物
		雌	尿	0～48	ND	M9-2(6.23)、M9-1(3.45)、M5-1(2.59)、 M5-2(1.54)、M4-1(0.85)、 M8-2-GLCA(0.67)、M10-2(0.48)、 M4-2(0.29)、M11(0.26)、M10-3(0.25)、 M7(0.15)、M4-1(0.13)、M10-1(0.10)、 M8-1-GLCA(0.07)、M8-3-GLCA(0.04)、 M13(0.03)、M11-GLCA(0.03)、M12(0.02)
			糞	0～72	8.98	M7(8.43)、M8-2(8.02)、M3(5.94)、 M9-2(5.93)、M9-1(5.17)、M8-1(4.49)、 M4-2(4.49)、M1(3.68)、M5-1(1.34)、 M4-1(1.02)、M5-2(0.99)、M10-2(0.34)、 M11(0.33)、M13(0.20)
	1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	0～48	ND	M9-1(3.88)、M9-2(3.81)、M5-1(2.07)、 M5-2(1.30)、M12(0.41)、 M11-GLCA(0.39)、M8-2-GLCA(0.36)、 M11(0.24)、M7(0.22)、M10-3(0.06)、 M10-2(0.04)、M8-1-GLCA(0.03)、 M10-1(0.02)
			糞	0～72	6.71	M9-1(15.5)、M8-1(14.4)、M8-2(7.68)、 M9-2(5.82)、M5-1(4.30)、M12(3.47)、 M11(2.99)、M5-2(2.31)、M4-2(2.25)、 M7(1.54)、M4-1(1.50)、M3(1.37)、 M1(0.90)、M13(0.78)、M11-GLCA(0.69)
		雌	尿	0～48	ND	M9-1(5.61)、M9-2(2.51)、M5-1(1.25)、 M12(0.86)、M11(0.83)、M4-2(0.60)、 M4-1(0.59)、M10-3(0.48)、M8-2(0.46)、 M10-2(0.43)、M13(0.29)、M8-1(0.06)、 M8-2-GLCA(0.04)
			糞	0～72	5.12	M9-2(8.34)、M7(7.64)、M9-1(7.41)、 M8-2(4.95)、M3(4.61)、M8-1(4.20)、 M5-2(3.81)、M1(3.06)、M5-1(2.77)、 M4-2(2.60)、M4-1(1.94)、M10-2(0.98)、 M11(0.69)、M12(0.59)、M8-2-GLCA(0.38)
	50 mg/kg 体重/日 (14日間反 復経口)	雄	尿	0～48	ND	M9-1(5.47)、M5-1(4.91)、M9-2(2.04)、 M10-1(1.88)、M8-2(1.60)、M5-2(1.50)、 M10-3(1.48)、M12(1.25)、M11(1.23)、 M13(0.75)、M10-2(0.29)、M4-1(0.26)
			糞	0～72	10.0	M8-1(14.8)、M9-1(9.50)、M8-2(8.41)、 M9-2(4.25)、M12(2.74)、M4-2(2.36)、 M11(2.10)、M3(1.99)、M5-1(1.96)、 M7(1.78)、M4-1(1.45)、M5-2(1.19)、 M1(0.66)、M10-2(0.51)、M13(0.31)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	フルイン ダピル	代謝物
		雌	尿	0～48	0.03	M9-2(4.92)、M9-1(4.63)、M5-1(3.31)、 M5-2(1.25)、M10-2(0.89)、M4-2(0.80)、 M11(0.65)、M11-GLCA(0.51)、 M13(0.45)、M8-2-GLCA(0.41)、 M10-3(0.38)、M8-2(0.19)
			糞	0～72	10.6	M8-2(8.30)、M3(7.96)、M9-1(7.58)、 M8-1(6.99)、M9-2(6.28)、M5-2(3.56)、 M5-1(1.91)、M4-2(1.67)、M4-1(1.29)、 M1(1.11)、M10-2(1.05)、M11(1.01)、 M7(0.96)、M12(0.79)、M11-GLCA(0.22)、 M8-2-GLCA(0.18)、M10-3(0.13)、 M13(0.13)、M8-1-GLCA(0.12)
[pyr- ¹⁴ C] フルイン ダピル	50 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	0～48	ND	M9-1(9.39)、M5-1(3.06)、M9-2(3.01)、 M12(1.49)、M5-2(1.39)、M11(0.89)、 M10-3(0.64)、M10-2(0.54)、M11- GLCA(0.27)、M13(0.24)、M3(0.15)、 M8-2-GLCA(0.14)、M10-1(0.03)、 M8-3-GLCA(0.03)
			糞	0～72	8.17	M9-1(15.5)、M8-1(8.54)、M8-2(7.04)、 M9-2(6.20)、M5-1(2.35)、M12(2.26)、 M7(2.17)、M11(2.11)、M5-2(1.93)、 M3(1.88)、M1(0.91)、M4-2(0.79)、 M4-1(0.70)、M13(0.53)、M10-2(0.46)
		雌	尿	0～48	ND	M9-2(4.68)、M9-1(3.02)、M4-2(1.88)、 M5-1(1.39)、M5-2(1.10)、M10-2(0.80)、 M11-GLCA(0.65)、M8-1-GLCA(0.55)、 M11(0.35)、M8-2-GLCA(0.34)、 M12(0.32)、M7(0.32)、M10-3(0.28)、 M13(0.20)
			糞	0～72	6.57	M3(8.90)、M7(6.36)、M8-2(5.92)、 M9-2(5.21)、M9-1(5.09)、M8-1(4.89)、 M4-2(1.74)、M5-1(1.38)、M1(1.24)、 M4-1(1.08)、M5-2(0.93)、M11(0.87)、 M10-2(0.71)、M8-2-GLCA(0.57)、 M12(0.46)、M8-3-GLCA(0.28)
	50 mg/kg 体重/日 (14日間反 復経口)	雄	尿	0～48	ND	M9-1(7.20)、M9-2(2.07)、M5-1(1.67)、 M12(1.11)、M11(0.79)、M8-1(0.65)
			糞	0～48	ND	M4-2(5.36)、M9-1(0.39)、M11(0.21)
			胆汁	0～48	ND	M8-1(19.8)、M9-1(10.6)、M8-2(6.64)、 M7(5.90)、M9-2(4.50)、M5-1(3.90)、 M4-2(3.36)、M4-1(3.05)、M11(2.29)、 M12(1.49)、M5-2(1.34)

標識体	投与量 (投与方法)	性別	試料	試料採取時間 (hr)	フルイン ダピル	代謝物
		雌	尿	0～48	0.56	M8-1(1.82)、M9-2(1.57)、M9-1(1.40)、 M8-2(1.07)、M5-1(0.97)、M7(0.75)、 M4-1(0.50)、M4-2(0.46)、M5-2(0.39)、 M12(0.25)
			糞	0～48	7.20	M3(0.21)、M8-2(0.16)、M8-1(0.09)
			胆汁	0～48	ND	M7(17.6)、M5-1(8.50)、M4-1(7.58)、 M8-2(6.66)、M4-2(5.86)、M9-2(3.92)、 M8-1(3.46)、M9-1(2.13)、M5-2(0.92)

-GLCA：グルクロン酸抱合体、ND：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]フルインダピルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、非標識体を低用量で 13 日間反復経口投与後に[phe-¹⁴C]フルインダピルを低用量で単回経口投与又は 4 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間後の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

投与放射能は、投与方法、投与量及び性別に関係なく、主に糞中に排泄された。（参照 2、17）

表 10 投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体		[phe- ¹⁴ C]フルインダピル							
投与方法		単回経口				反復経口		単回静脈内	
投与量		50 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重/日		4 mg/kg 体重	
試料	試料採取 時間(hr)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～24	18.7	18.9	13.7	12.9	24.8	21.5	29.2	19.2
	0～168	20.7	21.1	16.7	16.1	28.5	25.0	30.9	22.0
糞	0～24	54.9	49.7	59.0	51.8	40.5	44.2	46.9	48.6
	0～168	70.4	70.7	76.2	75.0	68.1	68.8	58.1	69.3
ケージ洗浄液	0～24	1.14	1.28	1.48	1.57	1.67	3.07	2.37	2.26
	0～168	1.59	1.52	1.89	2.02	2.28	3.91	2.76	2.72
カーカス	0～168	0.04	0.04	0.04	0.02	0.06	0.03	0.20	0.16
皮膚	0～168	0.10	0.05	0.08	0.06	0.09	0.06		

/: 該当なし

b. 胆汁中排泄

胆管カニニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に非標識のフルイン

ダピルを低用量で 13 日間反復経口投与後に[pyr-¹⁴C]フルインダピルを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

胆汁中排泄率は、58.6%TAR～66.1%TAR であり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 2、18）

表 11 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]フルインダピル	
投与量	50 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌
胆汁	66.1	58.6
尿	18.0	11.8
糞	6.36	7.90
ケージ洗浄液	1.84	5.41
カーカス	2.00	4.74

(2) ラット、マウス、イヌ及びヒト肝細胞における比較代謝試験 (*in vitro*)

SD ラット、ICR マウス、ビーグル犬（雌雄混合）及びヒト（男女混合）の培養肝細胞に、[phe-¹⁴C]フルインダピル又は[pyr-¹⁴C]フルインダピルを 10 µmol/L の濃度で添加し、37℃で 240 分間インキュベートして、比較代謝試験が実施された。

フルインダピルは、ラット、マウス、イヌ及びヒトの肝細胞で、主に酸化、*N*-脱メチル化、脱水素化若しくはグルクロン酸抱合又はこれらの反応の組合せで代謝され、ヒト及びラットでは、主な代謝物として代謝物 M3、M4-1 及び M4-2、M5-1 及び M5-2 並びに M8-1 が認められた。イヌでは代謝物 M3 が、マウスでは M3、M8-1 及び M8-2 並びに M9-1 が認められた。動物間ではラットがヒトの代謝に最も類似しており、ヒト肝細胞に特異的な代謝物は認められなかった。代謝物 M1 は全ての種で微量に認められた。

