

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②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	1.18	3.64	11.9
	雌	1.28	3.91	12.7

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 22 に示されている。

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で APTT 延長等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：3.64 mg/kg 体重/日、雌：3.91 mg/kg 体重/日）であると考えられた。なお、4 週間の回復期間における回復性は良好であった。（参照 47）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ T.Chol 及び PL 増加</li> <li>・ 尿沈渣中の赤血球及び白血球の出現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 及び APTT の延長</li> <li>・ T.Chol 及び PL 増加</li> <li>・ 前眼房内の出血（1 例）</li> </ul>
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 600 ppm、雌ではさらに 3,000 ppm を設定：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	600 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.28	11.3	68.1	/
	雌	2.55	13.6	76.7	

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌で 14 例が死亡（切迫と殺を含む）し、検体投与に起因すると考えられた。他に 100 ppm 投与群の雌 1 例が死亡したが、一般状態の変化及び出血性の変化が認められず、また 600 ppm 投与群では死亡がみられなかったことから、100 ppm 投与群での死亡は検体投与との関連はないと考えられた。

本試験において、600 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：11.3 mg/kg 体重/日、雌：13.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡及び切迫と殺（14 例）*</li> <li>・ 貧血及び腔からの出血*</li> <li>・ PT 及び APTT 延長（死亡例ではより顕著）</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>・ 心囊、肺、卵巣、脳、胸腔及び腹腔等の多臓器の出血*</li> <li>・ 心外膜炎、心筋変性及び線維化*</li> <li>・ リンパ節ろ胞及び胸腺の萎縮*</li> <li>・ 膵腺房細胞のチモーゲン顆粒減少*</li> <li>・ 胃のびらん及び粘膜下水腫*</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞壊死又は脂肪化*</li> <li>・ 腎尿細管壊死*</li> <li>・ 副腎皮質質境界部の単細胞壊死*</li> <li>・ 造血亢進（骨髄、脾臓及び肝臓）</li> <li>・ 肺内動脈周囲炎</li> <li>・ 副腎束状帯の肥厚</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 及び APTT 延長</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：死亡例のみの所見

（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）を用いた混餌（原体：0、250、750 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	1500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.28	22.1	44.9
	雌	7.58	24.3	47.1

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 26 に示されている。

飼料の嘔吐が全投与群に散見されたが、発現状況に検体投与との関連性は認められなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認め

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

られたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 7.28 mg/kg 体重/日、雌 : 7.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 49)

表 26 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
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>PT 及び APTT 延長</li> <li>ALP 増加</li> <li>Alb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PT 及び APTT 延長</li> <li>副腎皮質 (球状帯) の脂肪化</li> </ul>
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALP 増加</li> <li>肝比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.70	12.3	35.9
	雌	4.16	13.5	38.7

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

投与 2 週時に、1,500 ppm 投与群の雄 1 例が何ら一般状態の変化を示すことなく胸腔内出血により死亡したが、検体投与との関連は明確ではなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄 : 3.70 mg/kg 体重/日、雌 : 4.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 50)

表 28 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
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>PT 延長</li> <li>ALP 増加</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PT 及び APTT 延長</li> <li>ALP 増加</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、60 及び 200 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 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		10 ppm	60 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.356	2.13	7.17
	雌	0.432	2.60	8.74

検体投与による死亡率への影響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 30 に示されている。

死亡及び切迫と殺動物において、皮下、筋肉内又は胸腔内への大量出血が 60 ppm 投与群の雄 1 例、200 ppm 投与群の雌 4 例に認められた。また、これらの動物では消化管における出血を示唆する腸管のタール様内容物も認められた。腸管のタール様内容物は 60 ppm 投与群の雌 1 例でもみられた。これらは、検体投与による血液凝固阻害に起因する変化と考えられた。

腫瘍性病変については、検体投与に関連した発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で出血に関連した病理所見 (腸管のタール様内容物等) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.356 mg/kg 体重/日、雌: 0.432 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 51)

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球突出及び前眼房部拡張</li> <li>・ PT 及び APTT 延長</li> <li>・ 脾絶対及び比重量低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球突出及び前眼房部拡張</li> <li>・ PT 及び APTT 延長</li> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量低下</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ 皮下、筋肉内又は胸腔内への大量出血</li> </ul>
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腸管のタール様内容物</li> <li>・ 皮下、筋肉内又は胸腔内への大量出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腸管のタール様内容物</li> </ul>
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体: 雄 0、20、100 及び 200 ppm、雌 0、20、200 及び 600 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による

18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	200 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.95	14.4	35.2	58.7
	雌	1.94		19.2	

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍発生頻度の増加又は腫瘍発生の早期化はみられなかったが、重複腫瘍保有動物数が 200 ppm 投与群の雄で有意に多かった（対照群 0/50、200 ppm 投与群 5/50）。これは肝臓の血管腫、精巣上体の組織球肉腫、ハーダー腺の腺腫及び胸腔内軟部組織の組織球肉腫のみられた個体に、肺又は肝腫瘍が同時に発生していたことによるものであり、自然発生腫瘍の重複発生と考えられ、かつ、試験実施施設の背景データ（1/50～8/50）内の発現頻度でもあることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 600 ppm 投与群の雌で全身性の出血傾向を伴う死亡及び切迫と殺動物の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm（1.95 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（19.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 52）

