

(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)

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

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
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
白井健二
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)oxiranyl]methyl]-2-ethyl-1H
-indene-1,3(2H)-dione

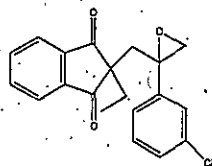
4. 分子式

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。

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			
投与量		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	
投与量		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] インダノフェ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 ($\mu\text{g/g}$)

投与量	性別	T_{max} 付近*	投与 168 時間後
[ind- ¹⁴ C] インダノフェン 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 μM 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) 水稻（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 日後の水稻（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 を水稻（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) 水稻（ポット栽培）

移植 14 日後の水稻（品種：アキニシキ）を植えた 1/5,000 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)