フルインダピルのエナンチオマー（*R*体：*S*体）の存在比に変化は認められず、種選択的なエナンチオマー代謝変換がないことが示された。（参照 2、19）

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

フルインダピル（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 12 に示されている。（参照 2、20）

表 12 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
	雄	雌	
Wistar Hannover ラット ^a 雌 3 匹 (参照 19)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 剖検所見：胃粘膜上皮剥離 死亡例なし

/：実施せず

a：毒性等級法による評価。溶媒として、0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

7. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット [主群：一群雌雄各 5 匹、衛星群：雌雄各 6 匹（対照群は雌雄各 3 匹）] を用いた混餌投与（原体：0、300、1,000、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、主群において肝薬物代謝酵素活性が測定されたほか、投与 2 及び 24 日に衛星群の全動物から採血して、雌雄各 6 匹（対照群は雌雄各 3 匹）についてフルインダピルの血漿中濃度が測定された（結果は表 14 参照）。

表 13 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24	84	166	320
	雌	27	85	172	324

表 14 フルインダピルの血漿中薬物動態学的パラメータ

性別		雄				雌			
投与量		300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
投与 2 日	C _{max} (ng/mL)	26.0	223	366	250	88.3	458	797	963
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	286	2,020	2,940	3,730	947	4,690	8,660	10,900
投与 24 日	C _{max} (ng/mL)	18.6	107	149	341	126	310	568	865
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	263	1,330	1,610	2,720	1,100	4,200	7,800	10,600

肝薬物代謝酵素活性測定の結果、4,000 ppm 投与群の雄でテストステロン 16β-水酸化酵素活性（CYP2B1/2 の指標活性）の有意な増加、1,000 ppm 以上投与群の雄でテストステロン 6β-水酸化酵素活性（CYP3A1/2 の指標活性）の用量依存的な増加が認められたことから、フルインダピル投与による肝酵素誘導が

示唆された。

300 ppm 以上投与群の雌において肝比重量⁵の有意な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。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 4,000 ppm（雄：320 mg/kg 体重/日、雌：324 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、21）

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 又は 15 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、450 及び 2,000/6,000 ppm⁶：平均検体摂取量は表 15 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び最高用量群には 4 週間の回復試験群が設けられた。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		投与期間	100 ppm	450 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0～4 週	8	36	160	
		4～13 週	6	24		330
	雌	0～4 週	11	41	194	
		4～13 週	7	30	139	

/：該当なし

2,000/6,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学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、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量、雄で 2,000/6,000 ppm（160/330 mg/kg 体重/日）、雌で 2,000 ppm（139 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、22）

（3）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、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 16 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁵ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

⁶ 2,000 ppm 投与群の雄では、投与開始後に毒性徴候及び体重増加量への影響が認められなかったことから、投与 28 日から投与量が 6,000 ppm に変更された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	51	162	529
	雌	80	274	799

3,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量⁷増加が、3,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学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、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 3,000 ppm（雄：529 mg/kg 体重/日、雌：799 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、23）

（４）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、10、40 及び 200 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 0、45 及び 89 又は 90 日に全動物から採血して、フルインダピルの血漿中濃度が測定された（結果は表 17 参照）。

表 17 フルインダピルの血漿中濃度（ng/mL）

投与群		試料採取日		
		投与 0 日	投与 45 日	投与 89/90 日
10 mg/kg 体重/日	雄	113	362	340
	雌	335	323	322
40 mg/kg 体重/日	雄	566	251	1,430
	雌	382	323	1,330
200 mg/kg 体重/日	雄	1,020	638	2,460
	雌	871	464	1,540

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

10 及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 10 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の絶対⁸及び比重量増加並びにび慢性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学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。

⁷ 3,000 ppm 投与群雄の絶対重量では統計学的有意差は認められなかった。

⁸ 10 mg/kg 体重/日投与群雄の絶対重量では統計学的有意差は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALP 増加、Alb 及び T.Chol 減少等が、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で ALT 及び AST 増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 40 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、24）

表 18 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
200 mg/kg 体重/日	・ ALP 増加 ・ Alb、A/G 比、カルシウム及び T.Chol^{\$1} 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大^{\$2}	・ ALP 増加^{\$1} ・ TP^{\$1} 及び T.Chol 減少 ・ GGT 増加^{\$1}
40 mg/kg 体重/日以上	40 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ ALT、AST 及び SDH 増加^{\$1} ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大^{\$2} ・ 胆管過形成^{\$2}
10 mg/kg 体重/日		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。

（5）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁹＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口投与¹⁰（原体：0、20、70、200 及び 500 mg/kg 体重/日）による 28 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 19 に示されている。

70 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加が、70 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌でび慢性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学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、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重及び摂餌量減少等が、雌で ALP 増加等が認められた。（参照 2、25）

⁹ 一群当たりの匹数が少なく、統計処理が実施されていないことから、参考資料とした。

¹⁰ 本試験は混餌投与（用量；0、800、2,800、8,000 及び 20,000 ppm）で開始されたが、投与 7 日後に嗜好性の低下が認められたため、8 日間の休薬期間の後、投与方法をカプセル経口投与に変更して 28 日間投与された。

表 19 28 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 mg/kg 体重/日	・ 体重及び摂餌量減少(投与期間中)[§] ・ ALT、GGT 及び SDH 増加[§] ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ び慢性肝細胞肥大[§]	・ ALP 増加[§] ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ び慢性肝細胞肥大[§]
200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：雄：0、4、8、40 及び 100 mg/kg 体重/日、雌：0、2、4、8 及び 40 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。また、投与 44 週に 100 mg/kg 体重/日投与群の雄の 2 匹を中間と殺し、残りの 2 匹について 8 週間の回復試験が実施された¹¹。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

4 及び 8 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝比重量増加、8 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝絶対重量増加及び同投与群の雌雄で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。

回復群において、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で休薬期間中に一般状態の所見は認められず、体重増加抑制及び摂餌量増加が認められ、血液生化学的検査では、ALP 及び BUN 以外のパラメータは正常範囲内となった。肝重量増加についてはその程度が軽減し、回復性が認められた。病理組織学的検査において胆管肥大のみ観察されたが、その重症度は低く、検体投与の中止後にこの所見が進行していないことが示された。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重減少、体重増加抑制、肝細胞肥大、胆管過形成等が、8 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で体重増加抑制が認められたことから、本試験の無毒性量は雄で 8 mg/kg 体重/日、雌で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、26）

¹¹ 100 mg/kg 体重投与群（雄）において全動物で投与 26 週及び 30 週の検査で体重増加抑制及び肝酵素パラメータの増加が認められたため、44 週で投与が終了された。

表 20 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	・ 肝細胞褐色色素沈着増加 ^{§1、a}	
40 mg/kg 体重/日以上	・ 体重減少^{§2}(投与 2～3 週以降)^{b/}増加抑制(投与 1～2 週以降)^c ・ 摂餌量減少^{§2}(投与 1～8 週) ・ PT 延長(投与 26 週) ・ ALT、AST^{§2} 及び ALP 増加 ・ GGT^{§2} 及び SDH^{§2} 増加 ・ TP、Alb、A/G 比及び T.Chol 減少 ・ BUN 及び Cre 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加^{§3} ・ 肝細胞肥大^{§1} 及び胆管過形成^{§1} ・ 肝細胞壊死^{§1}	・ 体重減少^{§4}(投与 1～2 週) ・ 摂餌量減少(投与 4～20 週)^{§4} ・ PT 延長(投与 26 及び 54 週) ・ ALT、AST 及び ALP 増加 ・ GGT 増加 ・ TP、Alb、A/G 比及び T.Chol 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大^{§1} 及び胆管過形成^{§1}
8 mg/kg 体重/日以上	8 mg/kg 体重/日以下	・ 体重増加抑制(投与 24 週以降) ^d
4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

/ : 該当なし

§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 : 40 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§3 : 100 mg/kg 体重/日投与群では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。

§4 : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 投与 44 週の間と殺動物において認められた。

b : 100 mg/kg 体重/日投与群では投与 1～2 週以降に認められた。

c : 100 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降に認められた。

d : 40 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降に認められた。

(2) 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 50 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹 (52 週後に中間と殺)、衛星群：一群雌雄各 3 匹] を用いた混餌投与 [原体：0、100、400、1,600 及び 4,800 (雄のみ) ppm：平均検体摂取量は表 21 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。

なお、投与 2、14 及び 90 日に衛星群の全動物から、投与 364 日に慢性毒性群の雌雄各 3 匹から採血して、フルインダピルの血漿中濃度が測定された（結果は表 22 参照）。

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	4,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	17	67	202
	雌	5	21	83	

/ : 該当なし

表 22 フルインダピルの血漿中濃度 (ng/mL)

投与群		試料採取日			
		投与 2 日	投与 14 日	投与 90 日	投与 364 日
100 ppm	雄	12.0	12.7	7.57	<LOQ
	雌	20.5	15.2	20.0	<LOQ
400 ppm	雄	65.2	52.3	51.3	<LOQ
	雌	125	120	136	3.45 ^a
1,600 ppm	雄	150	139	129	5.50 ^a
	雌	679	666	613	19.8
4,800 ppm	雄	919	676	466	15.2

<LOQ : 定量限界未満

^a : 3 つの試料のうち、1 つのみ定量された。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

100 ppm 以上投与群の雌で肝細胞巨核化が認められたが、肝細胞肥大に関連した DNA 合成が活性化したことによる変化と考えられること、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び前がん病変を示唆する過形成、変異細胞巢等の病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。