表 32 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡率増加</li> <li>・ 全身性の出血傾向を伴う死亡及び切迫と殺動物の増加</li> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ 脾絶対及び比重量低下</li> <li>・ 消化管の異常内容物（暗褐色～黒色調）</li> <li>・ 腺胃びらん</li> </ul>
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡率増加</li> <li>・ 消化管の異常内容物（暗褐色～黒色調）</li> <li>・ 腺胃びらん、胃腺拡張</li> <li>・ 心臓及び精巣の出血</li> <li>・ 脾赤芽球系細胞造血亢進</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大及び壊死</li> </ul>	200 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全身性の出血傾向を伴う死亡及び切迫と殺動物の増加</li> <li>・ PT 及び APTT の延長</li> <li>・ 脾絶対及び比重量低下</li> </ul>	
20 ppm	毒性所見なし	

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 32 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、30 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量 (交配前)

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.7	2.1	7.2
		雌	0.8	2.6	8.3
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.9	2.7	9.1
		雌	0.9	2.9	9.7

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

親動物では、P 世代に検体投与による影響は認められなかったが、F<sub>1</sub> 世代の 100 ppm 投与群において、雌雄各 1 例が眼出血を伴って死亡した。

児動物では、100 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 児動物で驚愕反射及び自由落下反射の平均達成日に遅延が認められたが、100 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 児動物では低体重を伴っていることから、これらは軽度な発育遅延を反映した変化であり毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群で眼出血を伴う死亡、児動物では 100 ppm 投与群で出血に関連した剖検所見等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 30 ppm (P 雄: 2.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 2.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 2.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 2.9 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 53)

(出血性変化に関する補足試験は [14. (3) 及び (4)] 参照)

表 34 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし	・眼出血（死亡例）	・眼出血（死亡例） ・無黄体
	30 ppm 以下			毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm	・出血、挫傷及び蒼白等の出血に関連した 剖検所見とこれらに関連した眼異常		・全同腹児死亡増加 ・死亡率増加 ・低体重 ・出血、挫傷及び蒼白等の出血に関連した 剖検所見とこれらに関連した眼異常	
	30 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、3、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：MC）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、20 mg/kg 体重/日投与群の 4 例で妊娠 13～15 日に膈からの出血が認められ、検体投与による影響と考えられた。この所見は妊娠 16 日以降には消失し、帝王切開時の剖検でも子宮内に出血は認められなかった。その他、体重、摂餌量、子宮内所見のいずれにおいても異常は認められなかった。

胎児では、毒性所見は認められなかった。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で膈出血が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 20 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 54、55）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、2.5、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：MC）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、20 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が死亡し、2 例が切迫と殺された。切迫と殺動物では、生存時に膈からの出血徴候に加えて円背位、座込み姿勢、呼吸異常及び立毛が観察され、剖検において広範な内出血が認められた。同群では、生存例においても膈出血が認められた。

胎児の骨格検査において、腰肋の発生率が 20 mg/kg 体重/日投与群で高い傾向（62.3%）が示され、試験機関の背景データ（41.7～57.1%）をわずかに上回っていたが、対照群（37.1%）との間に統計学的有意差を示さず、また用量相関性もなかったことから、自然発生の範囲内と考えられた。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で膈出血及び死亡が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったため、無

毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 20 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 56)

### 1.3. 遺伝毒性試験

インダノファンの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL 細胞) を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 35 に示されており、すべて陰性であった。インダノファンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 57~60)

表 35 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0~55,000 µg/7 <sup>h</sup> イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>h</sup> レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	CHL 細胞	31.3~125 µg/mL (+S9、24 時間) 15.6~62.5 µg/mL (-S9、24 時間) 3.9~31.3 µg/mL (-S9、48 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	25、50、100 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL 及び CHL/TU) を用いた染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験及びラットの肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 36 に示されている。[4]、[7]及び[8]についての試験結果はすべて陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。

[2]及び[5]については、CHL 細胞を用いた染色体異常試験において陽性の結果が得られた。しかし、マウス骨髄細胞を用いた小核試験では[2]及び[5]ともに陰性、さらに[5]については、UDS 試験の結果も陰性であったことから、[2]及び[5]についても生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 61~70)



表 36 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 [2]	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	CHL/TU 細胞	31.3~250 µg/mL (-S9, 24 時間) 15.6~125 µg/mL (-S9, 48 時間) 37.5~300 µg/mL (-S9, 24 時間) 37.5~400 µg/mL (+S9, 24 時間)	陽性
	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	12.5, 25, 50 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
代謝物 [4]	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA94, TA98, TA100, TA2637 株)	50~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 [5]	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	CHL 細胞	12.5~100 µg/mL (-S9, 24 及び 48 時間) 25~125 µg/mL (-S9, 24 時間) 25~150 µg/mL (+S9, 24 時間)	陽性
	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	15.6, 31.3, 62.5 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
	UDS 試験 ( <i>in vivo</i> )	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	62.5, 250 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
代謝物 [7]	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~5,000 µg/7° V-ト (-S9) 39.1~2,500 µg/7° V-ト (+S9)	陰性
代謝物 [8]	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~2,500 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性

