

農薬評価書  
インダノファン

2008年1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.....	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. 開発の経緯.....	5
II. 安全性に係る試験の概要.....	6
1. 動物体内運命試験.....	6
(1) ラットにおける動物体内運命試験(単回投与).....	6
① 薬物動態.....	6
② 排泄.....	6
③ 胆汁排泄.....	7
④ 体内分布.....	7
⑤ 代謝物同定・定量.....	8
(2) ラットにおける動物体内運命試験(反復投与).....	9
(3) マウスにおける動物体内運命試験(単回投与).....	10
① 薬物動態.....	10
② 排泄.....	10
③ 体内分布.....	11
④ 代謝物同定・定量.....	11
(4) マウスにおける動物体内運命試験(反復投与前処置).....	11
(5) ラット肝 S-9 <i>in vitro</i> 系における代謝試験①.....	12
(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).....	13
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 稲(水耕液処理及び葉面塗布).....	13
(2) 稲(ポット栽培).....	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	15
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	15
(3) 土壌吸着試験.....	16
4. 水中運命試験.....	16

(1)加水分解試験	16
(2)水中光分解試験(精製水及び河川水)	16
(3)水中光分解試験(精製水及び田面水)	17
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1)作物残留試験	17
(2)魚介類における最大推定残留値	18
7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)①	21
(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)②[4週間の回復試験]	22
(3)90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(4)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	24
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	25
(3)18ヶ月間発がん性試験(マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	27
(1)2世代繁殖試験(ラット)	27
(2)発生毒性試験(ラット)	28
(3)発生毒性試験(ウサギ)	28
13. 遺伝毒性試験	28
14. その他の試験	30
(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	30
(2)ラットにおける植物中主要代謝物[8]の確認試験	30
(3)ラットにおける胎盤透過性及び乳汁・乳児移行性試験	30
(4)ラットにおける繁殖補完試験(血液凝固に対する影響)	32
(5)ウサギを用いた血液凝固阻害試験及び治療試験	32
(6)代謝物[5]のラットにおける28日間亜急性毒性試験	33
(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	33
(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)	34
Ⅲ. 食品健康影響評価	36
・別紙1:代謝物/分解物略称	40
・別紙2:検査値等略称	42
・参照	43

<審議の経緯>

- 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）、同接受（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）（参照82）  
2007年 10月 3日 第16回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照83）  
2007年 11月 9日 第31回農薬専門調査会幹事会（参照84）  
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）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

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	

## 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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びマウス)、植物体内運命 (水稲)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、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)oxiranyl]methyl]-2-ethyl-1H-indene-1,3(2H)-dione

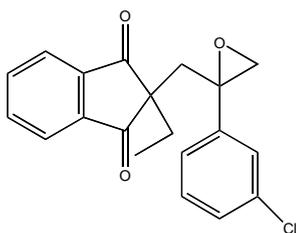
### 4. 分子式

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub>

### 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日に水稻を対象に初めて登録され、海外では、韓国で移植水稻に対する除草剤として2005年に登録されている。

今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

なお、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。

## 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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[ind- $^{14}\text{C}$ ]インダノファン）及びクロロフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[chl- $^{14}\text{C}$ ]インダノファン）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) ラットにおける動物体内運命試験（単回投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [ind- $^{14}\text{C}$ ]インダノファンまたは [chl- $^{14}\text{C}$ ]インダノファンを低用量または高用量（5 または 50 mg/kg 体重）で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

##### ① 薬物動態

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、最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）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。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 52.0~64.2 時間であった。最高濃度（ $C_{\max}$ ）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- $^{14}\text{C}$ ]インダノファン				[chl- $^{14}\text{C}$ ]インダノファン			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
投与量	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

##### ② 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群でも、投与後 168 時間で総投与放射能（TAR）の 93.8~98.8% が糞尿中に排泄された。このうち尿中には 15.1~36.3% TAR、糞中には 61.4~83.3% TAR が排泄され、呼気中への排泄は 0.1~0.2% TAR と僅かであった。

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った。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った。（参照 2）

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体		[ind- <sup>14</sup> C]インダノファン				[chl- <sup>14</sup> C]インダノファン			
投与量		低用量		高用量		低用量		高用量	
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

### ③ 胆汁排泄

胆管カニューレを施したラットから採取された、投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 3 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。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)

表 3 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体		[ind- <sup>14</sup> C]インダノファン				[chl- <sup>14</sup> C]インダノファン	
投与量		低用量		高用量		低用量	
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

