府 食 第 2 8 号
平成 20 年 1 月 10 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913008 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたインダノファンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

インダノファンの一日摂取許容量を 0.0035 mg/kg 体重/日と設定する。

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

〇審議の経緯 3
〇食品安全委員会委員名簿 3
〇食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
〇要約 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 *in vitro* 系における代謝試験① 12
(6)ラット肝 S-9 *in vitro* 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)好気的湛水土壌中運命試験 15
(2)好気的土壌中運命試験 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	根岸友惠
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-1*H*-インデン-1,3(2*H*)-ジオン

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

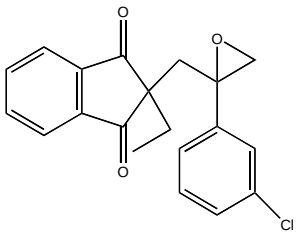
４．分子式

$C_{20}H_{17}ClO_3$

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。

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}C で標識したもの（[ind-^{14}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}C で標識したもの（[chl-^{14}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}C]インダノファンまたは[chl-^{14}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 μg/g、高用量群では 18.9~25.3 μg/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			
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
T_{max}（時間）	4	8	4	4	4	4	4	4
C_{max}（μg/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-^{14}C]インダノファン				[chl-^{14}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-^{14}C]インダノファン				[chl-^{14}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_{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_{max} 付近※	投与 168 時間後
[ind-^{14}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-^{14}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)、膵(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-^{14}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-^{14}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-^{14}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_{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。

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_{max} 付近※	投与 168 時間後
[ind-^{14}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_{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			
性別	雄		雌	
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（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 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 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）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-^{14}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-^{14}C]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。

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_{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(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-^{14}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_{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、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-^{14}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-^{14}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℃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-^{14}C]インダノファンを 0.2 mg または[chl-^{14}C]インダノファンを 0.2 mg 及び 2 mg 加え、37℃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-^{14}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）

２．植物体内運命試験

（１）稲（水耕液処理及び葉面塗布）

[chl-^{14}C]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）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-^{14}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、植物体中の放射能量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 日後の水稲（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-^{14}C]インダノファンまたは[ind-^{14}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能量は経時的に増加し、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。

水稲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-^{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．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験

[chl-^{14}C]インダノファンまたは[ind-^{14}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・壌土（茨城）に乾土あたり 0.15 mg/kg となるように混和し、好気的湛水条件下で 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壌中運命試験が実施された。

インダノファンの分解は土壌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。

神奈川土壌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、茨城土壌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壌ともに[5]であり、[chl-^{14}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気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）好気的土壌中運命試験

[chl-^{14}C]インダノファンまたは[ind-^{14}C]インダノファンを、火山灰・壌土（茨城）及び砂壌土（米国ミズーリー州）に乾土あたり 3.0 mg/kg（茨城土壌）または 5.0 mg/kg（米国土壌）となるように混和し、好気的条件下で 180 日間（茨城土壌）または 270 日（米国土壌）、20℃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 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気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 Koc 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-^{14}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℃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/㎡、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-^{14}C]インダノファン、[ind-^{14}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℃、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 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・埴壌土（大阪）及び洪積・砂壌土（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※	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・埴壌土	3 日	5 日
	畑地状態	3 mg/kg	火山灰・軽埴土	7 日	185 日
			洪積・砂壌土	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・埴壌土	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・砂壌土	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

水稲を用いて、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稲に使用され、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_{50} 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_{50} はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC_{50} 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_{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、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 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_{50} 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_{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	・ APTT 延長 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 尿沈渣中の赤血球及び白血球の出現	・ PT 及び APTT の延長 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 前眼房内の出血（1 例）
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	451