#### 1.4. その他の試験

##### (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

インダノファンの光学異性体間における吸収の差を比較する目的で、ラットにおける動物体内運命試験 [1. (1)] で得られた[ind-<sup>14</sup>C]インダノファン 50 mg/kg 体重投与群雌の投与後 48 時間の糞における[ind-<sup>14</sup>C]インダノファンの光学異性体比について検討した。

消化管吸収を受けずに直接糞中に排泄されたインダノファンは、被験物質として投与した[ind-<sup>14</sup>C]インダノファンと同様、光学異性体比 50 : 50 のラセミ体であった。

インダノファンの光学異性体間に吸収の差はないものと考えられた。(参照 71)

## (2) ラットにおける植物中主要代謝物[8]の確認試験

植物における主要代謝物である[8]の動物体内での有無を確認する目的で、ラットにおける動物体内運命試験 [1. (1)] で得られた、[ind-<sup>14</sup>C]インダノファン 50 mg/kg 体重投与群雌の投与後 48 時間の糞及び胆汁、投与 4 時間後の肝臓を液々分配、TLC 分取、精製及び HPLC-RLG を用いて検討された。

胆汁中に[8]が検出され、動物においても植物と同様な代謝物の生成が確認された。糞及び肝臓については、試料の残量が少なかったため[8]の確認に至らなかったが、胆汁中で存在が確認されたことから、生成部位である肝臓及び最終排泄経路である糞中にも検出される可能性が示唆された。(参照 72)

## (3) ラットにおける胎盤透過性、乳汁及び乳児移行性試験

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] で児動物にも出血性の変化が認められたことから、児動物への影響を確認する目的で、SD ラット (胎盤透過性試験：妊娠 19 日の雌 3 匹、乳汁及び乳児移行性試験：分娩 13 日後の母動物 8 匹) に、[ind-<sup>14</sup>C]インダノファンを 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、胎盤透過性 (投与 24 時間後まで測定)、乳汁及び乳児移行性試験 (投与 48 時間後まで測定) が実施された。

投与 1 時間後において、母動物では消化管内容物、肝臓等の他、種々の組織に放射能の分布が認められたが、胎児への分布はわずかであり、羊水への分布は認められなかった。投与 4 時間後では、胎児への移行はより明瞭となり、全身に母動物の筋組織と同程度の放射能分布が認められた。胎盤や胎膜にも分布が認められたが、羊水には認められなかった。投与 24 時間後では、母動物では放射能濃度が顕著に低下したが、胎児の濃度は低下せず、脳を除く全身に、母動物の血液と同程度の放射能が分布した。

母動物の血漿中濃度は投与 8 時間後に  $C_{max}$  (6.99  $\mu\text{g/mL}$ ) を示したのち減衰した。乳汁中濃度も同様の傾向で推移し、8 時間後に  $C_{max}$  (10.3  $\mu\text{g/mL}$ ) に達したのち減衰した。

乳児の主要組織における残留放射能濃度は表 37 に示されている。

乳児の組織内放射能濃度は、いずれの測定時点においても消化管 (内容物を含む) が最も高く、次いで肝臓、血液、腎臓で高かった。消化管の放射能濃度は投与 8 時間後、その他の組織では 24 時間後に  $C_{max}$  を示した。投与 24 時間後の組織内濃度は、肝臓、血漿、腎臓等で比較的高かったが、その濃度は母動物における最高血漿中濃度の 7~14% に相当する低い値であった。各組織ともその後の減衰は緩やかであり、48 時間後においても顕著な濃度低下は認められなかった。

乳児への分布率の合計は、最も高い値を示した 48 時間後においても、母動物への投与量の 0.2%程度にとどまった。

表 37 乳児の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与 8 時間後	消化管(3.40)、肝臓(0.80)、血漿(0.40)、腎臓(0.38)、全血(0.28)
投与 24 時間後	消化管(2.21)、肝臓(0.97)、血漿(0.77)、全血(0.54)、腎臓(0.51)
投与 48 時間後	消化管(2.11)、肝臓(0.88)、血漿(0.69)、全血(0.53)、腎臓(0.44)

※消化管は内容物を含む

投与後 8 時間の乳汁中における主要代謝物は、[2]、低極性の未同定代謝物である M-68 及び M-6 であった。一方、母動物の血漿中では[2]及び未同定の M-6 であった。投与後 8~48 時間の乳児血漿には未同定の M-6、M-39 及び M-51 が認められ、M-51 は母動物の血漿中、ラットにおける動物体内運命試験 [1. (1)] の糞、血漿及び肝臓中に、M-39 は同試験の尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中に検出されたものであった。

以上より、インダノファン又はその代謝物は血液-胎盤関門を透過し、胎児に移行した。また、分娩後の母動物に投与した場合には乳汁中に分泌され、乳汁を介して哺育中の乳児にも移行した。移行量はわずかであり、乳児中の代謝物の濃度が顕著に高まることはないことが示されたが、これらの移行成分等が繁殖試験における乳児の出血性変化に関連をしているものと推察された。(参照 73)

#### (4) ラットにおける繁殖補完試験 (血液凝固に対する影響)

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] における血液凝固への影響を確認する目的で、SD ラット (一群雌各 40 匹、交尾確認雌) を用いた混餌 (原体: 0、10、20 及び 100 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による追加試験が実施された。なお、母動物には妊娠期間及び哺育期間、その出生児 (児動物) には離乳時から生後 10 週まで投与された。