### ④ 体内分布

主要組織における残留放射能濃度は表 4 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 付近で血漿より高い濃度を示したのは肝のみであった。投与 168 時間後では肝、腎、膵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 4 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近*	投与 168 時間後
[ind- <sup>14</sup> C] インダノ ファン	低用量	雄	血漿(4.44)、肝(4.06)	肝(0.331)、血漿(0.210)
		雌	肝(4.96)、血漿(4.34)	肝(0.665)、腎(0.344)、膵(0.341)、下垂体(0.3)、血漿(0.235)
	高用量	雄	肝(45.6)、血漿(43.5)	肝(2.00)、全血(1.61)、血漿(1.59)

		雌	肝(33.7)、血漿(25.6)	肝(2.18)、血漿(1.59)
[chl- <sup>14</sup> C] インダノ ファン	低用量	雄	血漿(5.62)、肝(5.26)	肝(0.406)、血漿(0.227)
		雌	肝(5.30)、血漿(4.32)	肝(0.631)、下垂体(0.4)、腎(0.362)、脾(0.244)、 甲状腺(0.2)、血漿(0.180)

※投与 4 時間後

### ⑤ 代謝物同定・定量

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁における代謝物は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の尿中には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%TAR 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 5 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- <sup>14</sup> C] インダノ ファン	低用量	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)
	高用量	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- <sup>14</sup> C] インダノ ファン	低用量	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)
	高用量	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。

## (2) ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[ind-<sup>14</sup>C]インダノファンを低用量（5 mg/kg 体重）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。

全血中放射能濃度は、雌雄とも最終投与 8 時間後に C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub> は雄で 88.8 時間、雌で 92.4 時間であった。

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。

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。

表 6 主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与条件	性別	T <sub>max</sub> 付近*	投与 168 時間後
[ind- <sup>14</sup> C] インダノファン 低用量 14 日間連続投与	雄	血漿(7.93)、肝(7.76)、全血(5.45)、 腎(3.80)	肝(1.53)、全血(1.21)、血漿(0.91)、 腎(0.85)
	雌	肝(8.10)、血漿(7.73)、全血(5.34)、 腎(4.31)	肝(1.90)、全血(1.20)、腎(1.06)、血 漿(0.93)

※最終投与 4 時間後

放射能濃度は、各組織とも最終投与 1 時間後あるいは T<sub>max</sub> 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、 $T_{max}$  付近では肝のみ、168 時間後では肝及び腎であった。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。

最終投与後 48 時間まで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 時間後の肝では[2]、[12]及び[13]が同定され、他の代謝物は全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)

### (3) マウスにおける動物体内運命試験(単回投与)

ICR マウス(一群雌雄 4 匹)に[ind- $^{14}$ C]インダノファンを低用量(5 mg/kg 体重)で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 薬物動態

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 排泄

投与後 24 時間及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 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、このうち尿中には 21.1~28.3%TAR、糞中には 71.5~77.6%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、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 7 投与後 24 時間及び 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量			
	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

### ③ 体内分布

主要組織における残留放射能濃度は表 8 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）あるいは投与 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及び腎、投与 168 時間後では肝、腎、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 8 主要組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	性別	$T_{max}$ 付近*	投与 168 時間後
[ind- <sup>14</sup> C] インダノファン 低用量	雄	肝(4.20)、腎(1.46)、血漿(0.49)	肝(0.12)、全血(0.04)、肺(0.03)、腎(0.02)、 皮膚(0.02)、血漿(0.02)
	雌	肝(4.72)、腎(1.36)、血漿(0.95)	肝(0.16)、全血(0.07)、腎(0.04)、血漿(0.04)

※投与 1 時間後

### ④ 代謝物同定・定量

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]等を含む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に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。肝からは、主要代謝物[2]が 0.35~0.45  $\mu\text{g/g}$  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) マウスにおける動物体内運命試験（反復投与前処置）

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-<sup>14</sup>C]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。

全血中放射能濃度は、雌雄とも[ind-<sup>14</sup>C]インダノファン投与 0.5 時間後に C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub> は雄で 8.5 時間、雌で 9.9 時間であった。

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。

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。

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 <sub>max</sub> 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- <sup>14</sup> C]インダノファン 80 mg/kg 体重	雄	肝(76.9)、腎(26.9)、血漿(13.1)	肝(1.7)、全血(0.7)、脾(0.5)、腎(0.4)、 肺(0.4)、皮膚(0.3)、血漿(0.3 未満)
	雌	肝(66.1)、腎(22.8)、血漿(15.8)	肝(2.0)、全血(0.6)、腎(0.4)、脂肪 (0.4)、皮膚(0.4)、肺(0.3)、心(0.3)、 脾(0.3)、血漿(0.3)