400 ppm 以上投与群の雄及び 1,600 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が、4,800 ppm 投与群の雄及び 1,600 ppm 投与群の雌で肝比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、適応性変化と考えられた。

本試験において、4,800 ppm 投与群の雄及び 1,600 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（雄：投与 0～1 週以降、雌：投与 0～1 週以降）が認められたことから、無毒性量は雄で 1,600 ppm (67 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (21 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、27）

(3) 78 週間発がん性試験（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、100、500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）による 78 週間発がん性試験が実施された。また、衛星群として一群雌雄各 3 匹に 28 日間混餌投与し、投与 2 又は 27 日に全動物から採血して、フルインダピルの血漿中濃度が測定された（結果は表 24 参照）。

表 23 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	67	412
	雌	18	84	538

表 24 フルインダピルの血漿中濃度 (ng/mL)

投与群		投与 2 日	投与 27 日
100 ppm	雄	3.28 ^a	7.01
	雌	3.03	3.98
500 ppm	雄	13.7	15.8
	雌	11.7	8.78
3,000 ppm	雄	23.4	65.6
	雌	34.1	25.8

a : 3 つの試料のうち、1 つのみ定量された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 25 に、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 26 に示されている。

100 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌が認められたが、いずれも統計学的有意差はなく、肝細胞腺腫については試験実施機関における背景データの範囲内であること、肝細胞癌については 3,000 ppm 投与群の雄では試験実施機関における背景データを僅かに上回るものの、用量相関性がないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

3,000 ppm 投与群の雌において肝細胞肥大が認められたが、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。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量増加、肝細胞壊死等が認められ、雌では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ことから、無毒性量は雄で 500 ppm (67 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 3,000 ppm (538 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、28）

表 25 78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm	- 肝絶対及び比重量増加 - 変異肝細胞巣[§] - 肝色素貪食細胞^{§、a} 及び肝細胞壊死[§] - 肝細胞肥大[§]	3,000 ppm 以下 毒性所見なし
500 ppm 以下	毒性所見なし	

§ : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a : プルシアンブルー染色及び AFIP 染色により鉄及びリポフスチンと確認された。

表 26 肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群	0 ppm	100 ppm	500 ppm	3,000 ppm	0 ppm	100 ppm	500 ppm	3,000 ppm
検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	50
肝細胞腺腫	3(6%)	3(6%)	4(8%)	6(12%)	1	0	0	0
肝細胞癌	2(4%)	1(2%)	0(0%)	3(6%)	0	0	0	0
合計	5(10%)	4(8%)	4(8%)	9(18%)	1	0	0	0

・試験実施機関における雄の背景データ（2001年～2016年、7試験、検体動物数 394）：
肝細胞腺腫；3.33%～20%、肝細胞癌；0%～4.0%、合計；3.33%～20%

9. 神経毒性試験

（1）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）による、急性神経毒性試験が実施された（試験Ⅰ）。また、試験Ⅰにおいて全ての投与群で自発運動量減少等が認められたため、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、15、30 及び 60 mg/kg 体重、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）による、追加試験が実施された（試験Ⅱ）。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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。

試験Ⅰにおいて、125 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量及び移動回数の減少等が認められ、試験Ⅱにおいていずれの投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 60 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、29）

表 27 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

試験Ⅰ：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重		
投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・オープンフィールドでの運動障害[§]、歩行異常[§]及び覚醒度低下[§] ・空中立ち直り反応異常[§]	・オープンフィールドでの歩行異常[§]及び異常行動[§]
500 mg/kg 体重以上	・体温低下	・オープンフィールドでの運動障害[§] ・体温低下 ・空中立ち直り反応異常[§] 500 mg/kg 体重のみ ・オープンフィールドでの覚醒度低下
125 mg/kg 体重以上	・自発運動量及び移動回数減少	・オープンフィールドでの立ち上がり回数減少 ・自発運動量及び移動回数減少
試験Ⅱ：0、15、30 及び 60 mg/kg 体重		
投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（2）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、600 及び 5,000（雄）/2,000（雌） ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。また、投与 91 日に全動物から採血して、血漿中フルインダピルのエナンチオマー濃度が測定された。

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	5,000(雄)/2,000(雌) ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	34	296
	雌	13	39	123

ラット血漿中エナンチオマーの存在比（*R* 体：*S* 体）は 35.1%～45.9%：54.1%～64.9%であった。

神経行動学的検査及び神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響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検体投与による毒性影響は認められず、2,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制（投与 0 日以降）及び摂餌量減少（投与 0～7 日）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 5,000 ppm（296 mg/kg 体重/日）、雌で 600 ppm（39 mg/kg 体重/

日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、30)

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 24 匹)を用いた混餌投与(原体: 0、100、400 及び 1,600/3,200 mg/kg 体重/日¹²: 平均検体摂取量は表 29 参照)による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群				100 ppm	400 ppm	1,600/3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	交配前	雄	6.3	25.0	112/174
			雌	7.7	29.7	138/209
		妊娠期		6.6	26.0	201
		哺育期		6.7	28.1	214
	F ₁ 世代	交配前	雄	7.8	31.5	266
			雌	8.6	35.3	294
		妊娠期		6.7	26.9	219
		哺育期		6.6	28.4	215

・検体摂取量を一定に保つため、雌については P 及び F₁ 世代とも哺育期間中の飼料中濃度が半分にされた。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

P 世代親動物雌の 100 及び 400 ppm 投与群の各 1 例が妊娠 24 及び 22 日に死亡し、死因は難産と考えられたが、検体投与によるものではないと考えられた。

P 及び F₁ 世代親動物の 1,600/3,200 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量並びに小葉中心性/び慢性肝細胞肥大が認められたが、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。

本試験において、親動物及び児動物とも 1,600/3,200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 400 ppm (P 雄: 25.0 mg/kg 体重/日、P 雌: 29.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 31.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 35.3 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、31)

¹² 4 週間の投与後、雌雄とも摂餌量、体重又は体重増加において有意な変化がみられなかったことから、P 世代交配前期間の 36 日目に投与量が 1,600 ppm から 3,200 ppm に変更された。

表 30 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	1,600/3,200 ppm	・体重増加抑制(投与 50 日以降) ・摂餌量減少(投与 22～57 日) ・精囊絶対及び比重重量増加 ・腎皮質尿細管黄褐色(リポフスチン様)色素沈着[§] ・甲状腺ろ胞上皮び慢性肥大/過形成[§]	・体重増加抑制(妊娠 0～21 日、哺育 7～21 日) ・摂餌量減少(交配前～妊娠期間中) ・胸腺、卵巣及び子宮絶対及び比重重量減少 ・甲状腺ろ胞上皮び慢性肥大/過形成[§] ・卵巣黄体空胞化[§] ・子宮内膜萎縮[§] ・膣上皮粘液化[§]	・体重増加抑制 ・腎比重量増加 ・腎皮質尿細管黄褐色(リポフスチン様)色素沈着[§] ・甲状腺ろ胞上皮び慢性肥大/過形成[§]	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・子宮及び胸腺絶対及び比重量減少 ・甲状腺ろ胞上皮び慢性肥大/過形成[§] ・子宮内膜萎縮[§] ・胸腺退縮/萎縮[§] ・膣無発情期様上皮 ・黄体数減少
	400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,600/3,200 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・膣開口遅延	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：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）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口投与（原体：0、60、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物の 300 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、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。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～7 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による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 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、32）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22～25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口投与（原体：0、50、250 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物の 250 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加が、750 mg/kg 体重/日

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、750 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 7～13 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～15 日）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による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 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 750 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、33）

1 1. 遺伝毒性試験

フルインダピル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 31 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルインダピルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、34～43）

表 31 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 (参照 34) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 35) <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 36) <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	①3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 37) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	①5～60 µg/mL (-S9) 10～84 µg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 38) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	①7.0～84.0 µg/mL (-S9) 3.9～63.0 µg/mL (+S9) (4 時間処理) ②0.8～6.0 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 7.9～84.0 µg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験 (参照 39)	ヒト末梢血リンパ球	①10～40 µg/mL(-S9) 10～100 µg/mL(+S9) (4 時間処理し、20 時間後標本作製) ②20～80 µg/mL(-S9) (24 時間処理後、標本作製)	陰性
	染色体異常試験 (参照 40)	ヒト末梢血リンパ球	①41.3～222 µg/mL(-S9) 72.3～222 µg/mL(+S9) (4 時間処理し、18 時間後標本作製) ②72.3～388 µg/mL(-S9) (22 時間処理後、標本作製) 50.0～400 µg/mL(+S9) (4 時間処理し、18 時間後標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 41)	NMRI マウス (末梢血) (一群雌雄各 5 匹)	雄：500、1,000、2,000 mg/kg 体重 雌：250、500、1,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 44 時間後に採取)	陰性
	小核試験 (参照 42)	NMRI マウス (末梢血) (一群雌雄各 5 匹)	雄：500、1,000、2,000 mg/kg 体重 雌：125、250、500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 44 時間後に採取)	陰性
	小核試験 (参照 43)	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 及び 48 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1 2. 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）

フルインダピル（原体）のラット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 32 に示されている。（参照 2、44、45）

表 32 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 Hannover ラット 雌雄各 5 匹 (参照 44)	>2,000	>2,000	鼻周囲の赤又は茶色の汚れ、体重減少、 弱い紅斑及び痂痂 死亡例なし
吸入 ^b	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹 (参照 45)	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数増加、円背位、立毛、運動失調、 一過性の体重減少及び肺の斑点 死亡例なし
		>5.19	>5.19	

^a : 24 時間半閉塞貼付。

^b : 4 時間ばく露（ダスト）

（２）眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（*in vivo*）を用いた眼刺激性試験及び 3 次元ヒト表皮モデル（*in vitro*）を用いた皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。（参照 2、46～48）