表 38 ラット繁殖補完試験の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	親動物 (妊娠期間)	雌	0.831	1.65	7.97
	児動物 (離乳後 7 週間)	雄	0.920	1.87	9.05
		雌	1.13	2.19	10.4

母動物では投与による影響は認められなかった。100 ppm 投与群の 1 例が分娩直後に死亡したが、出血を示唆する症状及び剖検所見は認められなかったので、検体投与との関連は不明であった。

児動物では、100 ppm 投与群において出生直後に頭部、腹部等に内出血、それに関連する挫傷及び蒼白が認められ、生後 4 日以降も少数例ながら眼異常（出血性変化）又は内出血による後肢の腫脹が認められた。また、同群では生後 4 日における雌の生存児数及び生存率低下が認められた。血液凝固時間の検査の結果、100 ppm 投与群では生後 1～2 週に PT 及び APTT の顕著な延長がみられた。児動物の成長にともない、これらの症状及び死亡は観察されなくなるとともに、血液凝固時間の延長は減衰した。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 ppm (7.97 mg/kg 体重/日)、児動物で 20 ppm (雄 1.87 mg/kg 体重/日、雌 2.19 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 74)

#### (5) ウサギを用いた血液凝固阻害試験及び治療試験

インダノファンの血液凝固阻害作用機序を明らかにし、治療薬の効果を検討する目的で、日本白色種ウサギを用いた強制経口投与による血液凝固阻害試験（原体：0、20、40、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：MC、5 日間連続）及びビタミン K による治療試験（原体：200 mg/kg 体重/日、5 日間連続）が実施された。なお、陽性対照としてワルファリンの 2 mg/kg 体重/日投与群（溶媒：MC）を設けた。

インダノファン投与群では、20～50 mg/kg 体重/日の 5 日間連続投与で PT 及び APTT が軽微に延長した。100 mg/kg 体重/日投与群では PT 及び APTT の顕著な延長がみられ、特に投与 2 及び 3 日には対照群に比べ有意となった。ワルファリン投与群では、投与 2 日目以降、PT 及び APTT が有意に延長した。

治療効果の検討試験では、インダノファン 200 mg/kg 体重/日投与により著しく延長した PT 及び APTT は、ビタミン K 処置により直ちに短縮化し、24 時間後には正常値まで回復した。

以上の結果より、インダノファンの血液凝固阻害作用は、ワルファリンと同様、ビタミン K 拮抗作用によることが示唆され、治療処置としてはビタミン K の投与が有効である可能性が示された。(参照 75)

#### (6) 代謝物[5]のラットにおける 28 日間亜急性毒性試験

本試験は、代謝物[5]がインダノファンの代謝物であるとともに、中間製造原料でもあることから、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に係わる安全性評価のために実施された。

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、ゴマ油に溶解させた[5]を 0、3、10、30 及び 50 mg/kg 体重/日の投与量で 28 日間にわたって 1 日 1 回強制経口投与した。さらに、0、30 及び 50 mg/kg 体重/日投与群については 28 日間の投与終了後 14 日間の休薬期間を設けた（回復動物）。

雌雄とも各投与群の体重等に検体投与による影響はみられなかったが、PT 及

びAPTTの延長が50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた。これらの変化は回復期間後には認められなかったことから、回復性は良好であると考えられた。

本試験における[5]の無毒性量は、雌雄とも30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 76)

#### (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

本試験は、インダノファンの単回経口投与における血液凝固阻害作用の有無を検討するとともに、同作用の原因物質を考察する目的で実施された。

SDラット(一群雄3~5匹)に、インダノファン、[2]又は[12]を単回強制経口投与(各検体の投与量は表39参照)し、経時的に採血してPT及びAPTTが測定された。また、肝臓を摘出し、肝臓中のインダノファン、[2]及び[12]の濃度が測定された。

表 39 各検体の投与量

検体*	PT 及び APTT 測定 (血液凝固阻害作用の検討)	肝臓中濃度の測定 (各群 1 匹)
インダノファン	0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日
代謝物[2]	0 及び 25 mg/kg 体重/日	25 mg/kg 体重/日
代謝物[12]	0、25 及び 100 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日

\*: いずれも 0.5%CMC-Na・0.5%Tween80 混合水溶液に懸濁

インダノファン及び[2]投与群では、PT 及び APTT の明らかな延長が認められた。

両投与群ともに、投与後、肝臓に高い濃度の[2]が確認されたが、インダノファン投与後の肝臓にはインダノファンはわずかしか検出されなかったことから、インダノファンの血液凝固阻害作用の原因は[2]であることが示唆された。また、[2]の25 mg/kg 体重/日投与群はインダノファン100 mg/kg 体重/日投与群に比較してより強い血液凝固阻害を示したが、肝臓中[2]あるいは総[2]量はインダノファン投与群の方が[2]投与群よりやや高かったことから、[2]以降の代謝物も血液凝固阻害作用を有することも推察された。

一方、[12]投与群の肝臓における[12]濃度は、インダノファン及び[2]投与群の[12]濃度より高い値を示したにもかかわらず、血液凝固阻害作用はみられなかった。したがって、インダノファンの経口投与による血液凝固阻害作用の発現において、[12]の関与は低いと考えられた。(参照 77)