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		・ 死亡及び切迫と殺（14 例）* ・ 貧血及び膣からの出血* ・ PT 及び APTT 延長（死亡例ではより顕著） ・ 副腎絶対・比重量[1]増加 ・ 心嚢、肺、卵巣、脳、胸腔及び腹腔等の多臓器の出血* ・ 心外膜炎、心筋変性及び線維化* ・ リンパ節濾胞及び胸腺の萎縮* ・ 膵腺房細胞のチモーゲン顆粒減少* ・ 胃のびらん及び粘膜下水腫* ・ 小葉中心性肝細胞壊死または脂肪化* ・ 腎尿細管壊死* ・ 副腎皮髄質境界部の単細胞壊死* ・ 造血亢進（骨髄、脾及び肝） ・ 肺内動脈周囲炎 ・ 副腎束状帯の肥厚
600 ppm 以上	・ PT 及び APTT 延長 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大	・ Alb 減少 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 肝細胞肥大
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

[1] 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	・PT 及び APTT 延長 ・ALP 増加 ・Alb 減少	・ PT 及び APTT 延長 ・ 副腎皮質（球状帯）の脂肪化
750 ppm 以上	・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・ ALP 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１１．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	・ PT 延長 ・ ALP 増加 ・ 肝比重量増加	・ PT 及び APTT 延長 ・ ALP 増加
500 ppm 以上	・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 小葉中心性肝細胞肥大
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	・ 眼球突出及び前眼房部拡張 ・ PT 及び APTT 延長 ・ 脾絶対・比重量低下	・ 眼球突出及び前眼房部拡張 ・ PT 及び APTT 延長 ・ 体重増加抑制、摂餌量低下 ・ ALT 増加 ・ 皮下、筋肉内あるいは胸腔内への大量出血
60 ppm 以上	・ 腸管のタール様内容物 ・ 皮下、筋肉内あるいは胸腔内への大量出血	・ 腸管のタール様内容物
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	雄	1.95	14.4	35.2	
(mg/kg 体重/日)	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		・ 死亡率増加 ・ 全身性の出血傾向を伴う死亡及び切迫と殺動物の増加 ・ APTT 延長 ・ 脾絶対・比重量低下 ・ 消化管の異常内容物（暗褐色～黒色調） ・ 腺胃びらん
200 ppm	・ 死亡率増加 ・ 消化管の異常内容物（暗褐色～黒色調） ・ 腺胃びらん、胃腺拡張 ・ 心及び精巣の出血 ・ 脾の赤芽球系細胞造血亢進 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び壊死	200 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm 以上	・ 全身性の出血傾向を伴う死亡及び切迫と殺動物の増加 ・ PT 及び APTT の延長 ・ 脾絶対・比重量低下	
20 ppm	毒性所見なし	

１２．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_1 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_1 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_2 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_2 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_1 雄：2.7 mg/kg 体重/日、F_1 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_1		親：F_1、児：F_2	
		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	

（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 日に膣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。

胎児については、自然発生的にみられる種々の内臓及び骨格異常が散見されたのみで、これらの発生率には対照群との間に統計学的有意差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/日投与群で膣出血が認められ、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ことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 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、生存時に膣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、生存例においても膣出血が認められた。

胎児では、胎児体重、妊娠子宮重量、性比のいずれにおいても、検体投与による影響は認められなかった。骨格検査においては、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%）を僅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。その他、各群に種々の外表、内臓及び骨格異常が観察されたが、いずれも対照群との間に統計学的有意差はなく、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、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で膣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ことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 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）

１３．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 34 に示されており、全て陰性であった。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 34　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* （H17、M45 株）	0~55,000 μg/disc（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *Escherichia coli* （WP2*uvr*A 株）	313~5,000 μg/ plate（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞株(CHL)	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
in vivo	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 （一群雄 5 匹）	0、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/IU）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不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施された。

結果は表 35 に示されている。[4]、[7]及び[8]についての試験結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。

[2]及び[5]については、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)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 35　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	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E.coli*（WP2*uvrA*株）	39.1~5,000 μg/plate（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞株 (CHL/IU)	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 (*in vivo*)	ICR マウス骨髄細胞 （一群雄 6 匹）	0、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	*S. typhimurium* （TA94、TA98、TA100、TA2637 株）	50~5,000 μg/plate（+/-S9）	陰性
代謝物	復帰突然変異	*S. typhimurium*	313~5,000 μg/plate（+/-S9）	陰性