（３）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、49）

（４）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた吸入ばく露（原体：0、0.06、0.33 及び 0.98 mg/L、6 時間/日、5 日/週、鼻部ばく露）による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、0.98 mg/L 投与群の雌雄で活動性低下、円背位、異常歩行（ふらつき歩行、運動失調）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.33 mg/L であると考えられた。（参照 2、50）

1 3. その他の試験

（１）光毒性試験（*in vitro*）

フルインダピルの光毒性誘発性を検討するため、マウス線維芽細胞（Balb/c

3T3 clone31) の培養系にフルインダピルを 0.00975～30.8 $\mu\text{g/mL}$ 添加し、紫外線 A 波領域を照射（照射量：約 5 J/cm^2 ）して、光毒性試験が実施された。

本試験の結果、照射の有無にかかわらず IC_{50} 値が得られなかったことから、光刺激係数 (PIF) は算出できず、本試験条件下においてフルインダピルは光毒性を誘発しないと考えられた。（参照 2、51）

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与、代謝物 M1、代謝物 M5-1 及び M5-2）

代謝物 M1、M5-1 及び M5-2 を用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 33 に示されている。（参照 2、52～54）

表 33 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物 M1、M5-1 及び M5-2）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M1	SD ラット ^a 雌 5 匹 (参照 52)		>2,000	糞便量減少 死亡例なし
代謝物 M5-1	SD ラット ^a 雌 5 匹 (参照 53)		>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 M5-2	SD ラット ^a 雌 5 匹 (参照 54)		>2,000	不規則呼吸 死亡例なし

/: 実施せず

a: 上げ下げ法による評価。30% (w/w) 蒸留水混合物として投与された。

2. 亜急性毒性試験

（1）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M5-1、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、500、2,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M5-1、ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.9	154	614
	雌	49.0	221	691

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験における最高用量 8,000 ppm（雄：614 mg/kg 体重/日、雌：691 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、55）

（2）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M5-2、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、500、2,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施

された。

表 35 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M5-2、ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40.0	158	651
	雌	47.1	198	741

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：651 mg/kg 体重/日、雌：741mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、56）

3. 遺伝毒性試験（代謝物 M1、M5-1 及び M5-2）

代謝物 M1、M5-1 及び M5-2（植物及び動物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験並びに M5-2 のラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 36 に示されている。

代謝物 M5-2 のマウスリンフォーマ TK 試験及び染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で陽性の結果であったが、復帰突然変異試験及びラット小核試験では陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、代謝物 M1 及び M5-1 は全て陰性であった。（参照 2、57～66）

表 36 遺伝毒性試験概要（代謝物 M1、M5-1 及び M5-2）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M1	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 57)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①1.7～1,600 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②17～1,600 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 58)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	①1～125 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理) ②0.31～10 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
		染色体異常試験 (参照 59)	ヒト末梢血リンパ球	①10～250 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理し、21 時間後標本作製) ②1～150 µg/mL(-S9) (24 及び 48 時間処理後、標本作製)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M5-1	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 60)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①5～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②50～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 61)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	①250～2,000 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) ②250～1,250 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
		染色体異常試験 (参照 62)	ヒト末梢血リンパ球	①50～2,000 µg/mL (-S9) 1,000～2,000 µg/mL (+S9) (3 時間処理し、18 時間後標本作製) ②50～2,000 µg/mL (-S9) (21 時間処理後、標本作製)	陰性
代謝物 M5-2	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 63)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①5～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②50～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 64)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	①100～2,000 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) ②100～800 µg/mL (-S9) ③100～600 µg/mL (-S9) ④100～700 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陽性 ^a
		染色体異常試験 (参照 65)	ヒト末梢血リンパ球	①500～2,000 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理し、18 時間後標本作製) ②10～2,000 µg/mL (+/-S9) (21 時間処理後、標本作製)	陽性 ^b
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 66)	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔、2 回経口投与、最終投与 18～24 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : ②試験の最高用量 800 µg/mL において背景データを上回る平均突然変異体頻度の増加及び用量依存性が認められたため③及び④試験が追加で実施され、いずれの試験においても用量依存性を伴う平均突然変異体頻度増加が認められた。

b : 21 時間処理の 2,000 µg/mL (-S9) で染色体構造異常細胞の有意な増加が認められた。

4. その他の試験

(1) ラットにおける代謝物 M5-2 の血漿中濃度測定試験

代謝物 M5-2 のラットを用いた小核試験[3.]の補完試験として、SD ラット (一群雄各 4 匹) に[¹⁴C]M5-2 及び非標識の M5-2 を 500 mg/kg 体重 (200

μCi/kg、溶媒：1%MC 水溶液）の用量で単回強制経口投与して、投与 3 時間後の血漿及び骨髄中総放射能濃度が測定された。また、血漿タンパクへの非結合性総放射能及び未変化の代謝物 M5-2 の割合も測定された。

総放射能濃度¹³は血漿中で $103 \pm 38.4 \mu\text{g/g}$ 、骨髄中で $22.6 \pm 8.0 \mu\text{g/g}$ であり、骨髄と血漿の比は 0.22 ± 0.02 であった。また、採取された血漿を 5 時間平衡透析したのち、非結合総放射能の割合を測定したところ約 28.7%であり、約 71.3%が血漿タンパクに結合していることが明らかになった。また、非結合総放射能の約 79.9%は未変化の代謝物 M5-2 であった。

本試験の結果、代謝物 M5-2 の血漿及び骨髄への十分量のばく露が確認されたことから、代謝物 M5-2 のラットを用いた小核試験は適切に評価されていると考えられた。（参照 2、67）

（2）定量的構造活性相関（QSAR）による毒性評価（代謝物 M4-1 及び 4-2）

フルインダピル並びに代謝物 M4-1 及び M4-2 について、Toxtree v.3.1.0、US EPA T.E.S.T. v.4.2.1 及び Derek Nexus v.6.0 による変異原性の QSAR 予測が実施された。その結果、代謝物 M4-1 及び M4-2 の食品健康影響評価の観点において、フルインダピル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）

¹³ 測定値は平均値±SD を示す。

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルインダピル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフルインダピルを用いた植物代謝試験の結果、未変化のフルインダピルが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として、M1、M3 (Glu 抱合体を含む。)、M4-1 (Glu 抱合体を含む。)、M4-2、M4-2+M5-2、M8-1 (Glu 及び Ser 抱合体を含む。) 及び M15 が認められた。

海外におけるフルインダピル並びに代謝物 M1、M3 の *N*-Glu 抱合体、M4、M5 及び M8 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルインダピルの最大残留値は大豆 (干し草) の 25.0 mg/kg であり、可食部ではソルガム (穀粒) の 0.448 mg/kg であった。代謝物 M1 の最大残留値は小麦 (わら) の 1.69 mg/kg であり、可食部ではコーヒー豆の 0.108 mg/kg であった。代謝物 M3 の *N*-Glu 抱合体の最大残留値は大豆 (干し草) の 1.31 mg/kg であり、可食部では大豆 (種子) の 0.012 mg/kg であった。代謝物 M4 の最大残留値は大豆 (干し草) の 7.22 mg/kg であり、可食部ではソルガム (穀粒) の 0.143 mg/kg であった。代謝物 M8 の最大残留値は大豆 (干し草) の 0.723 mg/kg であり、可食部では大豆 (種子) の 0.0105 mg/kg であった。代謝物 M5 は全て定量限界 (0.0075 mg/kg) 未満であった。

¹⁴C で標識したフルインダピルのラットを用いた動物体内動態試験の結果、尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス中放射能の合計から、投与 72 時間後の吸収率は 80.6%~87.9%と算出された。投与放射能は、投与方法、投与量及び性別に関係なく、主に糞中に排泄された。胆汁中排泄率は 58.6%TAR~66.1%TAR であり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。尿中の主要代謝物として M9-1 及び M9-2 が、糞中の主要代謝物として M3、M4-2、M7、M8-1 及び M8-2 並びに M9-1 及び M9-2 が認められた。胆汁中では未変化のフルインダピルは認められず、主要代謝物として M4-1 及び M4-2、M5-1、M7、M8-1 及び M8-2 並びに M9-1 及び M9-2 が認められた。

各種毒性試験結果から、フルインダピル投与による影響は、主に体重 (増加抑制) 及び肝臓 (重量増加、肝細胞壊死等: マウス及びイヌ) に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では M1、M3 (Glu 抱合体を含む。)、M4-1 (Glu 抱合体を含む。)、M4-2、M4-2+M5-2、M8-1 (Glu 及び Ser 抱合体を含む。) 及び M15 が認められた。代謝物 M1、M4-1 及び M4-2 並びに M5-2 はラットで認められたが、M4 は作物残留試験において残留値がフルインダピルより高い場合があった。代謝物 M3 の Glu 抱合体並びに M8-1 の Glu 及び Ser 抱合体はラットでは認められなかったが、代謝物 M3 及び M8-1 は認められた。代謝物 M15 はラットで認められなかったが、10%TRR を超

えて認められたのは大豆の種子のみであり、植物代謝試験の結果から、残留値は低いと考えられた。以上のことから、農産物中のばく露評価対象物質をフルインダピル及び代謝物 M4（抱合体を含む。）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 37 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 38 に示されている。

食品安全委員会農薬第二専門調査会は、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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 4 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 0.04 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、フルインダピルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 60 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口
（無毒性量）	4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.6 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	60 mg/kg 体重
（安全係数）	100

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（2022 年）>

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料①）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間

(投与方法) カプセル経口
(無毒性量) 4 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料②) 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) 5 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.6 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 急性神経毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 単回
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 60 mg/kg 体重
(安全係数) 100

< EPA (2024 年) >

cRfD 0.04 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1 年間
(投与方法) カプセル
(無毒性量) 4
(不確実係数) 100

aRfD 0.6 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料) 急性神経毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 単回
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 60 mg/kg 体重
(不確実係数) 100

