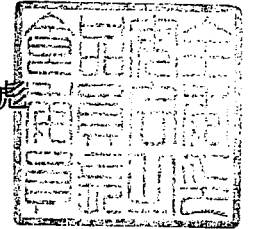


府 食 第 28 号
平成 20 年 1 月 10 日

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

○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	代田真理子	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)oxiranylmethyl]-2-ethyl-1H
-indene-1,3(2H)-dione

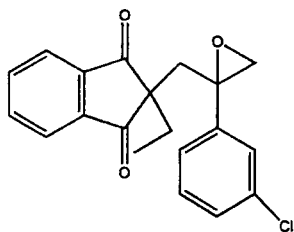
4. 分子式

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。

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¹⁴Cで標識したもの（[ind-¹⁴C]インダノファン）及びクロロフェニル環の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（[chl-¹⁴C]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-¹⁴C]インダノファンまたは[chl-¹⁴C]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			
	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 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]	低用量	雄	血漿(5.62)、肝(5.26)	肝(0.406)、血漿(0.227)
インダノファン		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)、

[chl- ¹⁴ C] インダノ ファン	低用量	雄	尿	—	その他(8.1) [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-¹⁴C]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			
	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- ^{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-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。

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。

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-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-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-¹⁴C] インダノファンを 0.2 mg または [chl-¹⁴C] 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-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-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-¹⁴C] 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-¹⁴C]インダノファンまたは[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- 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) 好氣的湛水土壌中運命試験

[chl-¹⁴C]インダノファンまたは[lind-¹⁴C]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-¹⁴C]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氣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) 好氣的土壌中運命試験

[chl-¹⁴C]インダノファンまたは[lind-¹⁴C]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（茨城土壌）または 5.0 mg/kg（米国土壌）となるように混和し、好氣的条件下で 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-¹⁴C]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/m²、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