

2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオンの毒性試験の取扱いについて

【経緯】

1. 2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオンは、
毒物として、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン及びこれを含有する製剤。
ただし、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン0.005%以下を含有するものを除く。...毒物及び劇物指定令（昭和40年政令第2号。以下「指定令」という。）第1条第13号の2、
劇物として、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン0.005%以下を含有する製剤...指定令第2条第47号の2
で既に指定されている。
2. 企業から、配合濃度下限値設定の変更による指定除外の申請が、試験データをもってなされ、劇物の2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン0.005%以下を含有する製剤は、劇物相当ではないとしたい意向である。
3. 平成18年度第1回毒物劇物調査会（開催日：平成18年8月1日）にて審議され、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオンが、0.1%より多く配合されている製剤は毒物、0.005%より多く0.1%以下の製剤は劇物、0.005%以下の製剤（殺そ剤）は劇物から除外することが適当と判断された。
4. また、平成18年度第1回毒物劇物部会（開催日：平成19年3月19日）にて審議され、当該毒物は、殺そ剤において、血液抗凝固作用による致死的な作用がある。0.005%製剤を3日間から、5日間連続して投与するとネズミは必ず死にますという効能を謳っている。しかし、急性経口毒性試験では1回5,000 mg/kg 投与すなわち、体重200 gのラットに投与すると1 g相当を食べても全く毒性徴候も死亡例も見られないという結果を得ている。当該部会では、当該調査会の方に差戻し、再度、検討することとなり、当該調査会で、検討する内容は、1回5,000 mg/kg 投与で本当に毒性徴候は見られなかったのかの確認及び実際、当該製剤をラットがどのくらい食べていたのかのチェックすることである。他の試験データとしては、血液抗凝固作用に関するものが必要ではないのかとの意見があった。

当該殺そ剤の作用機序

- ① クマリン誘導体の抗凝固性殺そ剤であり、ワルファリンと同じく血液凝固カスケードにおけるビタミンK依存性凝固因子の減少により、血液凝固能力の低下が殺そ効果となっている。
- ② 血液凝固能が低下する量の毒餌を継続的に摂取させることにより、毛細血管抵力の減少が生じ、血管障害による内出血で中毒死するとされている。
- ③ このため、1回の大量投与で血液凝固能が一時的に低下したとしても、その後、凝固能が回復してしまえば、内出血効果が生じなくなるものである。

当該部会の結論は、当該調査会の結論を踏襲することとし、事務局の最終的な判断を情報提供することとなった。

5. 当該部会終了後、部会長、調査会長他事務局を含め、今後の対応を検討したところ、以下の判定基準で評価することし、申請のあった企業に当該内容を提示し、追加の試験データを要求した（平成 19 年 9 月 26 日）。

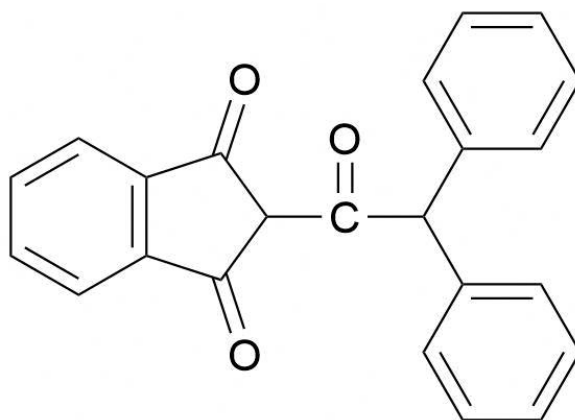
2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオンの毒性（血液抗凝固作用）に対する安全性は、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン 0.005% 製剤にて、5 日間の反復投与（殺そ効果試験の結果から影響が現れる日数）における無毒性量（NOAEL）を求める。

NOAEL が 3,000 mg/kg（単回投与急性経口毒性試験における劇物からの製剤除外の値（LD₅₀）と一致）／日であること。）

【結論】

申請のあった企業は、当該試験データの提示の指示を受け、試験の実施を検討したところ、当該試験を実施するには至らず、試験データの提出が毒物劇物の判定基準に基づいた従来の方法により実施しない限りは困難であるとのことであり、試験データの提示はなかった。

2-ジフェニルアセチル-1,3-インダンジオン及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物及び劇物の指定見直しについて



$C_{23}H_{16}O_3$

CAS No. : 82-66-6

名称 (英 語 名) 2-Diphenylacetyl-1,3-indandione
(日本語名) 2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン

経緯

上記 2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン及びこれを含有する製剤。ただし、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン 0.005%以下を含有するものを除く。は、現在、毒物及び劇物指定令（昭和 40 年政令第 2 号。以下「指定令」という。）第 1 条第 13 号の 2 に毒物として、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン 0.005%以下を含有する製剤は、指定令第 2 条第 1 項第 47 号の 2 に劇物として指定しているが、今般、事業者より、新たに製剤の毒性データが提出され、毒物及び劇物の指定の見直しを、検討するものである。