(参照 69、70)

表 37 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 2,000、4,000 ppm 雄：0、24、84、 166、320 雌：0、27、85、 172、324	雄：320 雌：324	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、450、 2,000(雌)/6,000(雄) ppm 雄：0、6、24、330 雌：0、7、30、139	雄：160/330 雌：139	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、400、1,600、 4,800(雄) ppm 雄：0、4、17、67、 202 雌：0、5、21、83	雄：67 雌：21	雄：202 雌：83	雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、200、600、 5,000(雄)/2,000(雌) ppm 雄：0、12、34、296 雌：0、13、39、123	雄：296 雌：39	雄：－ 雌：123	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及び 摂餌量減少 (亜急性神経毒性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、100、400、 1,600/3,200 ppm P 雄：0、6.3、25.0、 112/174 P 雌：0、7.7、29.7、 138/209 F ₁ 雄：0、7.8、31.5、 266 F ₁ 雌：0、8.6、35.3、 294	親動物 P 雄：25.0 P 雌：29.7 F ₁ 雄：31.5 F ₁ 雌：35.3 児動物 P 雄：25.0 P 雌：29.7 F ₁ 雄：31.5 F ₁ 雌：35.3	親動物 P 雄：112/174 P 雌：138/207 F ₁ 雄：266 F ₁ 雌：294 児動物 P 雄：112/174 P 雌：138/207 F ₁ 雄：266 F ₁ 雌：294	親動物： 雌雄：体重増加抑制等 児動物： 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、60、300、1,000	母動物：300 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：－	母動物：体重増加抑制 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、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、51、162、529 雌：0、80、274、799	雄：529 雌：799	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし

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⁾
	78 週間 発がん性 試験	0、100、500、3,000 ppm 雄：0、14、67、412 雌：0、18、84、538	雄：67 雌：538	雄：412 雌：－	雄：肝臓の絶対及び比 重量増加、肝細胞壊死 等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められな い)
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、250、750	母動物：250 胎児：750	母動物：750 胎児：－	母動物：体重増加抑制 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)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、40、200	雄：40 雌：10	雄：200 雌：40	雄：ALP 増加、Alb 及 び T.Chol 減少等 雌：ALT 及び AST 増 加等
	1 年間慢性 毒性試験	雄：0、4、8、40、 100 雌：0、2、4、8、 40	雄：8 雌：4	雄：40 雌：8	雄：体重減少、体重増 加抑制、肝細胞肥大、 胆管過形成等 雌：体重増加抑制
ADI			NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 38 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経 毒性試験	雌雄： 試験Ⅰ：0、125、500、2,000 試験Ⅱ：0、15、30、60	雌雄：60 雌雄：自発運動量及び移動回数の減少 等（試験Ⅰ）
	発生毒性 試験	0、60、300、1,000	母動物：300 母動物：体重増加抑制
ARfD			NOAEL：60 SF：100 ARfD：0.6
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

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 : 代謝物略称>

記号	略称	化 学 名
M1	3-OH-F	3-(difluoromethyl)-N-(7-fluoro-3-hydroxy-1,1,3-trimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
M2	DeH-F	3-(difluoromethyl)-N-(7-fluoro-1,1,3-trimethyl-1 <i>H</i> -inden-4-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
M3	N-DesMe-F	3-(difluoromethyl)-N-(7-fluoro-1,1,3-trimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
M4-1	1-OH-Me-F #1	3-(difluoromethyl)-N-[7-fluoro-1-(hydroxymethyl)-1,3-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl]-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
-2	1-OH-Me-F #2	
M5-1	<i>trans</i> -1-COOH-F	<i>trans</i> -4-({[3-(difluoromethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl] carbonyl} amino)-7-fluoro-1,3-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indene-1-carboxylic acid
-2	<i>cis</i> -1-COOH-F	<i>cis</i> -4-({[3-(difluoromethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl] carbonyl} amino)-7-fluoro-1,3-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indene-1-carboxylic acid
M6	3-OH-N-DesMe-F	3-(difluoromethyl)-N-[7-fluoro-3-(hydroxymethyl)-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl]-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
M7	N-OH-F	3-(difluoromethyl)-N-(7-fluoro-1,1,3-trimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)-1-hydroxy-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
M8-1	1-OH-Me-N-DesMe-F #1	3-(difluoromethyl)-N-[7-fluoro-1-(hydroxymethyl)-1,3-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl]-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
-2	1-OH-Me-N-DesMe-F #2	
-3	1-OH-Me-N-DesMe-F #3	
M9-1	1-COOH-N-DesMe-F #1	4-({[3-(difluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl]carbonyl}amino)-7-fluoro-1,3-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indene-1-carboxylic acid
-2	1-COOH-N-DesMe-F #2	
M10-1	Di-OH-N-DesMe-F #1	—
-2	Di-OH-N-DesMe-F #2	
-3	Di-OH-N-DesMe-F #3	
M11	1-OH-Me-DeH-N-DesMe-F	—
M12	1-COOH-DeH-N-DesMe-F	—
M13	Di-OH-F	—
M14	Pyrazole Carboxylic Acid	3-(difluoromethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid
M15	Pyrazole Carboxamide	3-(difluoromethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
M16	N-Desmethyl-Pyrazole Carboxylic Acid	3-(difluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid

注) 代謝物の略称の#1、2、3 は異性体を示す。

— : 参照した資料に記載がなかった。

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BBCH	B iologische B undesanstalt B undessortenamt and C hemical industry：植物成長の段階を表す
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
Lym	リンパ球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
小麦 (茎葉) [2016 年] 米国	1	150 ^{SC} ×2	2	7	11.4	8.83	0.110	0.091			0.358	0.330				
	1		2	8	0.480	0.406	0.019	0.017			0.217	0.194				
	1		2	7	1.62	1.53	0.025	0.025			0.091	0.090				
	1		2	7	1.40	1.39	0.036	0.034			0.224	0.219				
	1		2	7	7.25	6.74	0.116	0.105			0.249	0.237				
	1		2	7	2.58	2.43	0.063	0.058			0.125	0.116				
	1		2	7	4.21	4.21	0.103	0.103			0.293	0.269				
	1		2	7	2.41	2.41	0.139	0.137			0.385	0.345				
	1		2	8	3.16	2.98	0.083	0.081			0.179	0.178				
	1		2	0	23.8	23.0	0.186	0.180			0.212	0.208				
				3	15.0	13.9	0.441	0.411			0.353	0.345				
				7	8.37	8.03	0.352	0.350			0.267	0.312				
				11	2.46	2.35	0.123	0.122			0.282	0.274				
				14	1.41	1.39	0.152	0.135			0.264	0.260				
	1		2	7	3.79	3.48	0.054	0.049			0.251	0.234				
	1		2	0	4.83	4.41	0.039	0.038			0.266	0.266				
				3	2.59	2.55	0.073	0.071			0.330	0.314				
				7	0.931	0.865	0.049	0.048			0.319	0.286				
				10	0.884	0.781	0.047	0.042			0.428	0.414				
				14	0.780	0.743	0.058	0.055			0.452	0.445				
	1		2	8	6.39	6.38	0.110	0.108			0.581	0.569				
	1		2	7	2.46	2.24	0.072	0.067			0.267	0.262				
	1		2	7	2.65	2.26	0.122	0.101			0.315	0.247				
	1		2	7	1.64	1.54	0.026	0.024			0.237	0.214				
	1		2	7	0.160	0.156	0.011	0.011			0.295	0.287				

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
小麦 (干し草) [2016 年] 米国	1	150 ^{SC} ×2	2	7	0.569	0.540	0.012	0.012			0.101	0.100				
	1		2	8	2.47	2.40	0.036	0.036			0.189	0.177				
	1		2	7	2.16	1.94	0.049	0.043			0.231	0.219				
	1		2	14	6.58	6.38	0.232	0.225			0.493	0.457				
	1		2	14	0.683	0.671	0.042	0.040			0.484	0.484				
	1		2	14	0.950	0.805	0.025	0.021			0.183	0.173				
	1		2	15	0.699	0.688	0.029	0.029			1.19	1.15				
	1		2	14	1.94	1.84	0.089	0.086			0.757	0.702				
	1		2	14	2.49	2.38	0.117	0.111			0.252	0.248				
	1		2	14	5.09	4.84	0.287	0.286			1.97	1.75				
	1		2	14	1.94	1.80	0.247	0.240			0.461	0.459				
	1		2	15	1.16	1.07	0.075	0.061			0.157	0.156				
	1		2	7	15.6	15.2	0.612	0.595			2.64	2.41				
				11	5.58	5.50	0.299	0.292			2.04	2.01				
				14	3.44	3.08	0.319	0.310			1.66	1.54				
				21	0.781	0.726	0.0983	0.091			0.197	0.099				
				28	0.581	0.445	0.0901	0.069			0.186	0.161				
	1		2	14	2.96	2.42	0.120	0.111			0.637	0.587				
	1		2	7	1.31	1.01	0.067	0.048			0.460	0.397				
				10	1.47	1.39	0.078	0.069			0.656	0.597				
				14	1.25	1.16	0.102	0.092			0.764	0.758				
				21	0.278	0.259	0.028	0.026			0.354	0.345				
				25	0.307	0.302	0.033	0.029			0.312	0.267				
	1		2	15	1.66	1.63	0.110	0.108			1.18	1.16				
	1		2	14	0.664	0.631	0.039	0.039			0.479	0.447				
	1		2	14	0.905	0.824	0.063	0.054			0.492	0.416				
	1		2	14	1.32	1.32	0.044	0.044			0.770	0.757				

