

農薬評価書

インダノファン

(第2版)

2010年9月

食品安全委員会

目次

○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット(単回投与)	9
(2) ラット(標識体反復投与)	12
(3) マウス(単回投与)	14
(4) マウス(非標識体混餌投与前処置)	15
(5) ラット肝S-9 <i>in vitro</i> 系における代謝試験①	16
(6) ラット肝S-9 <i>in vitro</i> 系における代謝試験②(追加試験)	16
(7) ラット肝S-9 及びGST <i>in vitro</i> 系における代謝試験(追加試験)	17
2. 植物体内運命試験	18
(1) 水稻(水耕液処理及び葉面塗布)	18
(2) 水稻(ポット栽培)	18
(3) 小麦	19
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	20
(2) 好氣的土壌中運命試験	21
(3) 土壌吸着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 水中光分解試験(精製水及び河川水)	22
(3) 水中光分解試験(精製水及び田面水)	22
5. 土壌残留試験	22
6. 作物等残留試験	23

(1) 作物残留試験	23
(2) 魚介類における最大推定残留値	23
(3) 推定摂取量	24
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②[4週間の回復試験]	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	28
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	30
(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)	31
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	33
(2) 発生毒性試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	36
(1) ラットの糞におけるインダノファンの光学異性体比の確認	36
(2) ラットにおける植物中主要代謝物[8]の確認試験	37
(3) ラットにおける胎盤透過性、乳汁及び乳児移行性試験	37
(4) ラットにおける繁殖補完試験(血液凝固に対する影響)	38
(5) ウサギを用いた血液凝固阻害試験及び治療試験	39
(6) 代謝物[5]のラットにおける28日間亜急性毒性試験	39
(7) インダノファン、[2]及び[12]のラットにおける血液凝固阻害作用の検討	40
(8) [2]及びインダノファンのラットを用いた28日間亜急性毒性試験(比較試験)	40
III. 食品健康影響評価	43
・別紙1: 代謝物/分解物略称	46
・別紙2: 検査値等略称	49
・参照	50

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 1999年 8月 24日 初回農薬登録
2007年 9月 4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年 9月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0913008 号）、関係書類の接受（参照 1～81）
2007年 9月 20日 第 207 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 10月 3日 第 16 回農薬専門調査会総合評価第一部会
2007年 11月 9日 第 31 回農薬専門調査会幹事会
2007年 11月 22日 第 216 回食品安全委員会（報告）
2007年 11月 22日 より 12月 21日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 1月 8日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 1月 10日 第 221 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 85）

—第2版関係—

- 2009年 12月 8日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：小麦及び大麦）
2010年 1月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0104 第 2 号）、関係書類の接受（参照 86～91）
2010年 1月 7日 第 315 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
2010年 9月 6日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年 9月 9日 第 347 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*: 2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)	代田眞理子	福井義浩
林 真 (座長代理)	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚 明

堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

インダン骨格を有する除草剤であるインダノファン (CAS No.133220-30-1) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット及びマウス)、植物体内運命 (水稲及び小麦)、作物残留、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、インダノファン投与による影響は、主に血液凝固系に認められた。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.356 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0.0035 mg/kg体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：インダノファン

英名：indanofan (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-エポキシプロピル]-2-エチルインダン
-1,3-ジオン

英名：(RS)-2-[2-(3-chlorophenyl)-2,3-epoxypropyl]-2-ethylindan
-1,3-dione

CAS (No. 133220-30-1)

和名：(RS)-2-[[2-(3-クロロフェニル)オキシラニルメチル]-2-エチル-1H
-インデン-1,3(2H)-ジオン

英名：(RS)-2-[[2-(3-chlorophenyl)oxiranylmethyl]-2-ethyl-1H
-indene-1,3(2H)-dione

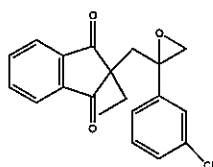
4. 分子式

C₂₀H₁₇ClO₃

5. 分子量

340.8

6. 構造式



R : S = 1 : 1

7. 開発の経緯

インダノファンは、1992年に三菱化学株式会社により開発されたインダン骨格を有する除草剤である。作用機構は、蛋白質及び脂肪酸の生合成阻害による細胞分裂及び伸長阻止と考えられている。我が国では、1999年8月24日に水稲を対象に初めて登録され、海外では、韓国で移植水稲に対する除草剤として2005年に登録されている。

本剤に関する知的財産権は2002年に三菱化学株式会社から日本農薬株式会社に譲渡され、本剤の開発は日本農薬株式会社が行っている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：小麦及び大麦）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II-1~4] は、インダノファンのインダン環のフェニル炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下、「[ind- ^{14}C]インダノファン」という）及びクロロフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下、「[chl- ^{14}C]インダノファン」という）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はインダノファンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット（単回投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [ind- ^{14}C]インダノファン又は [chl- ^{14}C]インダノファンを 5 mg/kg 体重（以下、[1. (1)~(3)] において「低用量」という）又は 50 mg/kg 体重（以下、[1. (1)~(3)] において「高用量」という）で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

いずれの投与群でも、 T_{\max} は 4~8 時間であり、投与 24 時間後までは速やかに、その後はやや緩やかに減衰する二相性の推移を示した。 $T_{1/2}$ は 52.0~64.2 時間であった。 C_{\max} は雌雄とも低用量群では 2.1~3.0 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群では 18.9~25.3 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 2）

表 1 全血中放射能濃度推移

標識体	[ind- ^{14}C]インダノファン				[chl- ^{14}C]インダノファン			
	5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	4	8	4	4	4	4	4	4
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.9	2.1	25.3	24.8	3.0	2.2	21.0	18.9
$T_{1/2}$ (時間)	63.4	57.7	63.5	52.0	60.7	60.7	64.2	54.0