#### (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)

主要代謝物[2]の毒性を検索するとともに、インダノファンの毒性と比較する目

的で、Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた[2]及びインダノファンの 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与量は、両検体とも 0、20、60 及び 200 ppm であったが、[2]の 60 及び 200 ppm 投与群の雌雄全例が強い毒性のため第 8 日までに死亡又は切迫と殺されたため、0、2 及び 6 ppm 投与群が追加された。インダノファンの 60 及び 200 ppm 投与群についても、比較のため試験 8 日に全動物がと殺され、検査が実施された。平均検体摂取量は表 40 に示されている。

表 40 [2]及びインダノファンの 28 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		[2]			インダノファン		
		2 ppm	6 ppm	20 ppm	20 ppm	60 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.153	0.455	1.54	1.56	5.36	17.3
	雌	0.154	0.475	1.59	1.62	5.42	18.5

※[2]の 60 及び 200 ppm 投与群は全例が死亡または切迫と殺されたためデータなし。

[2]及びインダノファン投与により認められた毒性所見は表 41 及び 42 に示されている。

[2]投与群で認められた毒性は、インダノファン投与群の毒性とほぼ同質と考えられたが、[2]投与ではインダノファン投与に比べて強く影響が現れた。

本試験において、[2]については 20 ppm 以上投与群の雌雄、インダノファンについては 200 ppm 投与群の雌雄で APTT 延長等が認められたので、本試験における無毒性量は、[2]では雌雄とも 6 ppm（雄：0.455 mg/kg 体重/日、雌：0.475 mg/kg 体重/日）、インダノファンでは 60 ppm（雄：5.36 mg/kg 体重/日、雌：5.42 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 78）

表 41 代謝物[2]投与により認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm 及び 60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺（全例）</li> <li>・皮下出血、鼻腔出血、耳のびらんと同部位からの出血、貧血様症状、自発運動低下及び歩行異常</li> <li>・PT 及び APTT の顕著な延長</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・全身諸臓器及び組織における出血並びに出血に関連した病変</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺（全例）</li> <li>・皮下出血、鼻腔出血、耳のびらんと同部位からの出血、貧血様症状、自発運動低下及び歩行異常</li> <li>・PT 及び APTT の顕著な延長</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・全身諸臓器及び組織における出血並びに出血に関連した病変</li> </ul>
20 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 延長</li> <li>・ALT、Cre、T.Chol 及び PL 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血様症状、RBC 及び Hb 減少、PLT 及び網状赤血球数増加（1例）</li> <li>・PT 及び APTT 延長、出血及び出血に関連した病変</li> <li>・Alb 及び K 低下</li> </ul>
6 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 42 インダノファン投与により認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血様症状、RBC、Hb、Ht 及び MCHC 低下、PLT、MCV、MCH 及び網状赤血球数増加（1例）</li> <li>・PT 及び APTT 延長</li> <li>・下顎リンパ節及び大腿骨等の出血性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PT 及び APTT 延長</li> </ul>
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「インダノファン」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したインダノファンを用いた動物体内運命試験において、ラットに単回投与後の全血中放射能濃度は投与 4~8 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達したのち、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的推移を示した。 $T_{1/2}$  は 52.0~64.2 時間であった。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。組織中の残留放射能濃度は、ほとんどの組織で  $T_{\text{max}}$  付近に最大となり、肝臓で最も高かったが、その後速やかに減衰し、体内への残留傾向は認められなかった。尿中に親化合物は認められず、主要代謝物は[2]及び[14]のグルクロン酸抱合体等であった。糞中には、親化合物及び主要代謝物[2]、[12]、[17]が認められた。胆汁中に親化合物は認められず、主要代謝物[2]が遊離体及びグルクロン酸抱合体[6]として認められた。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。主な排泄経路は糞中であった。反復経口投与においても同様であり、単回経口投与時との差はほとんど認められなかった。

マウスを用いた動物体内運命試験では、単回投与後の全血中放射能濃度は雌雄とも投与 0.5 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達した後、二相性の減衰を示した。 $T_{1/2}$  は 10.0~12.1 時間であった。組織中の残留放射能濃度は投与 1 時間後 ( $T_{\text{max}}$  付近) ~4 時間後に最大となり、肝臓及び腎臓で最も高かった。その後速やかに減衰し、体内への残留傾向は認められなかった。代謝物及び主要代謝経路は、ラットとほぼ同様であった。排泄はラットより速やかであったが、主要排泄経路はラットと同様に糞中であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したインダノファンを用いた水稻及び小麦における植物体内運命試験が実施された。水稻において、収穫期の玄米における残留放射能濃度はわずかであり、親化合物は検出されなかった。主要代謝物は[8]及び[2]であった。主要代謝経路は、エポキシ環の加水分解及びその後のメチル化であると考えられた。小麦においても、収穫期の玄米における残留放射能濃度は非常に低く、親化合物及び代謝物は検出されなかった。茎葉期にのみ、親化合物及び[4]が検出された。

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。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。また、魚介類におけるインダノファンの最大推定残留値は 0.033 ppm であった。