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
	1		2	14	0.077	0.072	<LOD	<LOD			0.939	0.915				
	1		2	14	0.617	0.600	0.021	0.020			1.93	0.966				
	1		2	15	1.32	1.31	0.048	0.047			0.609	0.605				
	1		2	15	1.10	0.975	0.062	0.057			0.676	0.445				
小麦 (穀粒) [2016 年] 米国	1	150 ^{SC} ×2	2	30	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD				
	1		2	30	0.144	0.118	0.011	<LOQ			0.022	0.020				
	1		2	28	0.065	0.058	<LOQ	<LOQ			<LOQ	<LOQ				
	1		2	30	0.150	0.149	0.015	0.014			0.018	0.015				
	1		2	30	0.056	0.053	<LOQ	<LOQ			0.030	0.025				
	1		2	30	0.090	0.088	0.017	0.017			0.010	<LOQ				
	1		2	30	0.121	0.120	<LOQ	<LOQ			<LOQ	<LOQ				
	1		2	30	0.163	0.156	<LOQ	<LOQ			0.011	0.010				
	1		2	26	0.088	0.087	<LOQ	<LOQ			<LOD	<LOD				
	1		2	20	0.156	0.148	<LOQ	<LOQ			<LOD	<LOD				
				25	0.197	0.172	0.0107	<LOQ			<LOD	<LOD				
				32	0.187	0.176	0.0113	0.011			<LOQ	<LOQ				
				35	0.192	0.186	0.0127	0.012			<LOQ	<LOQ				
				40	0.113	0.108	0.0116	0.011			<LOQ	<LOQ				
	1		2	29	0.106	0.105	0.011	0.010			0.026	0.025				
	1		2	20	0.0857	0.070	<LOQ	<LOQ			0.0555	0.051				
				27	0.0375	0.027	<LOQ	<LOQ			0.0255	0.020				
				30	0.0267	0.024	<LOQ	<LOQ			0.0198	0.019				
				35	0.0267	0.025	<LOQ	<LOQ			0.0197	0.019				
				38	0.0274	0.023	<LOQ	<LOQ			0.0384	0.033				
1	2	28	0.027	0.023	<LOQ	<LOQ			0.019	0.016						
1	2	30	0.018	0.017	<LOD	<LOD			<LOQ	<LOQ						
1	2	31	0.268	0.257	<LOQ	<LOQ			0.012	<LOQ						

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
	1		2	29	0.060	0.060	<LOQ	<LOQ			<LOD	<LOQ				
	1		2	30	0.019	0.018	<LOQ	<LOQ			0.042	0.042				
	1		2	29	0.042	0.041	<LOQ	<LOQ			0.049	0.041				
	1		2	30	0.027	0.026	<LOD	<LOD			0.014	0.013				
	1		2	30	0.032	0.029	<LOD	<LOD			0.020	0.015				
	1		2	30	0.286	0.163	0.045	0.027			0.073	0.052				
小麦 (わら) [2016 年] 米国	1	150 ^{SC} ×2	2	30	2.56	2.14	0.267	0.231			0.319	0.279				
	1		2	28	2.83	2.66	0.359	0.323			0.250	0.216				
	1		2	30	3.10	3.04	0.288	0.284			0.180	0.169				
	1		2	30	1.43	1.35	0.269	0.253			0.514	0.489				
	1		2	30	2.11	1.96	0.314	0.308			0.148	0.144				
	1		2	30	10.0	9.85	0.692	0.683			0.423	0.403				
	1		2	30	9.82	9.71	1.69	1.65			0.521	0.486				
	1		2	26	11.8	11.2	0.893	0.854			1.05	0.662				
	1		2	20	10.9	10.7	1.19	1.16			0.768	0.522				
				25	10.5	10.5	1.65	1.59			0.887	0.571				
				32	10.0	9.64	1.59	1.57			0.344	0.340				
				35	9.98	8.09	1.69	1.54			1.14	0.979				
				40	6.35	7.90	1.39	1.50			0.817	0.315				
	1		2	29	1.50	1.42	0.219	0.204			0.323	0.298				
	1		2	20	0.616	0.514	0.0675	0.053			0.210	0.198				
				27	0.337	0.329	0.0329	0.032			0.163	0.131				
				30	0.348	0.276	0.0491	0.038			0.184	0.164				
				35	0.390	0.345	0.0685	0.060			0.260	0.244				
				38	0.320	0.315	0.0523	0.051			0.268	0.240				
	1		2	28	0.546	0.543	0.076	0.074			0.319	0.284				
	1		2	30	1.50	1.24	0.136	0.115			0.673	0.586				

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
	1		2	31	1.94	1.87	0.050	0.050			0.062	0.057				
	1		2	29	2.92	2.82	0.282	0.279			0.243	0.277				
	1		2	30	0.333	0.322	0.035	0.032			1.83	1.76				
	1		2	29	0.604	0.542	0.053	0.044			0.074	0.067				
	1		2	30	0.414	0.411	0.031	0.029			0.238	0.238				
	1		2	30	0.812	0.794	0.107	0.103			0.358	0.295				
	1		2	30	0.812	0.794	0.107	0.103			0.358	0.295				
ソルガム (青刈り) [2016 年] 米国	1	150 ^{SC} ×2	2	7	0.247		0.0103				0.166					
	1		2		0.238		<LOQ				0.211					
	1		2	7	0.372		<LOQ				0.136					
	1		2		0.381		<LOQ				0.124					
	1		2	7	0.377		0.0108				0.0897					
	1		2		0.719		0.0135				0.134					
	1		2	7	2.61		0.0440				0.297					
	1		2		2.25		0.0360				0.359					
	1		2	7	1.34		0.0171				0.127					
	1		2		1.28		0.0163				0.0885					
	1		2	7	0.383		<LOQ				0.0864					
	1		2		0.847		0.0125				0.112					
ソルガム (穀粒) [2016 年] 米国	1	150 ^{SC} ×2	2	29	0.406		0.0257				0.122					
	1		2		0.448		0.0314				0.143					
	1		2	28	0.329		<LOQ				0.038					
	1		2		0.340		<LOQ				0.0484					
	1		2	29	0.339		0.0145				0.0672					
	1		2		0.243		0.0116				0.0569					
	1		2	29	0.104		<LOQ				0.0488					
	1		2		0.0953		<LOQ				0.0414					
	1		2	29	0.293		0.0106				0.0502					
	1		2		0.443		0.0149				0.0613					
	1		2	30	0.369		0.0166				0.0405					
	1		2		0.370		0.0172				0.0404					

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
ソルガム (成熟茎葉) [2016年] 米国	1	150 ^{SC} ×2	2	29	0.224		0.0167				0.110					
	1		2	29	0.190		0.0156				0.123					
	1		2	28	0.174		0.0275				0.128					
	1		2	28	0.193		0.0404				0.183					
	1		2	29	0.210		<LOQ				0.0332					
	1		2	29	0.110		<LOQ				0.0288					
コーヒー豆 ^a [2018年] ブラジル	1	150 ^{SC} ×2	2	29	0.133		0.0161				0.281					
	1		2	29	0.142		0.0193				0.351					
	1		2	29	0.290		0.0263				0.0505					
	1		2	29	0.177		0.0169				0.0458					
	1		2	30	0.392		0.0493				0.176					
	1		2	30	0.491		0.0702				0.187					
	1		2	12	0.0256		0.0144				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	21	0.0214		0.0115				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	30	0.0393		0.0220				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	39	0.0658		0.108				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	12	0.0230		0.0110				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	21	0.0342		0.0154				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	30	0.0657		0.0330				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
コーヒー豆 ^a [2018年] ブラジル	1	166 ^{SC} ×2	2	12	0.0199		0.0102				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	21	<LOQ		<LOQ				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	30	<LOQ		<LOQ				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	39	<LOQ		<LOQ				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
コーヒー豆 ^a [2018年] ブラジル	1	166 ^{SC} ×2	2	12	<LOQ		<LOQ				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	21	0.04		0.03				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	28	0.02		0.02				<LOQ		<LOQ		<LOQ	
	1		2	35	0.02		0.02				<LOQ		<LOQ		<LOQ	

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
大豆 (茎葉) [2015 年] 米国	1	268 ^{SC}	2	7	2.83	2.16	0.077	0.064	0.139	0.127	0.066	0.061			0.0764	0.0749
	1	270 ^{SC}	2	7	11.5	9.28	0.281	0.235	0.230	0.168	0.658	0.569			0.346	0.302
	1	275 ^{SC}	2	7	7.76	6.65	0.408	0.213	0.321	0.286	1.07	0.970			0.426	0.407
	1	276 ^{SC}	2	7	2.69	2.45	0.246	0.255	0.268	0.229	0.856	0.806			0.373	0.331
	1	267 ^{SC}	2	7	1.83	1.78	0.094	0.091	0.165	0.158	0.059	0.053			0.0863	0.0833
	1	223 ^{SC}	2	1	3.22	2.36	0.031	0.031	0.035	0.030	0.064	0.062			0.0263	0.0255
				3	3.84	3.60	0.029	0.028	0.030	0.029	0.065	0.058			0.0204	0.0204
				7	1.81	1.76	0.049	0.042	0.043	0.039	0.049	0.048			0.0270	0.0265
				10	1.98	1.67	0.035	0.032	0.058	0.050	0.152	0.109			0.0442	0.0396
				13	1.22	0.959	0.032	0.028	0.036	0.035	0.051	0.050			0.0329	0.0322
大豆 (茎葉) [2015 年] 米国	1	224 ^{SC}	2	7	2.26	2.01	0.046	0.046	0.045	0.040	0.232	0.224			0.0599	0.0588
	1	237 ^{SC}	2	6	7.15	5.20	0.100	0.073	0.045	0.032	0.142	0.089			0.0432	0.0340
	1	232 ^{SC}	2	7	1.62	1.02	0.034	0.027	0.026	0.025	0.147	0.127			0.0478	0.0453
	1	220 ^{SC}	2	7	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	224 ^{SC}	2	7	7.66	5.41	0.065	0.049	0.042	0.026	0.145	0.098			0.0280	0.0211
	1	223 ^{SC}	2	7	0.980	0.705	0.029	0.025	0.036	0.035	0.102	0.079			0.0375	0.0262