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における尿及び胆汁中排泄から求められた吸収率は、低用量群で 64.1~80.8%、高用量群では 59.1~63.7% であった。（参照 2）

② 分布

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

組織中の残留放射能濃度は、ごく一部の組織を除き T_{max} 付近（投与 4 時間後）で最大となり、その後速やかに減衰した。 T_{max} 付近で血漿より高い濃度を示したのは肝臓のみであった。投与 168 時間後では肝臓、腎臓、膵臓及び下垂体で比較的高い濃度を示したが、体内に残存する放射能は 1.3~2.1%TAR であり、残留傾向は認められなかった。（参照 2）

表 2 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

標識体	投与量	性別	T_{max} 付近*	投与 168 時間後
[ind- ^{14}C] インダノファン	5 mg/kg 体重	雄	血漿(4.44)、肝臓(4.06)	肝臓(0.331)、血漿(0.210)
		雌	肝臓(4.96)、血漿(4.34)	肝臓(0.665)、腎臓(0.344)、膵臓(0.341)、下垂体(0.3)、血漿(0.235)
	50 mg/kg 体重	雄	肝臓(45.6)、血漿(43.5)	肝臓(2.00)、全血(1.61)、血漿(1.59)
		雌	肝臓(33.7)、血漿(25.6)	肝臓(2.18)、血漿(1.59)
[chl- ^{14}C] インダノファン	5 mg/kg 体重	雄	血漿(5.62)、肝臓(5.26)	肝臓(0.406)、血漿(0.227)
		雌	肝臓(5.30)、血漿(4.32)	肝臓(0.631)、下垂体(0.4)、腎臓(0.362)、膵臓(0.244)、甲状腺(0.2)、血漿(0.180)

*投与 4 時間後

③ 代謝

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁における代謝物は表 3 に示されている。

投与後 48 時間の尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物は[2]及び[14]のグルクロン酸抱合体並びに[37]等を含む複数の混合物であることが示唆された。尿中代謝物の一部には標識位置による差が認められた。糞中では親化合物が 1.4~20.9%TAR 認められ、主要代謝物は[2] (2.5~16.8%TAR) であり、次いで[12]及び[17]がそれぞれ 3.4~9.9 及び 2.2~5.1%TAR 認められた。胆汁中では親化合物は認められず、主要代謝物[2]が遊離体として 2.3~4.2%TAR、グルクロン酸抱合体[6]として 22.4~37.7%TAR 検出された。

投与 4 時間後の血漿及び肝臓では親化合物は認められず、血漿では[2]と 10 種類の未同定代謝物、肝臓では[2]及び[12]と 9 種類の未同定代謝物が認められた。

代謝物の生成パターンに、用量及び性差による差は認められなかった。ラット体内におけるインダノファンの主要代謝経路は、エポキシ環の加水分解とそれに続くグルクロン酸抱合及び硫酸抱合であると考えられた。（参照 3）

表3 投与後48時間の尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	インダノファン	代謝物
[ind- ¹⁴ C] インダノファン	5 mg/kg 体重	雄	尿	—	[U]*(6.3)、[12](0.5)、その他**(3.5)
			糞	3.3	[12](6.2)、[2](5.4)、[17](3.6)、[13](1.0)、 その他(17.0)
			胆汁	—	[6](32.0)、[17](3.8)、[2](3.6)、[13](0.1)、 その他(16.2)
		雌	尿	—	[U](16.8)、[30](1.2)、[2](0.6)、[13](0.4)、 その他(2.0)
			糞	2.0	[2](12.9)、[12](3.4)、その他(17.5)
			胆汁	—	[6](37.7)、[2](4.2)、[17](0.6)、[12](0.3)、 その他(12.7)
	50 mg/kg 体重	雄	尿	—	[U](7.2)、[12](1.2)、[2](0.4)、その他(5.5)
			糞	11.5	[12](9.9)、[2](3.5)、[17](2.2)、[18](1.2)、 [13](1.0)、その他(15.3)
			胆汁	—	[6](24.6)、[2](2.3)、[17](1.2)、[13](0.4)、 [12](0.3)、その他(15.3)
雌		尿	—	[U](16.6)、[30](1.9)、[12](1.9)、[2](1.4)、 その他(6.8)	
		糞	10.2	[2](16.8)、[12](4.9)、その他(9.6)	
		胆汁	—	[6](34.3)、[2](2.8)、[17](0.6)、[12](0.2)、 その他(8.1)	
[chl- ¹⁴ C] インダノファン	5 mg/kg 体重	雄	尿	—	[U](6.8)、[35](2.5)、その他(3.1)
			糞	2.0	[12](7.4)、[17](5.1)、[2](4.5)、[18](1.3)、 その他(20.2)
			胆汁	—	[6](22.4)、[2](1.9)、[17](1.2)、その他(19.4)
		雌	尿	—	[U](14.6)、[35](1.6)、[2](0.8)、[12](0.2)、 [13](0.2)、その他(5.7)
			糞	1.4	[2](15.3)、[12](3.8)、[17](2.4)、その他 (18.9)
			胆汁	—	[6](23.4)、[2](1.6)、[17](0.2)、その他(11.0)
	50 mg/kg 体重	雄	尿	—	[U](10.5)、[35](3.2)、[12](0.5)、[13](0.3)、 その他(5.4)
			糞	20.9	[12](6.9)、[17](3.0)、[2](2.5)、[18](1.1)、 [13](1.0)、その他(11.9)
		雌	尿	—	[U](18.2)、[35](2.5)、[34](2.1)、[2](0.9)、 その他(8.1)
糞			14.3	[2](15.0)、[12](4.2)、[13](1.1)、その他(6.2)	