※投与 1 時間後

放射能濃度は、雌の骨を除く全ての組織で[ind-<sup>14</sup>C]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<sub>max</sub> 付近で血漿より高い濃度を示したのは肝及び腎、投与 168 時間後では肝、腎、肺、脾、脂肪及び皮膚であったが、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。

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

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 S-9 (4mL) に非標識インダノファンを 0.4 mg 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。

その結果、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)

(5) ①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 S-9 (4mL) に[ind-<sup>14</sup>C]インダノファンを 0.2 mg または [chl-<sup>14</sup>C]インダノファンを 0.2 mg 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-<sup>14</sup>C]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* 代謝系での主要代謝経路は、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 $\omega$ 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)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲 (水耕液処理及び葉面塗布)

[chl-<sup>14</sup>C]インダノファン 0.4  $\mu$ g/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) あるいは根及び茎部を浸漬 (根及び茎浸漬) する水耕液処理、ならびに[chl-<sup>14</sup>C]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の分布は表 10 に示されている。

水耕液処理における放射能の吸収・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。処理 7 日後に吸収された放射能は植物体全体では 30.4~30.6% TAR (100% TRR、TRR: 総残留放射能) であり、葉で 6.2% TAR (20.3~20.9% TRR)、茎で 6.8~10.6% TAR (22.9~34.6% TRR)、根で 13.8~17.4% TAR (45.1~57.2% TRR) であった。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の分布 (%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) 稲 (ポット栽培)

移植 14 日後の水稻 (品種: アキニシキ) を植えた 1/5000 アールポットの湛水深を約 3.5 cm に調節後、[chl-<sup>14</sup>C]インダノファンまたは[ind-<sup>14</sup>C]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の分布は表 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、処理 63 日後以降の各部位への吸収・移行量は、根で 2.0~4.4%TAR、茎で 1.6~1.9%TAR、葉で 4.7~7.1%TAR、玄米で 0.1%TAR であった。収穫期の植物体中全体には 9.1~11.2%TAR (100%TRR) が存在し、葉で 58.0~63.3%TRR、根で 20.3~22.5%TRR、茎で 14.2~17.2%TRR、玄米で 0.8~0.9%TRR であった。

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]の生成及び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- <sup>14</sup> C]インダノファン				[ind- <sup>14</sup> 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. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[chl-<sup>14</sup>C]インダノファンまたは[ind-<sup>14</sup>C]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・軽埴土（神奈川）及び火山灰・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。

神奈川土壤における主要分解物は[2]であり、30 日後に最高値 (17.8~18.7% TAR、0.027~0.028 mg/kg) を示した後に減少し、92 日後に 5.8~6.9% TAR (0.009~0.010 mg/kg) となった。また、[17]が 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、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、30 日後に最高値 (15.3~16.2% TAR、0.023~0.024 mg/kg) を示した後に減少し、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-<sup>14</sup>C]インダノファンでは 60 日後に最高値 (6.2~8.6% TAR、0.009~0.013 mg/kg) を占めた。なお、両土壤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。滅菌土壤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壤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]の生成及び[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り、また、一部は結合型残留物となると考えられた。（参照 10）

#### (2) 好氣的土壤中運命試験

[chl-<sup>14</sup>C]インダノファンまたは[ind-<sup>14</sup>C]インダノファンを、火山灰・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（茨城土壤）または 5.0 mg/kg（米国土壤）となるように混和し、好氣的条件下で 180 日間（茨城土壤）または 270 日（米国土壤）、20℃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、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、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り、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(大阪土壌、茨城土壌、北海道上川土壌及び北海道十勝土壌)及び4種類の畑地土壌(石川土壌、高知土壌、北海道十勝土壌及び青森土壌)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 であり、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-<sup>14</sup>C]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、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見られ、pH 7及びpH 9における推定半減期はそれぞれ101日及び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、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、pH 7及びpH 9における推定半減期はそれぞれ13.1日、180日及び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/m<sup>2</sup>、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時間及び35.1時間(東京春の太陽光下換算では15.4日及び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、ならびにインダン環 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 ([26]、[25]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-<sup>14</sup>C]インダノファン、[ind-<sup>14</sup>C]インダノファンまた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°C、夜: 20°C) 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 14 日後に 69.8~73.4% TAR に減少した。主要分解物として[2]が 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。他に[19]が 14 日後に 8.8~11.4% TAR、[2]への中間体と推定される[11]が 14 日後に 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・軽埴土 (茨城)、洪積・埴壤土 (大阪) 及び洪積・砂壤土 (福岡) を用いて、インダノファン及び分解物 ([2]及び[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 12 に示されている。推定半減期は、インダノファンとしては 1~17 日、インダノファンと分解物との合計では 1~350 日であった。(参照 20)