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
	1	267 ^{SC}	2	1	10.5	8.78	0.158	0.142	0.198	0.178	0.768	0.684			0.146	0.138
				3	15.1	14.9	0.183	0.171	0.152	0.148	0.855	0.666			0.123	0.104
				7	7.05	6.63	0.150	0.145	0.276	0.266	1.26	0.967			0.130	0.120
				10	5.35	5.18	0.147	0.144	0.273	0.244	0.885	0.884			0.144	0.131
				14	4.69	4.07	0.173	0.142	0.288	0.242	1.24	0.897			0.157	0.121
	1	267 ^{SC}	2	7	0.171	0.138	0.024	0.021	0.064	0.051	0.125	0.113			0.0728	0.0625
	1	266 ^{SC}	2	7	2.44	2.32	0.125	0.112	0.173	0.154	0.151	0.109			0.165	0.161
	1	265 ^{SC}	2	7	1.24	1.16	0.051	0.046	0.182	0.170	0.080	0.079			0.122	0.118
	1	264 ^{SC}	2	7	0.686	0.570	0.035	0.034	0.232	0.213	0.067	0.064			0.102	0.0965
	1	269 ^{SC}	2	7	0.375	0.242	0.024	0.017	0.150	0.093	0.061	0.043			0.0833	0.0637
大豆 (干し草) [2015 年] 米国	1	267 ^{SC}	2	7	7.35	3.73	0.131	0.072	0.249	0.151	0.084	0.064			0.187	0.121
	1	268 ^{SC}	2	8	6.22	4.43	0.129	0.106	0.233	0.208	0.080	0.070			0.154	0.144
	1	265 ^{SC}	2	8	2.11	1.69	0.054	0.040	0.155	0.126	0.063	0.052			0.110	0.166
	1	268 ^{SC}	2	7	2.91	2.58	0.158	0.150	0.372	0.343	0.693	0.676			0.234	0.213
	1	270 ^{SC}	2	7	16.3	14.3	0.568	0.548	0.425	0.412	1.38	1.12			0.318	0.263
	1	275 ^{SC}	2	7	15.3	14.6	0.882	0.857	0.527	0.469	2.02	1.94			0.406	0.394
	1	276 ^{SC}	2	7	2.95	2.91	0.617	0.586	0.377	0.361	1.01	0.894			0.360	0.329
	1	267 ^{SC}	2	7	4.14	3.98	0.418	0.404	0.637	0.547	1.44	1.42			0.549	0.506
	1	223 ^{SC}	2	1	4.79	3.81	0.116	0.106	0.072	0.062	0.248	0.200			0.0744	0.0743
				3	4.93	4.12	0.131	0.113	0.069	0.062	0.230	0.227			0.0814	0.0757
				7	1.82	1.74	0.098	0.093	0.085	0.080	0.143	0.138			0.0961	0.0860
				10	2.03	1.72	0.124	0.109	0.166	0.155	0.166	0.161			0.129	0.117
				13	1.01	0.915	0.065	0.062	0.078	0.078	0.131	0.123			0.0661	0.0599
	1	224 ^{SC}	2	7	2.90	2.62	0.200	0.195	0.183	0.180	0.291	0.260			0.220	0.220
	1	237 ^{SC}	2	6	6.06	6.04	0.171	0.159	0.072	0.071	0.215	0.195			0.0911	0.0841
	1	232 ^{SC}	2	7	1.71	1.67	0.098	0.094	0.084	0.084	0.244	0.233			0.106	0.102
	1	220 ^{SC}	2	7	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.039	0.022			0.0178	0.0100

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
	1	224 ^{SC}	2	7	17.7	14.5	0.183	0.161	0.128	0.100	0.336	0.307			0.135	0.124
	1	223 ^{SC}	2	7	2.06	1.97	0.121	0.113	0.119	0.103	0.281	0.258			0.110	0.108
	1	267 ^{SC}	2	1	12.1	11.5	0.365	0.337	0.561	0.427	3.09	3.06			0.435	0.428
				3	25.0	19.0	0.591	0.567	0.396	0.359	7.22	6.83			0.723	0.656
				7	10.9	9.43	0.419	0.394	0.624	0.593	3.39	3.10			0.428	0.398
				10	9.72	9.57	0.514	0.491	0.615	0.555	3.72	3.49			0.528	0.518
				14	1.73	1.56	0.158	0.152	0.268	0.256	0.723	0.718			0.260	0.236
	1	267 ^{SC}	2	7	0.447	0.411	0.087	0.079	0.186	0.185	0.259	0.244			0.181	0.173
	1	266 ^{SC}	2	7	4.66	4.31	0.368	0.365	0.345	0.332	3.30	3.18			0.716	0.680
	1	265 ^{SC}	2	7	1.87	1.72	0.167	0.152	0.573	0.458	1.06	1.01			0.526	0.491
	1	264 ^{SC}	2	7	1.58	1.34	0.119	0.105	0.673	0.579	0.899	0.878			0.402	0.394
	1	269 ^{SC}	2	7	0.327	0.309	0.060	0.058	0.167	0.150	0.459	0.446			0.213	0.206
	1	267 ^{SC}	2	7	15.5	15.1	0.359	0.332	0.750	0.696	4.40	3.75			0.694	0.644
	1	268 ^{SC}	2	8	8.02	7.01	0.380	0.336	1.31	1.01	2.36	2.02			0.593	0.571
大豆 (種子) [2015 年] 米国	1	224 ^{SC}	2	19	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	221 ^{SC}	2	22	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	247 ^{SC}	2	21	0.198	0.146	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	0.015	0.014			<LOQ	<LOQ
	1	246 ^{SC}	2	21	0.043	0.038	<LOQ	<LOQ	0.012	<LOQ	0.0103	<LOQ			<LOQ	<LOQ
	1	223 ^{SC}	2	21	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	225 ^{SC}	2	7	0.023	0.022	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOQ	<LOQ
				13	0.012	0.011	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOQ	<LOQ
				20	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOQ	<LOQ
				28	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOQ	<LOQ
				36	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOQ	<LOQ
	1	225 ^{SC}	2	19	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	227 ^{SC}	2	20	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ			<LOD	<LOD

作物名 (分析部位) [実施年度] 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					フルインダピル		代謝物 M1		代謝物 M3- <i>N</i> -Glu		代謝物 M4		代謝物 M5		代謝物 M8	
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
	1	231 ^{SC}	2	21	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	225 ^{SC}	2	22	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	223 ^{SC}	2	22	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	232 ^{SC}	2	21	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOQ	<LOQ
	1	225 ^{SC}	2	7	0.069	0.063	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ			<LOD	<LOD
				14	0.036	0.033	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
				21	0.040	0.033	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
				27	0.023	0.022	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
				35	0.028	0.028	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	223 ^{SC}	2	21	0.060	0.053	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	247 ^{SC}	2	21	0.056	0.037	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ			0.0105	<LOQ
	1	245 ^{SC}	2	21	0.031	0.026	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOQ	<LOQ
	1	224 ^{SC}	2	21	0.013	0.010	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	222 ^{SC}	2	21	0.025	0.018	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOQ
	1	227 ^{SC}	2	21	0.032	0.020	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	224 ^{SC}	2	22	0.022	0.02	<LOD	<LOD	LOD	<LOD	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD
	1	225 ^{SC}	2	22	0.032	0.031	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD			<LOD	<LOD

注) SC : フロアブル剤、表中数値はフルインダピル換算値、/ : 該当なし

<LOQ : 定量限界 (0.01 mg/kg、ただし、コーヒー豆のみ代謝物 M1 : 0.001 mg/kg、代謝物 M4 : 0.0075 mg/kg、代謝物 M5 : 0.0075 mg/kg、代謝物 M8 : 0.0075 mg/kg) 未満、<LOD : 検出限界 (0.002 mg/kg) 未満

a : 代謝物 M4、M5 及び M8 については、ジアステレオマーを区別して分析された。表中の残留値は 2 つのジアステレオマーの合計値。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（令和 8 年 2 月 18 日付け消食基第 81 号）
- 2 フルインダピル 試験成績の概要及び考察：FMC corporation、一部公表
- 3 Nature of the Residue: Metabolism of [¹⁴C]IR9792/F9990 in/on Rice Crop (GLP 対応)：XenoBiotic Laboratories, Inc.（米国）、2017 年、未公表
- 4 Metabolism of ¹⁴C-IR9792/F9990 in wheat (GLP 対応)：ISAGRO GLP Test Facility（イタリア）、2016 年、未公表
- 5 Nature of the Residue：Metabolism of [¹⁴C]IR9792/F9990 in/on Soybean Crop (GLP 対応)：XenoBiotic Laboratories, Inc.（米国）、2016 年、未公表
- 6 Nature of the Residue: Metabolism of [¹⁴C]IR9792/F9990 in/on Sugar beet (GLP 対応)：Pharmaron UK Ltd.（英国）、2017 年、未公表
- 7 [¹⁴C]IR9792/F9990：Nature of the Residue: Metabolism of [¹⁴C]IR9792/F9990 in/on Grape Crop (GLP 対応)：XenoBiotic Laboratories, Inc.（米国）、2017 年、未公表
- 8 Nature of the Residue: Metabolism of [¹⁴C]IR9792/F9990 From Three crop Matrices, Soybean, Sugar Beet, and Wheat (GLP 対応)：XenoBiotic Laboratories, Inc.（米国）、2016 年、未公表
- 9 Magnitude and Decline of the Residue of F9944 and Metabolites in /on Wheat Following Application of F9944-74 (GLP 対応)：Precision Study Management（米国）、2018 年、未公表
- 10 Magnitude of the Residue of F9944 and Metabolites in /on Sorghum Following Application of F9944-74 (GLP 対応)：Precision Study Management（米国）、2018 年、未公表
- 11 Determination of F9990 + Metabolites, Difenconazole + Azoxystrobin + Z isomer on coffee grains after F4402-1 application (GLP 対応)：PLANTEC Laboratórios（ブラジル）、2019 年、未公表
- 12 Determination of F9990 + Metabolites and Azoxystrobin + Z-isomer Residue on Coffee Beans After F4403-1 Application (GLP 対応)：PLANTEC Laboratórios（ブラジル）、2018 年、未公表
- 13 Magnitude of the residues of F9990/IR9792 in/on soybean and its processed products PSM-15-02-02 (GLP 対応)：Precision Study Management, Amarillo（米国）、2018 年、未公表
- 14 Excretory Balance (Urine, Feces, CO₂), Blood and Plasma Levels and Tissue Distribution of Radioactivity after Administration of [¹⁴C-phenyl]-IR9792(F9990) to Rat. (GLP 対応)：Accelera S.r.l.（イタリア）、2016 年、未公表
- 15 Identification/Characterization of Metabolites in Excreta and Plasma from ¹⁴C-IR9792/F9990 in rat (following single and repeated oral administrations)