— : 検出されず

* : [U]は、[2]及び[14]の抱合体並びに[37]等の合計。

** : [12]の異性体、[39]、[40]、[41]及び未同定代謝物を含む。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

いずれの投与群でも、投与後 168 時間の糞尿中に 93.8~98.8%TAR が排泄された。呼気中への排泄は 0.1~0.2%TAR とわずかであった。

排泄パターンは両標識体とも類似しており、主要排泄経路は糞中であつた。尿中排泄には性別及び投与量による差が認められ、雄より雌が高く、低用量群より高用量群が高かつた。(参照 2)

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体		[ind- ¹⁴ C]インダノファン				[chl- ¹⁴ C]インダノファン			
		5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 168 時間	尿*	15.1	27.4	20.2	34.3	16.3	28.7	23.4	36.3
	糞	83.3	66.4	78.5	63.6	82.1	66.8	73.7	61.4

*: 尿はケージ洗液を含む

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを施したラットの投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中には 42.9~76.4%TAR が排泄され、尿中排泄 (4.4~9.3%TAR) を上回っていることから、消化管吸収を受けたインダノファンは主に胆汁中に排泄されることが示された。(参照 2)

表 5 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体		[ind- ¹⁴ C]インダノファン				[chl- ¹⁴ C]インダノファン	
		5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 48 時間	尿*	4.4	9.3	5.1	6.0	8.1	7.9
	糞	5.8	1.8	2.8	3.2	11.1	0.7
	胆汁	76.4	67.2	58.6	53.1	56.0	42.9

*: 尿はケージ洗液を含む

(2) ラット (標識体反復投与)

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [ind-¹⁴C]インダノファンを低用量で 1 日 1 回、14 日間連続で強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収 (血中濃度推移)

全血中放射能濃度は、雌雄とも最終投与 8 時間後に C_{max} に達し、48 時間後までは速やかに、その後は緩やかに減衰した。 $T_{1/2}$ は雄で 88.8 時間、雌で 92.4 時

間であった。(参照 4)

② 分布

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

放射能濃度は、各組織とも最終投与 1 時間後あるいは T_{max} 付近（最終投与 4 時間後）に C_{max} に達したのち減衰した。血漿より高い濃度を示したのは、 T_{max} 付近では肝臓のみ、168 時間後では肝臓及び腎臓であった。各組織の分布濃度を単回投与時と比較した場合、血液で最も高く、最終投与後 1~24 時間では 4~5 倍程度、その後は減衰が緩やかであったため 168 時間後では 7~8 倍程度が残存した。その他の組織は、いずれもこれ以下の濃度倍率であり、各組織における分布濃度が反復投与により著しく高まることはないことが示された。(参照 4)

表 6 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	性別	T_{max} 付近*	投与 168 時間後
[ind- ^{14}C] インダノファン 5 mg/kg 体重 14 日間連続投与	雄	血漿(7.93)、肝臓(7.76)、全血 (5.45)、腎臓(3.80)	肝臓(1.53)、全血(1.21)、血漿(0.91)、 腎臓(0.85)
	雌	肝臓(8.10)、血漿(7.73)、全血 (5.34)、腎臓(4.31)	肝臓(1.90)、全血(1.20)、腎臓(1.06)、 血漿(0.93)

※最終投与 4 時間後

③ 代謝

最終投与後 48 時間の尿及び糞中に親化合物は検出されなかった。尿中の主要代謝物として、[2] (ND~0.1% TAR)、[12] (ND~0.3% TAR) 及び[2]のグルクロン酸抱合体を含有する代謝物 (0.3% TAR) が認められた。糞中の主要代謝物として、[2] (0.6~1.4% TAR) 及び[12] (0.5~1.2% TAR) が認められた。尿及び糞中の代謝物パターン及び分布割合については、単回経口時とほとんど差は認められなかった。

最終投与 4 時間後の血漿中では[30]のみが同定され、未同定代謝物のうち 1 種類は、単回投与試験では認められない反復投与に固有の代謝物であった。一方、最終投与 4 時間後の肝臓では[2]、[12]及び[13]が同定され、他の代謝物はすべて単回投与試験でも検出されたものであった。血漿及び肝臓における代謝物はいずれも微量であり、顕著な性差は認められなかった。

以上より、ラットに[ind- ^{14}C]インダノファンを反復投与した結果、単回投与時と比べて顕著な蓄積性は認められず、代謝物パターンにも顕著な変化は認められなかった。(参照 4)

④ 排泄

最終投与後 168 時間の糞尿中に 94.3~97.5% TAR が排泄され、このうち尿中

に 14.5~28.0%TAR、糞中に 69.5~79.8%TAR が排泄された。単回投与時と同様、主要排泄経路は糞中であり、尿中排泄は雄より雌で高かった。反復投与により排泄が遅延する傾向は認められなかった。（参照 4）

(3) マウス（単回投与）

ICR マウス（一群雌雄 4 匹）に [ind-¹⁴C] インダノファンを低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収（血中濃度推移）

全血中放射能濃度は、雌雄とも投与 0.5 時間後に C_{max} に達した後、雄では 2 時間後まで、雌では 8 時間後までほぼ同等の濃度で推移したのち、二相性の減衰を示した。雄における 2~24 時間の $T_{1/2}$ は 10.0 時間、雌における 8~24 時間の $T_{1/2}$ は 12.1 時間であった。48 時間以降の減衰は、雌雄ともに緩やかであった。（参照 5）

② 分布

主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

組織中の残留放射能濃度は、各組織とも T_{max} 付近（投与 1 時間後）又は投与 4 時間後に最大となり、その後速やかに減衰した。 T_{max} 付近で血漿より高い濃度を示したのは肝臓及び腎臓、投与 168 時間後では肝臓、腎臓、肺及び皮膚であった。投与 168 時間後の体内に残存する放射能は 0.25~0.4%TAR とラットより低く、残留傾向は認められなかった。（参照 5）