[5]	試験	（TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）		
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞株(CHL)	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 (*in vivo*)	ICR マウス骨髄細胞 （一群雄 6 匹）	0、15.6、31.3、62.5 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
	不定期 DNA 合成（UDS）試験 (*in vivo*)	Fischer ラット肝細胞 （一群雄 3 匹）	0、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	*S. typhimurium* （TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	39.1~5,000 μg/plate（-S9） 39.1~2,500 μg/plate（+S9）	陰性
代謝物 [8]	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	39.1~2,500 μg/plate（+/-S9）	陰性

１４．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-^{14}C]インダノファン高用量（50 mg/kg 体重）投与群雌の投与後 48 時間の糞における[ind-^{14}C]インダノファンの光学異性体比について検討した。

その結果、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-^{14}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-^{14}C]インダノファン高用量（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 時間後の肝を液々分配、TLC 分取・精製及び HPLC-RLG を用いて検討された。

その結果、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及び乳汁・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・乳児移行性試験：分娩13日後の母動物8匹）に、[ind-^{14}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）及び乳汁・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 μg/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 μg/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 36 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、血液、腎で高かった。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、血漿、腎等が比較的高かったが、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 36　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(0.80)、血漿(0.40)、腎(0.38)、全血(0.28)
投与 24 時間後	消化管(2.21)、肝(0.97)、血漿(0.77)、全血(0.54)、腎(0.51)
投与 48 時間後	消化管(2.11)、肝(0.88)、血漿(0.69)、全血(0.53)、腎(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、ラット単回投与試験**[1.(1)]**の糞、血漿及び肝臓中に、M-39 はラット単回投与試験の尿、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、インダノファンあるい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 37 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 37　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及び腹部等に内出血、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）また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 の顕著な延長が見られた。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 日及び 3 日目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

代謝物[5]は、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）。

その結果、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]または[12]を単回強制経口投与（各検体の投与量は表 38 参照）し、経時的に採血して PT 及び APTT を測定した。また、肝臓を摘出し、肝臓中のインダノファン、[2]及び[12]の濃度を測定した。

表 38　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。

肝臓中の薬物濃度については、両投与群ともに、投与後、肝に高い濃度の[2]が確認されたが、インダノファン投与後の肝に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]投与群の肝臓中[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見られなかった。従って、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 日までに死亡また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 8 日目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 39 に示されている。

表 39　[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 40 及び 41 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ことから、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 40　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	・死亡または切迫と殺（全例） ・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 ・PT 及び APTT の顕著な延長 ・RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、網状赤血球数増加 ・全身諸臓器・組織における出血及び出血に関連した病変	・死亡または切迫と殺（全例） ・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 ・PT 及び APTT の顕著な延長 ・RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、網状赤血球数増加 ・全身諸臓器・組織における出血及び出血に関連した病変
20 ppm	・APTT 延長 ・ALT、Cre、T.Chol 及び PL 増加	・貧血様症状、RBC 及び Hb 減少、PLT 及び網状赤血球数増加（1 例） ・PT 及び APTT 延長、出血及び出血に関連した病変 ・Alb 及び K 低下
6 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 41　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	・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） ・PT 及び APTT 延長 ・下顎リンパ節及び大腿骨等の出血性変化	・PT 及び APTT 延長
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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の全血中放射能濃度は投与 4~8 時間後に C_{max} に達したのち、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。主な排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間の糞中に 61.4~83.3%TAR が排泄された。組織中の残留放射能濃度はほとんどの組織で T_{max} 付近に最大となり、肝で最も高かったが、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。尿中からは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。糞中からは、親化合物及び主要代謝物[2]、[12]、[17]が認められた。胆汁中から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。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_{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。ラットよりも排泄は速やかであったが、主要排泄経路はラットと同様に糞中であった。組織中の残留放射能濃度は投与 1 時間後（T_{max} 付近）~4 時間後に最大となり、肝及び腎で最も高かった。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。

水稲を用いた植物体内運命試験において、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。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。