各種毒性試験結果から、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、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において特段問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をインダノファン(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 43 に示されている。



表 43 各試験における無毒性量及び最小毒性量

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 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0, 20, 60, 200 ppm 雄：0, 1.57, 4.83, 15.9 雌：0, 1.74, 5.23, 17.2	雄：1.57 雌：1.74	雄：4.83 雌：5.23	雌雄：APTT 延長
	90日間 亜急性 毒性試験②	0, 20, 60, 200 ppm 雄：0, 1.18, 3.64, 11.9 雌：0, 1.28, 3.91, 12.7	雄：3.64 雌：3.91	雄：11.9 雌：12.7	雌雄：APTT 延長等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 10, 60, 200 ppm 雄：0, 0.356, 2.13, 7.17 雌：0, 0.432, 2.60, 8.74	雄：0.356 雌：0.432	雄：2.13 雌：2.60	雌雄：出血に関連した病理所見 (腸管のタール様内容物等)  (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 10, 30, 100 ppm P雄：0, 0.7, 2.1, 7.2 P雌：0, 0.8, 2.6, 8.3 F <sub>1</sub> 雄：0, 0.9, 2.7, 9.1 F <sub>1</sub> 雌：0, 0.9, 2.9, 9.7	親動物及び 児動物 P雄：2.1 P雌：2.6 F <sub>1</sub> 雄：2.7 F <sub>1</sub> 雌：2.9	親動物及び 児動物 P雄：7.2 P雌：8.3 F <sub>1</sub> 雄：9.1 F <sub>1</sub> 雌：9.7	親動物 雌雄：眼出血を伴う死亡 児動物 雌雄：出血に関連した剖検 所見等  (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	0, 3, 10, 20	母動物：10 胎児：20	母動物：20 胎児：-	母動物：臍出血 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, 20, 100, 600, 3,000 ppm 雄：0, 2.28, 11.3, 68.1 雌：0, 2.55, 13.6, 76.7, 451	雄：11.3 雌：13.6	雄：68.1 雌：76.7	雌雄：肝細胞肥大等
	18カ月間 発がん性 試験	雄：0, 20, 100, 200 ppm 雌：0, 20, 200, 600 ppm 雄：0, 1.95, 14.4, 35.2 雌：0, 1.94, 19.2, 58.7	雄：1.95 雌：19.2	雄：14.4 雌：58.7	雌雄：全身性の出血傾向を伴う 死亡及び切迫と殺動物の 増加等  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 2.5, 5, 10, 20	母動物：10 胎児：20	母動物：20 胎児：-	母動物：臍出血及び死亡 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, 250, 750, 1,500 ppm 雄：0, 7.28, 22.1, 44.9 雌：0, 7.58, 24.3, 47.1	雄：7.28 雌：7.58	雄：22.1 雌：24.3	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 150, 500, 1,500 ppm 雄：0, 3.70, 12.3, 35.9 雌：0, 4.16, 13.5, 38.7	雄：3.70 雌：4.16	雄：12.3 雌：13.5	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等

1) 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

- : 無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.356 mg/kg 体重/日であったので、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ADIと設定した。

ADI	0.0035 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.356 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	名称	化学名
[2]	IP-diol	2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[3]	IP-diol (P4,5)	2-[2-(3-クロロ-4,5-ジヒドロ-4,5-ジヒドロキシフェニル)-2,3-エポキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[4]	IP-keto	2-(3-クロロフェナシル)-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[5]	IP-deoxy	2-[2-(3-クロロフェニル)-2-プロペニル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[6]	IP-diol-Gluc	2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオンのグルクロナイド
[7]	IP-diol-2Me (A)	2-[2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[8]	IP-diol-2Me (B)	[7]の回転異性体
[11]	IP-2OH-3Cl	2-[3-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[12]	IP-triol (P4)	2-[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[13]	IP-triol (ID)	2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-2-エチル- <sup>*</sup> -ヒドロキシインダン-1,3-ジオン
[14]	IP-triol	2-[2-(3-クロロフェニル)-1,2,3-トリヒドロキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[15]	IP-triol (E2)	2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-インダン-1,3-ジオン
[17]	IP-2OH-COOH	2-[2-(3-クロロフェニル)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[18]	IP-3OH	2-[2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[19]	IP-2CHO	2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ホルミルエチル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン
[20]	IP-2OH-DM	2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン

略称	名称	化学名
[23]	DE-IP	2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-エポキシプロピル]インデン-1-オン-3-オール
[24]	IP-keto-DE	2-(3-クロロフェナシル)インデン-1-オン-3-オール
[25]	IP-1CE-2CHO	2-[1-(2-クロロエチル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ホルミルエチル]インデン-1-オン-3-オール
[26]	HIP-1V-2CHO	2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ホルミル-1-ビニルエチル]インデン-1-オン-3-オール
[27]	DIP-1V-2CHO	2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ホルミル-1-ビニルエチレン]-2H-インデン-1,3-ジオール
[28]	NP	3-エチル-2-[1-(3-クロロフェニル)-1,2-エポキシエチル]-2,3-ジヒドロナフトキノン
[29]	NP-diol (P4,5)	3-エチル-2-[1-(3-クロロ-4,5-ジヒドロ-4,5-ジヒドロオキシフェニル)-1,2-エポキシエチル]-2,3-ジヒドロナフトキノン
[30]	IE-CH <sub>2</sub> OH	2-エチル-2-ヒドロキシメチルインダン-1,3-ジオン
[34]	CP-HMK	3-クロロフェナシルアルコール
[35]	CP-AcGly	N-[2-(3-クロロフェニル)アセチル]グリシン
[37]	IP-(ID-1-OH)-diol-3-SO <sub>3</sub> H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-3-ヒドロキシ-1-オキシインダン-2-イル)-2,3-ジヒドロキシプロパン-スルホン酸 または 2-(3-クロロ- <sup>*</sup> -ヒドロキシフェニル)-3-(2-エチル-3-ヒドロキシ-1-オキシインダン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸
[39]	IP-1-keto-3-OSO <sub>3</sub> H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-1,3-ジオキシインダン-2-イル)-3-オキソプロピルハイドゲン-サルフェート
[40]	IP-1-keto-2-OH-3-SO <sub>3</sub> H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-1,3-ジオキシインダン-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-スルホン酸
[41]	IP-2-OH-COO 塩	2-[2-(3-クロロフェニル)-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル]-2-エチルインダン-1,3-ジオンの塩
[46]	IDF-SG	—
[47]	IDF-SCys	—
	M-6	未同定代謝物

略称	名称	化学名
	M-39	未同定代謝物
	M-51	未同定代謝物
	M-68	未同定代謝物

—：参照資料に記載がなく不明

<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) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC-RLG	高速液体クロマトグラフィーラジオリミノグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成試験

<参照>

- 1 農薬抄録インダノファン（除草剤）：日本農薬株式会社、平成 19 年 8 月 24 日改訂、一部公表予定
- 2 MK-243 の生体内運命に関する試験 -ラットにおける吸収、分布、排泄-（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 3 MK-243 の生体内運命に関する試験 -ラットにおける代謝-（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 4 MK-243 の生体内運命に関する試験 -連続投与ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄-（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 5 MK-243 の生体内運命に関する試験 -マウスにおける単回投与時の吸収、分布、代謝および排泄-（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 6 MK-243 の生体内運命に関する試験 -マウスにおける吸収、分布、代謝および排泄-（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 7 MK-243 の生体内運命に関する試験：ラット肝臓 S-9 in vitro 系における代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1995 年、未公表
- 8 MK-243 の生体内運命に関する試験 -ラット肝臓 S-9 in vitro 試験系における代謝（追加試験）-（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 9 MK-243 のイネにおける代謝試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 10 MK-243 の土壌中における分解試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 11 MK-243-好気土壌代謝 -日本土壌-（GLP 対応）：（株）日曹分析センター、1997 年、未公表
- 12 MK-243-好気土壌代謝 -米国土壌-（GLP 対応）：（株）日曹分析センター、1997 年、未公表
- 13 MK-243 の土壌吸着試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 14 MK-243 の土壌吸脱着試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 15 インダノファン（MK-243）の加水分解運命試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2005 年、未公表
- 16 MK-243 の pH の関数としての加水分解試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1995 年、未公表
- 17 MK-243 の水中での光分解性試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1995 年、未公表
- 18 MK-243 の水中光分解物の解析（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 19 MK-243 の水中光分解試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 20 MK-243 土壌残留試験成績報告書（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996

年、未公表

- 21 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、玄米、茨城・大阪、1995年）：（財）日本食品分析センター、1996年、未公表
- 22 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、稲わら、茨城・大阪、1995年）：（財）日本食品分析センター、1996年、未公表
- 23 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、玄米、茨城・大阪、1995年）：日本エコテック（株）、1996年、未公表
- 24 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、稲わら、茨城・大阪、1995年）：日本エコテック（株）、1996年、未公表
- 25 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、玄米、茨城・大阪、1995年）（分析対象：IP-diol）：（財）日本食品分析センター、1996年、未公表
- 26 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、稲わら、茨城・大阪、1995年）（分析対象：IP-diol）：（財）日本食品分析センター、1996年、未公表
- 27 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、玄米、茨城・大阪、1995年）（分析対象：IP-diol）：日本エコテック（株）、1996年、未公表
- 28 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、稲わら、茨城・大阪、1995年）（分析対象：IP-diol）：日本エコテック（株）、1996年、未公表
- 29 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、玄米、茨城・大阪、1995年）（分析対象：IP-diol-2Me(B)）：（財）日本食品分析センター、1997年、未公表
- 30 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、稲わら、茨城・大阪、1995年）（分析対象：IP-diol-2Me(B)）：（財）日本食品分析センター、1997年、未公表
- 31 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、玄米、茨城・大阪、1995年）（分析対象：IP-diol-2Me(B)）：日本エコテック（株）、1996年、未公表
- 32 農薬残留分析結果報告（1.5%粒剤、稲わら、茨城・大阪、1995年）（分析対象：IP-diol-2Me(B)）：日本エコテック（株）、1996年、未公表
- 33 MK-243 原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験（GLP 対応）：㈱三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 34 MK-243 原体のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Life Science Research Center (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995年、未公表
- 35 MK-243 原体のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd. (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995年、未公表
- 36 MK-243 原体のラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd. (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995年、未公表
- 37 MK-243 原体のラットを用いた全身吸入暴露による急性毒性試験（GLP 対応）：㈱三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 38 IP-diol のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、未公表
- 39 IP-diol-2Me(B)のラットを用いた経口投与による急性毒性試験（GLP 対応）：㈱三菱化