表 7 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T_{max} 付近*	投与 168 時間後
[ind- ¹⁴ C] インダノファン 5 mg/kg 体重	雄	肝臓(4.20)、腎臓(1.46)、 血漿(0.49)	肝臓(0.12)、全血(0.04)、肺(0.03)、 腎臓(0.02)、皮膚(0.02)、血漿(0.02)
	雌	肝臓(4.72)、腎臓(1.36)、 血漿(0.95)	肝臓(0.16)、全血(0.07)、腎臓(0.04)、 血漿(0.04)

※投与 1 時間後

③ 代謝

投与後 48 時間の尿中に親化合物は検出されず、代謝物として [2] (ND~0.4%TAR)、[6] (4.6~7.9%TAR) 及び [37] 等を含有する極性代謝物が認められた。糞中には親化合物が 3.4~10.3%TAR 認められ、代謝物として [2] (6.3~13.8%TAR)、[12] (3.3~3.4%TAR) 及び [17] (2.0~2.1%TAR) が認められた。ラットで認められないマウス固有の代謝物が尿及び糞中でそれぞれ 3 種類認められたが、同定できなかった。

投与 1 時間後の血漿及び肝臓では、親化合物は認められなかった。血漿からは、ラットで認められたものと同じ 1 種類の未同定代謝物が雌雄とも認められたが、これ以外の代謝物は検出されなかった。肝臓からは、主要代謝物[2]が 0.35~0.45 µg/g が認められた他、未同定代謝物が 6 種類検出され、このうち 2 種類はラットで認められたものと同じであった。

マウス体内におけるインダノファンの主要代謝経路は、エポキシ環の加水分解とそれに続くグルクロン酸抱合及び硫酸抱合と考えられた。(参照 5)

④ 排泄

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 168 時間の糞尿中に 98.7~99.8% TAR が排泄された。主要排泄経路はラットと同様に糞中であり、尿中排泄は雄より雌で高かった。なお、ラットよりも排泄は速やかであり、投与後 24 時間の糞尿中に 92.2~95.3% TAR が排泄された。(参照 5)

表 8 投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別				
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	19.4	72.8	26.2	69.1
投与後 168 時間	21.1	77.6	28.3	71.5

(4) マウス (非標識体混餌投与前処置)

ICR マウス (一群雌雄各 4 匹) に非標識インダノファン 600 ppm を含む飼料を 28 日間混餌投与後、[ind-¹⁴C]インダノファンを 80 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収 (血中濃度推移)

全血中放射能濃度は、雌雄とも [ind-¹⁴C]インダノファン投与 0.5 時間後に C_{max} に達し、8 時間後までほぼ同等の濃度で推移したのち二相性の減衰を示した。8~24 時間の $T_{1/2}$ は雄で 8.5 時間、雌で 9.9 時間であった。(参照 6)

② 分布

主要組織における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

放射能濃度は、雌の骨を除くすべての組織で [ind-¹⁴C]インダノファン投与 1 時間後に最大となり、その後速やかに減衰した。 T_{max} 付近で血漿より高い濃度を示したのは肝臓及び腎臓、投与 168 時間後では肝臓、腎臓、肺、脾臓、脂肪及び皮

膚であった。投与 168 時間後の体内に残存する放射能は 0.23~0.25%TAR と低く、残留傾向は認められなかった。(参照 6)

表 9 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	性別	T _{max} 付近*	投与 168 時間後
非標識インダノファン 600 ppm、28 日間 混餌投与 + [ind- ¹⁴ C]インダノファン 80 mg/kg 体重	雄	肝臓(76.9)、腎臓(26.9)、 血漿(13.1)	肝臓(1.7)、全血(0.7)、脾臓(0.5)、腎臓(0.4)、 肺(0.4)、皮膚(0.3)、血漿(0.3 未満)
	雌	肝臓(66.1)、腎臓(22.8)、 血漿(15.8)	肝臓(2.0)、全血(0.6)、腎臓(0.4)、脂肪(0.4)、 皮膚(0.4)、肺(0.3)、心臓(0.3)、脾臓(0.3)、 血漿(0.3)

*投与 1 時間後

③ 代謝

[ind-¹⁴C]インダノファン投与後 48 時間の尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物として[2] (0.2%TAR)、[6] (4.1~6.2%TAR) 及び[37]等を含む極性代謝物 (9.7~11.5%TAR) が認められた。糞中では親化合物が 7.0~13.5%TAR 認められ、主要代謝物として[2] (6.4~9.4%TAR)、[12] (1.3~2.4%TAR)、[13] (1.8~2.4%TAR)、[17] (1.0~1.8%TAR) が認められた。

[ind-¹⁴C]インダノファン投与 1 時間後の血漿及び肝臓からは 2~5 種類の代謝物が認められ、肝臓でのみ主要代謝物[2]が 14.9~23.4 µg/g 検出された。血漿及び肝臓では、微量代謝物の組成に若干の性差が認められた。(参照 6)

④ 排泄

投与後 168 時間の糞尿中に 96.9~97.7%TAR が排泄され、このうち尿中に 22.1~26.4%TAR、糞中に 70.5~75.6%TAR が排泄された。単回投与時と同様、主要排泄経路は糞中であり、尿中排泄は雄より雌で高かった。投与量の増加及び混餌投与前処置による排泄パターンへの影響は認められなかった。

以上より、マウスにおけるインダノファンの体内動態に、反復混餌投与前処置による影響は認められなかった。(参照 6)

(5) ラット肝 S-9 *in vitro*系における代謝試験①

SD ラット (雄) の肝臓 S-9 (4mL) に非標識インダノファンを 0.4 及び 4 mg 加え、37°C で 3 時間インキュベーションし、*in vitro* 代謝試験が実施された。