好気的土壌中運命試験が湛水及び畑条件下で実施されており、推定半減期はそれぞれ 9~13 日及び 44~47 日であり、主要分解物はともに[2]及び[4]であった。主要分解経路は、エポキシ環の加水分解とその後の酸化であると考えられた。

土壌吸着試験では、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 Koc は 307~1290 であった。

加水分解試験において、pH 4、pH 7 及び pH 9 における推定半減期はそれぞれ 10.9 日、101 日及び 147 日であり、インダノファンは特に酸性中ので分解が顕著であった。主要分解物は[2]であった。水中光分解試験における推定半減期は 35.1~46.2 時間（東京春の太陽光下換算では 11.7~15.4 日）であった。

火山灰・軽埴土（茨城）、洪積・埴壌土（大阪）及び洪積・砂壌土（福岡）を用いて、インダノファン及び分解物（[2]及び[4]等）を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。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。

水稲を用いて、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。

インダノファンの急性経口 LD_{50} 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_{50} はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC_{50} はラットの雌雄で 1.57 mg/L 超であった。代謝物[2]、[4]、[7]及び[8]のラットにおける急性経口 LD_{50} 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。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、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。モルモットを用いた皮膚感作性試験では、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。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 1.57 mg/kg 体重/日、マウスで 11.3 mg/kg 体重/日、イヌで 7.28 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、イヌで 3.70 mg/kg 体重/日であった。

ラットの慢性毒性/発がん性併合試験、マウスの発がん性試験で得られた無毒性量は、それぞれ 0.356 mg/kg 体重/日、1.95 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物で 2.1 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラット及びウサギの母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 20 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、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。結果は全て陰性であり、インダノファンに遺伝毒性はないものと考えられた。

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/IU）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不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施された。[4]、[7]及び[8]についての試験結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。[2]及び[5]については、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)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。

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。

各種試験結果から、食品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 42 に示されている。

表 42　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[1)]
ラット	90 日間 亜急性毒性試験①	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	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	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	親動物及び児動物 P 雄：2.1 P 雌：2.6 F_1 雄：2.7 F_1 雌：2.9	親動物及び児動物 P 雄：7.2 P 雌：8.3 F_1 雄：9.1 F_1 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及び低体重等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	母動物：10 胎　児：20	母動物：20 胎　児：－	母動物：膣出血 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	雄：11.3 雌：13.6	雄：68.1 雌：76.7	雌雄：肝比重量増加及び肝細胞肥大等
	18 ヶ月間 発がん性試験	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	母動物：10 胎　児：20	母動物：20 胎　児：－	母動物：膣出血及び死亡 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	雄：7.28 雌：7.58	雄：22.1 雌：24.3	雌雄：肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大等
	1 年間 慢性毒性試験	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。
－：無毒性量また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。

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-*-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
[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

略称	名称	化学名
[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_2OH	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_3H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-3-ヒドロキシ-1-オキソインダン-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-*-ヒドロキシフェニル)-3-(2-エチル-3-ヒドロキシ-1-オキソインダン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸
[39]	IP-1-keto-3 -OSO_3H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-1,3-ジオキソインダン-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_3H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-1,3-ジオキソインダン-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

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
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
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
Bil	ビリルビン
C_{max}	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ーラジオルミノグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	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
$T_{1/2}$	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_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

＜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）：㈱三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表

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㈱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）：㈱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）：㈱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）：㈱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）：㈶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）：㈶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）：㈱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）：㈱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）：㈱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）：㈱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）: ㈱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) : ㈱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㈱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）: ㈱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）: ㈱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）: ㈱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）: ㈱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：㈱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：㈱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㈱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：㈱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：食品安全委員会第 207 回会合資料 1-1
（URL；http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-1.pdf）
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 「インダノファン」及び「エスプロカルブ」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 207 回会合資料 1-2
（URL；http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-2.pdf）
83 第 16 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
（URL；http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai16/index.html）
84 第 31 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL；http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai31/index.html）
85 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
86 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
87 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