- (GLP 対応) : ISAGRO GLP Test Facility (イタリア)、2017 年、未公表
- 16 Identification/Characterization of ^{14}C -IR9792/F9990 Metabolites in Bile Duct Cannulated Rats following repeated oral administration (GLP 対応) : ISAGRO SpA (イタリア)、2018 年、未公表
 - 17 Excretory Balance (Urine, Feces) of Radioactivity after Administration of [^{14}C -pyrazole]-IR9792 (F9990) to Rat. (GLP 対応) : Acclera S.r.l. (イタリア)、2016 年、未公表
 - 18 Bile Excretion of Radioactivity in Rat after Administration of [^{14}C -pyrazole]IR9792/F9990. (GLP 対応) : Accelerera S.r.l. (イタリア)、2017 年、未公表
 - 19 Interspecies comparison of *in vitro* metabolism of [^{14}C]-IR9792/F9990 in rat, mouse, dog and human hepatocytes (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch B.V. (オランダ)、2017 年、未公表
 - 20 F9990(IR9792) : Acute Oral Toxicity in the Rat-Acute Toxic Class Method (GLP 対応) : Envigo Research Limited (英国)、2014 年、2018 年 (Final Report Amendment 1)、未公表
 - 21 A 28-Day Oral Dietary Toxicity Study of F9990 (IR9792) in Sprague Dawley Rats with Toxicokinetic Evaluations (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、2016 年、未公表
 - 22 A 90-Day Oral Dietary Toxicity Study of F9990 (IR9792) in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、2016 年、未公表
 - 23 A 90-Day Oral Dietary Toxicity Study of F9990 (IR9792) in CD-1 Mice (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、2016 年、未公表
 - 24 A 90-Day (Capsule) Dose Toxicity Study of F9990 (IR9792) in Beagle Dogs (GLP 対応) : WIL Research (米国)、2016 年、未公表
 - 25 A 28-Day Dose Range-Finding Oral (Capsule) Toxicity Study of F9990 (IR9792) in Beagle Dogs (GLP 対応) : WIL Research (米国)、2016 年、未公表
 - 26 A 12-Month Oral (Capsule) Dose Toxicity Study of F9990 (IR9792) in Beagle Dogs (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、2017 年、未公表
 - 27 A 2-Year Oral (Dietary) Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study of F9990 (IR9792) in Sprague Dawley Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、2017 年、未公表
 - 28 An 18-Month Oral (Dietary) Carcinogenicity Study of F9990 (IR9792) In CD-1 Mice (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、

- 2017 年、2018 年 (Final Report Amendment 1)、未公表
- 29 An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of F9990 (IR9792) Technical in Rats (GLP 対応) : WIL Research (米国)、2016 年、未公表
- 30 A 90-Day Dietary Neurotoxicity Study of F9990 (IR9792) Technical in Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、2016 年、未公表
- 31 F9990 (IR9792): Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : Envigo CRS Limited (スイス)、2015 年、未公表
- 32 F9990 (IR9792): Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2015 年、未公表
- 33 F9990 (IR9792): Prenatal Developmental Toxicity Study in the New Zealand White Rabbit (GLP 対応) : Harlan Laboratories S.A. (スペイン)、2015 年、未公表
- 34 Reverse Mutation Assay using Bacteria(*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*) with IR9792/F9990 (GLP 対応) : Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2018 年、未公表
- 35 Reverse Mutation Assay using Bacteria (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*) (GLP 対応) : Eurofins BioPharma (ドイツ)、2017 年、未公表
- 36 F9990(IR9792) : *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2013 年、未公表
- 37 *In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Assay (Thymidine Kinase Locus /TK^{+/+}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells with IR9792/F9990 (GLP 対応) : Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2018 年、未公表
- 38 F9990(IR9792): Cell mutation assay at the thymidine kinase locus (TK^{+/+}) in mouse lymphoma L5178Y cells (GLP): Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014 年、未公表
- 39 *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in human Lymphocytes with IR9792/F9990 (GLP 対応) : Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2018 年、未公表
- 40 F9990(IR9792): *In vitro* Chromosome Aberration Test in human Lymphocytes (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014 年、未公表
- 41 Mammalian Micronucleus Test of Murine Peripheral Blood Cells with IR9792/F9990 ① (GLP 対応) : Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2018 年、未公表
- 42 Mammalian Micronucleus Test of Murine Peripheral Blood Cells with

- IR9792/F9990 batch number 30484/29 (GLP 対応) : Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2018 年、未公表
- 43 F9990 (IR9792) :Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014 年、未公表
- 44 F9990 (IR9792): Acute Dermal Toxicity (Limit Test) in the Rat (GLP 対応) : Envigo Research Ltd. (英国)、2014 年、2018 年 (Final Report Amendment 1)、未公表
- 45 F9990 (IR9792): Acute Inhalation Toxicity (Nose Only) Study in the Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (英国)、2013 年、未公表
- 46 F9990 (IR9792): Acute Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2013 年、未公表
- 47 IR9792/F9990 TGAI: Determination of Skin Irritation Potential using the EPISKIN™ Reconstructed Human Epidermis Model (GLP 対応) : Envigo Research Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 48 F9990 (IR9792): Local Lymph Node Assay (LLNA) in Mice (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014 年、未公表
- 49 F9990 (IR9792): 21-Day Dermal Toxicity Study in the Wistar Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2015 年、未公表
- 50 F9990 (IR9792): A 4-Week Inhalation (Nose-Only) Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Envigo (米国)、2016 年、未公表
- 51 Evaluation of *in vitro* phototoxicity of F9990 (IR9792) in 3T3 fibroblasts using the neutral red uptake assay (GLP 対応) : WIL Research Europe B.V. (オランダ)、2015 年、未公表
- 52 3-hydroxy-IR9792/F9990: Acute Oral Toxicity - Up-And-Down Procedure in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs (米国)、2017 年、未公表
- 53 *trans*-1-carboxy-IR9792/F9990: Acute Oral Toxicity - Up-And-Down Procedure in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs (米国)、2017 年、未公表
- 54 *cis*-1-carboxy-IR9792/F9990: Acute Oral Toxicity - Up-And-Down Procedure in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs (米国)、2017 年、未公表
- 55 *Trans*-1-carboxy -IR9792/F999: Toxicity Study by Dietary Administration to Sprague-Dawley Rats for 4 Weeks (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 56 *Cis*-1-carboxy-IR9792/F9990: Toxicity Study by Dietary Administration to Sprague-Dawley Rats for 4 Weeks (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 57 Evaluation of the Mutagenic Activity of 3-Hydroxy-IR9792/F9990 in the

- Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay and the *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay (Plate Incorporation and Pre-Incubation Methods) (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2017 年、未公表
- 58 Evaluation of the Mutagenic Activity of 3-Hydroxy-IR9792/F9990 in an in vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test with L5178Y Mouse Lymphoma Cells (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2017 年、未公表
- 59 Evaluation of the Ability of 3-Hydroxy-IR9792/F9990 to Induce Chromosome Aberrations in Cultured Peripheral Human Lymphocytes (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2018 年、未公表
- 60 1-*trans*-COOH-IR9792/F999: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 61 1-*trans*-COOH-IR9792/F9990: In Vitro Mutation Test using Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 62 1-*trans*-COOH-IR9792/F9990: *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 63 1-*cis*-COOH-IR9792/F9990: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 64 1-*cis*-COOH-IR9792/F9990: In Vitro Mutation Test using Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 65 1-*cis*-COOH-IR9792/F9990: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 66 1-*cis*-COOH-IR9792/F9990: Crl: CD(SD) Rat In Vivo Micronucleus Test (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
- 67 Radioactivity Concentration in Plasma and Bone Marrow After a Single Oral Administration of [¹⁴C-5-pyrazole]cis-1-carboxy-IR9792/F9990 to Sprague-Dawley Rats (GLP 対応) : Frontage Laboratories, Inc (米国)、2018 年、未公表
- 68 JMPR : "Fluindapyr", Pesticide residues in food – 2022 evaluations. Part I . Residues. p. 1275-1580(2022)
- 69 JMPR : "Fluindapyr", Pesticide residues in food – 2022 evaluations. Part II . Toxicological. p. 439-502(2022)
- 70 EPA : MEMORANDUM 、 Fluindapyr : Revised Human Health Risk Assessment for Section 3 Registration and Tolerance Requests for Use on

Soybeans and Proposed New Uses on sold Farms, Athletic Fields, and Residential Turfgrass and Lawns.(2020)