親化合物の他に、[2]、[4]、[14]、[28] (構造異性体 2 種)、[23] 及び [29] が認められた。(参照 7)

(6) ラット肝 S-9 *in vitro*系における代謝試験② (追加試験)

先の [1. (5)] の試験では、非標識体を用いて実施されたため、量的関係が不

明であったことから、標識化合物を用いて追加試験が実施された。

SD ラット (雄) の肝臓 S-9 (4 mL) に [ind-¹⁴C] インダノファンを 0.2 mg 又は [chl-¹⁴C] インダノファンを 0.2 及び 2 mg 加え、37°C で 3 時間インキュベーションし、*in vitro* 代謝試験が実施された。

3 時間のインキュベート後、親化合物は 1.1~4.2% TAR まで減少した。主要代謝物として [2] が 39.2~79.5% TAR 生成した。次いで、各種ジオール体及びトリオール体 ([3]、[14] 及び [15]) が合わせて 5.4~12.9% TAR、[23] が 2.7~7.3% TAR 生成した。その他に、[ind-¹⁴C] インダノファン添加でのみ [4] が 0.6% TAR 生成し、インダン環と 3-クロロフェニル環の結合部分が開裂したと推定される代謝物が合計約 20% TAR 検出された。その他の代謝物はいずれも 0.5% TAR 以下であった。

インダノファンの肝 *in vitro* 代謝系における主要代謝経路は、エポキシ環の加水分解により [2] を生成する経路であり、その後、さらにプロピル基の 1 位、インダン環側エチル基の ω 位、3-クロロフェニル環の水酸化を受けた各種トリオール体を生成する酸化経路、次いで、インダノファンのエチル基の脱離により [23] を生成する経路が考えられた。(参照 8)

(7) ラット肝 S-9 及び GST *in vitro* 系における代謝試験 (追加試験)

先の [1. (6)] の試験について、グルタチオン抱合反応を含めた初期代謝を明らかにする目的で、グルタチオン添加又は無添加のラット肝 S-9 (最終濃度 1.15 mg/mL) 又は GST (最終濃度 15 U/mL) に、[ind-¹⁴C] インダノファン 0.5 μ M を加え、肝 S-9 の試験では 37°C で 1 時間、GST の試験では 25°C で 24 時間インキュベーションし、代謝試験が実施された。

肝 S-9 の試験において、グルタチオン添加の有無に係わらず、親化合物、[2]、[46] 及び [47] が検出された。生成量は、グルタチオン無添加系ではそれぞれ 30.7、62.5、6.5 及び 0.4% TAR、グルタチオン添加系ではそれぞれ 3.6、58.0、36.8 及び 1.6% TAR であり、グルタチオン添加系では [46] 及び [47] の生成量が増加した。

GST の試験では、ほぼ定量的に [46] が生成し、[46] は γ -GTP によりほぼ定量的に [47] に加水分解された。

さらに、肝 S-9 の試験で生成した [46] については γ -GTP、[47] については肝 S-9 を用いた再代謝試験が実施された結果、[46] はほぼ定量的に [47] に加水分解され、[47] は [37]、[40] 等を含む様々な代謝物に代謝されることが示唆された。[37] 及び [40] については、オキシラン環への求核付加 (GST 触媒) によるグルタチオン抱合体の生成、 β -リアーゼの作用によるチオールの生成、さらなる酸化という経路で生成しているものと考えられた。(参照 91)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲（水耕液処理及び葉面塗布）

[chl-¹⁴C]インダノファン 0.4 µg/mL を含む春日井水耕液に、移植 14 日後の水稲（品種：アキニシキ）を根部のみ浸漬（根浸漬）又は根及び茎部を浸漬（根及び茎浸漬）する水耕液処理、並びに[chl-¹⁴C]インダノファン 0.3 mg/mL を水稲（品種同じ）の葉の中央に塗布する葉面処理による植物体内運命試験が実施された。

水耕液処理における放射能分布は表 10 に示されている。

水耕液処理における放射能の吸収及び移行量は、根浸漬と根及び茎浸漬で差がなく、植物体中の放射エネルギーは経時的に増加した。葉面処理については、葉の中央に塗布された放射能は速やかに吸収され、葉の先端方向に移行したが、葉の基部への移行はなかった。（参照 9）

表 10 水耕液処理における放射能分布 (%TAR、()内は各採取時点における%TRR)

部位	根浸漬		根及び茎浸漬	
	処理 1 日後	処理 7 日後	処理 1 日後	処理 7 日後
葉	1.4 (9.6)	6.2 (20.9)	0.8 (5.6)	6.2 (20.3)
茎	1.9 (13.0)	6.8 (22.9)	3.8 (26.4)	10.6 (34.6)
根	11.3 (77.4)	17.9 (57.2)	9.8 (68.0)	13.8 (45.1)
水耕液	84.2	67.6	83.2	73.0
植物体合計	14.6 (100)	30.4 (100)	14.4 (100)	30.6 (100)

(2) 水稲（ポット栽培）

移植 14 日後の水稲（品種：アキニシキ）を植えた 1/5,000 アールポットの湛水深を約 3.5 cm に調節後、[chl-¹⁴C]インダノファン又は[ind-¹⁴C]インダノファンを 150 g ai/ha の施用量で水面全体に滴下し、植物体内運命試験が実施された。