表 12 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験		濃度 <sup>※</sup>	土壌	インダノファン	インダノファン+分解物
容器内試験	水田状態	0.15 mg/kg	火山灰・軽埴土	7 日	11 日
			洪積・埴壤土	3 日	5 日
	畑地状態	3 mg/kg	火山灰・軽埴土	7 日	185 日
			洪積・砂壤土	5 日	350 日
圃場試験	水田状態	150 g ai/ha	火山灰・軽埴土	3 日	5 日
			洪積・埴壤土	1 日	1 日
	畑地状態	3,000 g ai/ha	火山灰・軽埴土	17 日	45 日
			洪積・砂壤土	1 日	1 日

※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 13 に示されている。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 13 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	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

注) ・使用方法は全て、粒剤を用いた水面施用とした。

・全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）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、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 14 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稻に使用され、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 14 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。

・玄米のデータは全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 年~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（µg/人/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 15 に示されている。(参照 33)

表 15 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)*	無作用量 (mg/kg 体重)	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、不穏、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

\* : 1%MC (メチルセルロース) 水溶液に懸濁。

— : 作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

インダノファンのSDラットを用いた急性経口、急性経皮及び急性吸入毒性試験、ICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表16に示されている。急性経口LD<sub>50</sub>はラットの雄で631 mg/kg体重、雌で460 mg/kg体重、マウスの雄で509 mg/kg体重、雌で508 mg/kg体重、急性経皮LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で2,000 mg/kg体重超、急性吸入LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で1.57 mg/L超であった。(参照34~37)

表16 急性毒性試験結果概要(原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (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、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 <sub>50</sub> (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SDラットにおける急性経口毒性試験が実施された。

結果は表17に示されている。ラットにおける急性経口LD<sub>50</sub>は、[2]では雄で72 mg/kg体重、雌で51 mg/kg体重、[4]では雄で300 mg/kg体重超、[7]では雄で160 mg/kg体重、雌で212 mg/kg体重、[8]では雄で126 mg/kg体重、雌で78 mg/kg体重であった。(参照38~41)

表17 急性毒性試験結果概要(代謝物)

検体	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (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、軟便または液状便、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	経口	SDラット	>300		症状及び死亡例なし

[4]		雄 5 匹			
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、一部で眼球の膨大または眼球内の出血
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 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 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 19 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 延長が認められたことから、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 19 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 20 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。

表 20 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 21 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ことから、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 21 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 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 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 23 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 投与群では死亡が見られなか

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 投与群の雌雄で肝比重量増加及び肝細胞肥大等が認められたことから、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 23 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>貧血及び腹腔からの出血*</li> <li>PT 及び APTT 延長 (死亡例ではより顕著)</li> <li>副腎絶対・比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>心嚢、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>リンパ節濾胞及び胸腺の萎縮*</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または脂肪化*</li> <li>腎尿細管壊死*</li> <li>副腎皮髄質境界部の単細胞壊死*</li> <li>造血亢進 (骨髄、脾及び肝)</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・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 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 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 25 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

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

られなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、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 25 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・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 26 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 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 27 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ことから、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 27 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 28 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 28 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 29 に示されている。

死亡・切迫と殺動物において、皮下、筋肉内あるい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 投与群の雌でも 1 例に見られた。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）が認められたことから、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 29 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・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、筋肉内あるい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、筋肉内あるい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ヶ月間発がん性試験（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 30 参照）投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 30 18ヶ月間発がん性試験（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	/
	雌	1.94	/	19.2	58.7

各投与群で認められた毒性所見は表 31 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あるいは腫瘍発生の早期化は見られなかったが、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見られた個体に、肺あるいは肝の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、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ことから、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 31 18ヶ月間発がん性試験（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・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>心及び精巣の出血</li> <li>脾の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・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 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 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 33 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及び低体重等が認められたことから、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)

表 33 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	毒性所見なし	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	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	