- 40 IP-keto のラットにおける単回経口投与毒性試験：三菱化学(株)安全性研究所、1995年、未公表
- 41 IP-diol-2Me(A)のラットを用いた経口投与による急性毒性試験 (GLP 対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、1998年
- 42 MK-243 原体のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Research Centre Ltd. (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995年、未公表
- 43 MK-243 原体のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Research Centre Ltd. (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995年、未公表
- 44 MK-243 原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) (GLP 対応)：Huntingdon Research Centre Ltd. (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995年、未公表
- 45 MK-243 原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximisation 法) (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996年、未公表
- 46 CD 系ラットを用いた MK-243 原体の 13 週間混餌投与毒性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 47 MK-243 原体のラットを用いた混餌法による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、1995年、未公表
- 48 MK-243 原体のマウスを用いた混餌法による 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、1995年、未公表
- 49 MK-243 原体のイヌにおける 13 週間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(株)残留農薬研究所、1995年、未公表
- 50 MK-243 原体のイヌにおける 12 ヶ月間経口慢性毒性試験 (GLP 対応)：(株)残留農薬研究所、1997年、未公表
- 51 MK-243 原体のラットを用いた混餌法による慢性毒性・発癌性併合試験 (GLP 対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 52 MK-243 原体のマウスを用いた混餌法による 18 ヶ月発癌性試験 (GLP 対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 53 MK-243 原体のラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、1997年、未公表
- 54 MK-243 原体のラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 55 MK-243 原体のラットを用いた催奇形性試験 (試験番号：5L333) の追加胎仔検査 (GLP 対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 56 MK-243 原体のウサギを用いた強制経口投与による催奇形性試験 (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、1997年
- 57 MK-243 原体の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応)：Huntingdon Research Centre Ltd. (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995年、未公表

- 58 MK-243 原体の復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995 年、未公表
- 59 MK-243 原体の CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (現 Huntingdon Life Sciences Ltd.)、1995 年、未公表
- 60 MK-243 原体:マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 61 IP-diol の復帰変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996 年、未公表
- 62 IP-diol の *in vitro* 哺乳動物細胞遺伝学的試験 (GLP 対応) : (株)三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 63 IP-diol のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : (株)三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 64 IP-keto の細菌を用いる復帰突然変異試験 : 三菱化学(株)安全性研究所、1996 年、未公表
- 65 CPED (IP-deoxy)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (社)日本油料検定協会、1997 年、未公表
- 66 CPED (IP-deoxy)の哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : (財)畜産生物科学安全性研究所、1997、未公表
- 67 IP-deoxy のマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : (株)三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 68 IP-deoxy のラットを用いる *in vivo/in vitro* 肝・不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : (株)三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 69 IP-diol-2Me(A)の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (株)三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 70 IP-diol-2Me(B)の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (株)三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 71 MK-243 の生体内運命に関する試験-ラットでの代謝試験における未変化体 MK-243 光学異性体の分離分析 : (株)三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 72 MK-243 の生体内運命に関する試験-動物代謝試験における植物主要代謝物 IP-diol-2Me(B)の生成確認 : (株)三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 73 MK-243 の生体内運命に関する試験-ラットにおける胎盤透過性および乳汁移行性 (GLP 対応) : (株)三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 74 MK-243 原体のラットにおける繁殖試験の補完試験 : 三菱化学(株)安全性研究所、1997 年、未公表
- 75 ウサギの血液凝固時間に対する MK-243 原体の作用試験 : 連続投与による影響 : (株)三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 76 CPED (IP-deoxy)のラットを用いる 28 日間反復投与毒性試験(化審法 GLP) : (財)畜産生物科学安全研究所、1998 年、未公表
- 77 インダノファン、IP-diol および IP-triol(P4)のラットを用いた単回強制経口投与による血

- 液凝固阻害作用の検討：三菱化学㈱安全性研究所、1999年、未公表
- 78 IP-diol およびインダノファン（MK-243）のラットを用いた混餌法による4週間反復投与比較毒性試験（GLP対応）：㈱三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 79 インダノファンの残留農薬安全性評価委員会コメント回答資料：日本農薬株式会社、未公表
- 80 食品健康影響評価について（平成19年9月13日付け厚生労働省発食安第0913008号）
- 81 インダノファンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 82 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 83 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 84 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 85 食品健康影響評価の結果の通知について（平成20年1月10日付け府食第28号）
- 86 食品健康影響評価について（平成22年1月4日付、厚生労働省発食安0104第2号）
- 87 農薬抄録インダノファン（除草剤）：日本農薬株式会社、平成21年9月15日改訂、一部公表予定
- 88 インダノファンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：日本農薬株式会社、2009年、未公表
- 89 インダノファンの *in vitro* 代謝：日本農薬（株）総合研究所、2009年、未公表
- 90 [14C-クロロフェニル]インダノファン(MK-243)のコムギにおける代謝試験（GLP対応）：PTRL West, Inc. 2004年、未公表
- 91 インダノファンの作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、2007年、未公表