各部位における放射能分布は表 11 に示されている。

植物体に吸収された放射エネルギーは経時的に増加した。収穫期の玄米中における残留放射能濃度は、0.0097～0.011 mg/kg とわずかであり、親化合物は検出されなかった（0.0001 mg/kg 未満）。主要代謝物として[8]及び[2]がそれぞれ 0.007～0.010%TAR (0.0008～0.0011 mg/kg) 及び 0.002～0.003%TAR (0.0002～0.0003 mg/kg) 検出された。葉、茎及び根における主要代謝物は、玄米と同様[8]及び[2]であり、収穫期の葉でそれぞれ 0.60～0.66%TAR (0.090～0.095 mg/kg) 及び 0.39～0.49%TAR (0.062～0.064 mg/kg)、茎及び根では[8]及び[2]ともに 0.2%TAR 未満であった。次に多く認められた代謝物は、葉及び茎では[12]及び[7]（[8]の異性体）であり、収穫期の葉でそれぞれ 0.16～0.19%TAR (0.024～0.031 mg/kg) 及び 0.13～0.16%TAR (0.021～0.022 mg/kg) であった。根では[4]、[7]及び[12]であった。

水稻におけるインダノファンの主要代謝経路は、エポキシ環の加水分解によるジオール体[2]の生成、その後のメチル化による[8]、[7]及びそれらの異性体を生成する経路であると考えられた。(参照 9)

表 11 各部位における放射能の分布 (%TAR、()内は各採取時点における%TRR)

部位	[chl- ¹⁴ C]インダノファン				[ind- ¹⁴ C]インダノファン	
	処理 30 日後	処理 63 日後	処理 95 日後 (乳熟期)	処理 112 日後 (収穫期)	処理 63 日後	処理 112 日後 (収穫期)
根	1.1 (46.7)	2.4 (26.5)	4.4 (40.4)	2.0 (22.5)	2.4 (22.7)	2.3 (20.3)
茎	0.6 (23.9)	1.7 (18.8)	1.6 (14.6)	1.6 (17.2)	1.9 (17.6)	1.6 (14.2)
葉	0.7 (29.4)	5.0 (54.7)	4.7 (43.4)	5.2 (58.0)	6.4 (59.7)	7.1 (63.3)
穂	/	/	0.2 (1.6)	/	/	/
籾殻	/	/	/	0.1 (1.4)	/	0.1 (1.4)
玄米	/	/	/	0.1 (0.9)	/	0.1 (0.8)
植物体全体	2.4 (100)	9.1 (100)	10.9 (100)	9.1 (100)	10.7 (100)	11.2 (100)

/ : 試料なし

(3) 小麦

小麦 (品種 : Sunstar 50-30) の 3~4 葉期に、[chl-¹⁴C]インダノファンを 500 g ai/ha となるように苗及び植物間の土壤に処理し、処理 7、14 及び 32 日後 (いずれも茎葉期)、処理 43 日後 (干草期)、処理 89 日後 (成熟期) に採取された試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

各試料中に残留する放射能成分濃度は表 12 に示されている。

処理 7 及び 14 日後の茎葉部の総残留放射能濃度は、それぞれ 6.84 及び 1.49 mg/kg であり、いずれも 60%TRR 以上が表面洗浄液から回収された。また、いずれも 60%TRR 以上が親化合物であり、主要代謝物[4]は 3%TRR 以下であった。

処理 32 日後の茎葉部及び処理 43 日後の干草では、総残留放射能濃度はそれぞれ 0.126 及び 0.172 mg/kg であり、植物の成長により激減した。親化合物は、干草では検出されず、[4]はいずれの試料でも検出されなかった。

処理 89 日後の玄麦では、総残留放射能濃度は 0.038 mg/kg と非常に低かった。わら及び玄麦ともに、親化合物及び[4]は検出されなかった。わらの抽出残渣をセルラーゼ処理したところ、少量 (0.002 mg/kg) の[2]が検出された。(参照 91)

表 12 各試料中に残留する放射能成分濃度

成分	試料											
	処理 7 日後		処理 14 日後		処理 32 日後		処理 43 日後		処理 89 日後			
	茎葉部		茎葉部		茎葉部		干草		わら		玄麦	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
インダノファン	4.74	69.2	0.941	63.0	0.001	0.8	ND	-	ND	-	ND	-
[4]	0.202	3.0	0.024	1.6	ND	-	ND	-	ND	-	ND	-
主要な極性 未同定代謝物	0.668	9.8	0.196	13.1	0.088	69.8	0.099	57.6	0.368	57.8	ND	-
洗浄液中微量 未同定代謝物	0.162	2.4	0.044	2.9	/	/	/	/	/	/	/	/
抽出液中微量 未同定代謝物	0.439	6.4	0.088	5.9	0.019	15.1	0.021	12.2	0.042	6.6	0.008	21.1
沈殿物	0.272	4.0	0.069	4.6	0.001	0.8	0.022	12.8	0.081	12.7	0.008	21.1
抽出残渣	0.439	6.4	0.132	8.8	0.017	13.5	0.030	17.4	0.143	22.4	0.022	57.9
合計	6.84	100	1.49	100	0.126	100	0.172	100	0.637	100	0.038	100

ND : 検出せず / : 適用せず

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[chl-¹⁴C]インダノファン又は[lind-¹⁴C]インダノファンを、水深約 3.5 cm まで水を加えた黒ボク沖積土・軽埴土（神奈川県）及び火山灰土・壤土（茨城）に乾土あたり 0.15 mg/kg となるように混和し、好氣的湛水条件下で 92 日間、その後湛水を除いた畑地条件下で 92 日間、遮光下、30℃でインキュベートする土壤中運命試験が実施された。

インダノファンの分解は土壤及び標識体による差がほとんどなく、推定半減期 9～13 日、90%減衰期 30～34 日で減少し、処理 92 日後には 2.2～4.3%TAR (0.003～0.007 mg/kg) となった。

神奈川県における主要分解物は[2]であり、処理 30 日後に最高値 (17.8～18.7%TAR、0.027～0.028 mg/kg) を示した後、減少し、処理 92 日後に 5.8～6.9%TAR (0.009～0.010 mg/kg) となった。また、[17]が処理 30～60 日後に最高値 (6.1～6.3%TAR、0.009～0.010 mg/kg) となり、その後急激に減少するとともに[4]が急激に増加し、[4]は処理 92 日後に 13.3～15.3%TAR (0.020～0.023 mg/kg) となった。