用途

殺そ剤

物理的・化学的性質

別添 1 を参照

毒性

別添 2 を参照

事務局案

2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン及びこれを含有する製剤（ただし、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン0.1%以下を含有するものを除く。）は、「毒物」に指定し、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン0.1%以下含有する製剤（ただし、2-ジフェニルアセチル-1, 3-インダンジオン0.005%以下を含有したものを除く。）は、「劇物」に指定することが適当である。

【別添 1】

物理的・化学的性質（原体）

項目	
名称	(英 語 名) 2-Diphenylacetyl-1,3-indandione (日本語名) 2-ジフェニルアセチル-1,3-インダンジオン
CAS 番号	82-66-6
化学式	C ₂₃ H ₁₆ O ₃
分子量	340.37
物理化学的性状	
外観	淡黄色結晶性粉末
沸点	—
融点	145～147℃
密度	1.281 g/cm ³ (25℃)
相対蒸気密度	—
蒸気圧	2.1×10 ⁻⁴ Pa (25℃)
溶解性	水：1.18×10 ⁻³ g/kg (20±0.5℃)、 オクタノール / 水 分配係数 (log P)：5.99、 クロロホルム：204 g/kg、アセトン：29 g/kg、エタノール：2.1 g/kg、 ヘプタン：1.8 g/kg
引火性及び発火性	—
安定性・反応性	対酸、アルカリには安定。 対熱、光には融点以下では安定。
換算係数	—
国連(UN)番号	2588 (PESTICIDE, SOLID, TOXIC, N.O.S.), 3027 (COUMARIN DERIVATIVE PESTICIDE, SOLID, TOXIC)
国連危険物輸送分類	Class 6.1 (毒物)、Packing group (容器等級) I/II/III
EC / Index 番号	201-434-5 / 606-038-00-X
EU GHS 分類	Acute Tox. 2 (H300：Fatal if swallowed), STOT RE 1.
その他	HS コード：3808.99000

【別添 2】

毒性（原体、0.5%製剤、0.1%製剤、0.005%製剤）

試験の種類	供試動物等	試験結果	備考
急性経口毒性 (原体)	ラット	LD ₅₀ : ♂ 1.93 mg/kg ♀ 2.70 mg/kg ♂ 43.3 mg/kg ♀ 22.7 mg/kg	—
	マウス	LD ₅₀ : ♂ 30.0 mg/kg ♀ 28.3 mg/kg	—
〃 (0.5%)	ラット	LD ₅₀ : ♀ 500 mg/kg	OECD TG 423 GLP 準拠
〃 (0.005%)	ラット	LD ₅₀ : ♂, ♀ >5,000 mg/kg	59 農蚕第 4200 号 GLP 準拠
	マウス	LD ₅₀ : ♂, ♀ >5,000 mg/kg	59 農蚕第 4200 号 GLP 準拠
5 日間反復経口 毒性 (0.005%)	ラット	無毒性量 (NOAEL) : ♂, ♀ 3,000 mg/kg/day 未満* ¹	GLP 準拠
急性経皮毒性 (0.1%)	マウス	死亡率 (%) : ♂ 6,700 mg/kg のみ 10%	—
〃 (0.005%)	ラット	LD ₅₀ : ♂, ♀ >2,000 mg/kg	59 農蚕第 4200 号 GLP 準拠
急性吸入毒性	—	毒性データなし* ²	—
皮膚腐食性 (0.005%)	ウサギ	皮膚腐食性 : ♀ なし	59 農蚕第 4200 号 GLP 準拠
眼刺激性 (0.1%)	ウサギ	眼刺激性 : ♂ あり	OECD TG 405

* 1 : 当該被験物質 0.005%製剤の毒性影響として、3,000 mg/kg 以上の群の雌雄において、プロトロビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、雄で精巣上体の暗赤色部及び精巣上体周囲脂肪組織の暗赤色化、3,000 mg/kg 群の雌で卵巣の卵巣嚢内出血が認められたことから、当該試験条件下における当該被験物質 0.005%製剤の無毒性量 (NOAEL) は、3,000 mg/kg/day 未満と推定した。

* 2 : 当該原体を 0.005%含有する粒状の製剤は、1 粒の重量が 0.1 g の粒状物 5 g をレーヨンを混合して製造し和紙袋に充填したものである（以下「小袋製品」という）。当該小袋製品を 10 袋取り 1 袋ずつ重量を精密に量り、振とう機に 1 袋ずつ固定し、10 分間振とうし、更に 1 袋ずつ重量を精密に量ったところ、散失率は平均で-0.01%であった。ゆえに、当該小袋製品において、内容物の損失（飛散）はなく、したがって、当該製剤は、飛散防止加工がなされているものとして、急性吸入毒性試験を実施しなかった。