一方、茨城土壤における主要分解物は、試験期間を通して[2]であり、処理 30 日後に最高値 (15.3～16.2%TAR、0.023～0.024 mg/kg) を示した後、減少し、処理 92 日後に 13.4～14.4%TAR (0.020～0.022 mg/kg) となった。

その他に生成量の多い生成物は、両土壤ともに[5]であり、[chl-¹⁴C]インダノファンでは処理 60 日後に最高値 (6.2～8.6%TAR、0.009～0.013 mg/kg) を示し

た。なお、両土壌ともに非抽出性放射能の量が経時的に増加し、処理 92 日後には 49.9~58.2%TAR になった。

滅菌土壌におけるインダノファンの推定半減期は 19~42 日であり、処理 32 日後には、主要分解物として[2]が 11.2~37.2%TAR、非抽出性放射能が 25.6~33.1%TAR 検出された。

インダノファンの好氣的湛水土壌中における主要分解経路は、エポキシ環の加水分解によるジオール体[2]の生成、[2]がさらに酸化による[17]の生成を経てケト体[4]及びデオキシ体[5]に変換される経路であった。また、一部は結合型残留物となると考えられた。(参照 10)

(2) 好氣的土壌中運命試験

[chl-¹⁴C]インダノファン又は[ind-¹⁴C]インダノファンを、火山灰土・壤土(茨城)及び砂壤土(米国ミズーリー州)に乾土あたり 3.0 mg/kg (茨城土壌)又は 5.0 mg/kg (米国土壌)となるように混和し、好氣的条件下で 180 日間(茨城土壌)又は 270 日(米国土壌)、20°Cでインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

インダノファンの推定半減期は 44~47 日であった。主要分解物として、茨城土壌では処理 180 日後に[2]が 5.9~6.9%TAR (0.18~0.21 mg/kg)、[4]が 7.0~7.2%TAR (0.21~0.22 mg/kg)、[17]が 9.5~11.0%TAR (0.29~0.33 mg/kg)認められた。米国土壌では、処理 270 日後に[2]が 7.1~9.3%TAR (0.35~0.47 mg/kg)、[4]が 28.1~30.9%TAR (1.4~1.5 mg/kg)、[17]が 5.3~6.1%TAR (0.26~0.30 mg/kg)認められた。非抽出性放射能は経時的に増加し、処理 180 日後には 48.5~50.8%TAR 検出された。

インダノファンの好氣的土壌中における主要分解経路は、エポキシ環が加水分解されて[2]が生成し、その後[2]の酸化([17]の生成)を経て[4]が生成する経路であった。また、一部は結合性残留物となると考えられた。(参照 11、12)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の水田土壌(土性不明、大阪、茨城、北海道上川及び北海道十勝より採取)及び 4 種類の畑地土壌[軽埴土(石川、高知及び青森)及び埴壤土(北海道)]を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 6.78~30.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 307~1,290 であった。(参照 13、14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[chl-¹⁴C]インダノファンを pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)及び pH 9 (ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に 5.08 mg/L となるように添加した後、25°Cで

30日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

インダノファンは、いずれの緩衝液においても分解が認められた。特に酸性条件下での加水分解が顕著であり、pH 4における推定半減期は10.9日であった。一方、中性及びアルカリ性条件下では分解速度が遅くなる傾向がみられ、pH 7及び9における推定半減期はそれぞれ101及び147日であった。主要分解物は[2]であり、生成量はpH 4において最も多く、処理30日後には74.3% TARに達した。

また、非標識インダノファンを用い、同条件下で加水分解試験が実施された結果、pH 4、7及び9における推定半減期は、それぞれ13.1、180及び160日であった。分解物として[2]が認められた。(参照15、16)

(2) 水中光分解試験(精製水及び河川水)

非標識インダノファンを精製水及びろ過滅菌河川水(神奈川県、pH 7.9)に6 mg/Lとなるように添加した後、室温で96時間キセノン光照射(光強度:830 W/m²、波長:300~830 nm)し、水中光分解試験が実施された。

インダノファンは光分解され、推定半減期は精製水及び河川水でそれぞれ46.2及び35.1時間(東京春の太陽光下換算ではそれぞれ15.4及び11.7日)であった。

インダノファンの水中における主要分解経路は、加水分解により[2]を生成し、その後酸化的に分解して、[4]、[20]及び[24]を生成する経路及びインダン環2位のエチル基がプロピル基の1位へ転位し、さらにエポキシ環がアルデヒドに変換([25]、[26]及び[27]の生成)される経路であると考えられた。(参照17、18)

(3) 水中光分解試験(精製水及び田面水)

[chl-¹⁴C]インダノファン、[ind-¹⁴C]インダノファン又は非標識インダノファンを精製水及び田面水に150 g ai/haの施用量で処理し、温室内自然光下(昼:25℃、夜:20℃)で14日間照射する光分解試験が実施された。

精製水及び田面水において、インダノファンは処理14日後に69.8~73.4% TARに減少した。主要分解物として[2]が処理14日後に5.4~6.6% TAR生成したが、暗所対照においてもほぼ同等の[2]が生成したことから、加水分解の関与が考えられた。処理14日後には、他に[19]が8.8~11.4% TAR、[2]への中間体と推定される[11]が0.9~1.9% TARが生成したことから、光分解における主要分解経路はエポキシ環の開裂であると考えられた。

推定半減期は、精製水で30日、田面水で31~36日であった。(参照19)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土(茨城)、洪積土・埴壤土(大阪)及び洪積土・砂壤土(福岡)を用いて、インダノファン及び分解物([2]、[4]等)を分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。結果は表13に示されている。(参照

表 13 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
			インダノファン	インダノファン+分解物
容器内試験	0.15 mg/kg	火山灰土・軽埴土	7	11
		洪積土・埴壤土	3	5
	3 mg/kg	火山灰土・軽埴土	7	185
		洪積土・砂壤土	5	350
圃場試験	150 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	3	5
		洪積土・埴壤土	1	1
	3,000 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	17	45
		洪積土・砂壤土	1	1

※容器内試験で純品、圃場試験で粒剤及び水和剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、小麦及び大麦を用いて、インダノファン、代謝物[2]及び[8]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。今回、適用拡大申請された小麦及び大麦を含め、インダノファン及び代謝物いずれも定量限界未満であった。(参照 21~32)

表 14 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					インダノファン		[2]		[8]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲(玄米) 1995年度	2	150	2	93-101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
稲(稲わら) 1995年度	2	150	2	93-101	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
小麦(玄麦) 2006年度	2	0.005	2	60-120	<0.01	<0.01				
大麦(種子) 2006年度	2	0.005	2	57-120	<0.01	<0.01				

注)・使用方法は、稲では粒剤を用いた水面施用、小麦及び大麦ではフロアブルを用い、播種後(出芽前)は全面土壌散布、生育期は全面処理であった。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

(2) 魚介類における最大推定残留値

インダノファンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度(水産 PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値を

推定した。

インダノファンの水産 PEC は 0.061 ppb、BCF は 108（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.033 ppm であった。（参照 81）

（3）推定摂取量

作物残留試験 [6. (1)] の分析値及び魚介類における最大推定残留値 [6. (2)] を用いて、インダノファンを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 15 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、インダノファンが最大の残留を示す使用条件で水稲、小麦及び大麦に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 15 食品中より摂取されるインダノファンの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1~6 歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.033	94.1	3.1	42.8	1.4	94.1	3.1	94.1	3.1
合計			3.1		1.4		3.1		3.1

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米、小麦及び大麦のデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査（参照 85~87）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたインダノファンの推定摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 33)

表 16 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、10、30、 100、300 (経口)	10	30	触反応・反応性の亢進、挙尾、 痙攣、不穩、自発運動能低下、 散瞳、立毛、下痢等 300 mg/kg 体重で 3 例死亡
	ヘキソ バルビタール 睡眠	ICR マウス	雄 8	0、10、30、100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	痙攣誘発 作用	ICR マウス	雄 10	0、10、30、100 (経口)	30	100	痙攣誘発作用 100 mg/kg 体重で 1 例死亡
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、10、30、100 (経口)	30	100	体温上昇 100 mg/kg 体重で 1 例死亡
	自発脳波	Wistar ラット	雄 3	0、10、30、100 (経口)	30	100	低振幅高頻度速波の発現
呼吸 循環器 系	呼吸 血圧 心拍数 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0、60、200、600 (経口)	600	—	投与による影響なし
自律 神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0、10、30、100 (経口)	100	—	投与による影響なし
消化器 系	腸管炭末 輸送能	ICR マウス	雄 8	0、10、30、100 (経口)	100	—	輸送能への影響なし 100 mg/kg 体重で 3 例死亡
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、10、30、100 (経口)	100	—	投与による影響なし
血液系	血液凝固	日本 白色種 ウサギ	雄 6	0、200、600 (経口)	600	—	投与による影響なし

* : 試験はすべて、1%MC 水溶液に懸濁し、経口投与で実施された。

— : 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

インダノファンを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 34~37)

表 17 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	631	460	易刺激性、自発運動亢進、立毛、流涎、強直性痙攣、振戦、頻呼吸及び異常発声 雄 670 mg/kg 体重、雌 260 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	509	508	立毛、円背位、よろめき歩行、嗜眠、緩徐呼吸、眼瞼一部閉鎖、四肢蒼白、間代性痙攣及び腹部膨満 雄 640 mg/kg 体重、雌 400 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露中に鼻汁、流涙、流涎、不整呼吸及び自発運動低下 雄は死亡例なし、雌は 1.57 mg/L で死亡例
		>1.57	>1.57	

インダノファンの代謝物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 38~41)

表 18 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 [2]	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	72	51	立毛、円背位、軟便又は液状便、粗毛、よろめき歩行、四肢蒼白、嗜眠、頻呼吸、緩徐呼吸、強直性及び間代性痙攣、振戦 雌雄ともに 64 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [4]	経口	SD ラット 雄 5 匹	>300		症状及び死亡例なし
代謝物 [7]	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	160	212	貧血様症状、自発運動低下、呼吸不整、後肢を主とする内出血及び腫脹、歩行異常、側臥位、腹臥位、うずくまり、流涙、体温低下、血尿、鼻出血、紅涙及び麻痺性歩行、一部で眼球の膨大又は眼球内の出血
代謝物 [8]	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	126	78	振戦、間代性強直性痙攣、挙尾、歩行異常、呼吸不整、紅涙、下腹部の汚れ及び側臥位

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 42、43)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法及び Buehler 法) が実施された。Maximization 法では皮膚感作性が陽性であったが、Buehler 法では陰性であった。(参照 44、45)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、60 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与量		20 ppm	60 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.57	4.83	15.9
	雌	1.74	5.23	17.2

死亡例は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で APTT 延長が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 1.57 mg/kg 体重/日、雌: 1.74 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 46)

表 20 90 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
200 ppm	・ PT 延長	・ PT 延長 ・ ALT、T.Chol 及び PL 増加 ・ 副腎、脾、卵巣比重量減少
60 ppm 以上	・ APTT 延長	・ APTT 延長
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② [4 週間の回復試験]

Fischer ラット (一群雌雄各 30~34 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、60 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、投与後 4 週間の回復期間を設けた。