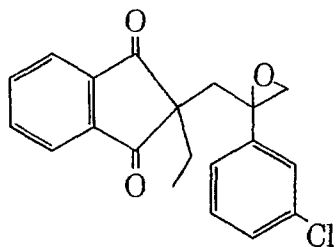


## インダノファン

1. 品目名：インダノファン (indanofan)

2. 用途：除草剤

3. 構造式及び物性



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub>

分子量：340.8

水溶解度：17.1 mg/L (25℃)

分配係数：logP<sub>ow</sub> = 3.59 (25℃)

蒸気圧：2.86 × 10<sup>-6</sup> mmHg (25℃)

(メーカー提出資料より)

1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

Fischer ラットを用いた経口 (5 mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃

度の $T_{max}$ は約4時間、 $C_{max}$ は4.32～5.62  $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ は50～60時間と考えられる。 $T_{max}$ 時の組織内濃度は肝において高く、4.96～6.07  $\mu\text{g eq./g}$ である。投与168時間後の組織内濃度は肝、腎でそれぞれ、0.331～0.665、0.197～0.362  $\mu\text{g eq./g}$ であり、他の組織内濃度は血漿中濃度以下である。投与48時間以内の胆汁排泄は投与量の56～76%である。投与168時間以内に尿中に15～29%、糞中に64～83%排泄される。尿中の主要代謝物は、エポキシ環加水分解物のフェニル基の水酸化物の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体である。糞中の主要代謝物は、未変化体及びエポキシ環加水分解物であるフェニル基の水酸化物又は $\alpha$ -位水酸化物を経た化合物の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体である。

主要な代謝反応は、エポキシ環の加水分解、フェニル基の水酸化及び $\alpha$ -位の水酸化並びにグルクロン酸抱合体化及び硫酸抱合体化である。

## (2) 植物

イネを用いた代謝試験において、湛水処理112日後の穀粒には処理量の0.1%が移行する。主要な代謝物は、エポキシ環加水分解物及びそのプロピル基2-位水酸基の $o$ -メチル化物である。

主要な代謝反応は、エステル加水分解及びプロピル基2-位水酸基の $o$ -メチル化、フェニル基4-位の水酸化、プロピル基の水酸基の酸化又は還元である。

## (3) その他

上記を含め、別添1（省略）に示した試験成績が提出されている。

## 5. 安全性

### (1) 単回投与試験

急性経口 $LD_{50}$ は、マウスで508～509  $\text{mg/kg}$ 、ラットで460～631  $\text{mg/kg}$ と考えられる。

### (2) 反復投与／発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌（雄20, 200→100, 600→200 ppm, 雌20, 200, 600 ppm）投与による78週間の発がん性試験において200, 600 ppm投与群で全身性出血を伴う瀕死期屠殺・死亡例が増加し、試験途中から雄については、それぞれ100, 200 ppmへの用量の変更を行っている。これらの群では、PT及びAPTTの延長が認められる。また、雄の200 ppm投与群では腺胃びらん、胃腺の拡張、小葉中心性肝細胞肥大及び壊死、100 ppm以上投与群で脾における髓外造血の増加が認められる。雌では600 ppm投与群で死亡・衰弱例が増加し、APTTの延長、腺胃のびらんが認められる。発がん性は認められない。本試験の無毒性量は20 ppm (1.95  $\text{mg/kg/day}$ ) と考えられる。

Fischer ラットを用いた混餌 (10, 60, 200 ppm) 投与による 2 年間の反復投与/発がん性併合試験において 200 ppm 投与群の雌雄で APTT の延長, 雄で PT の延長, 雌で GPT, LAP の高値が認められる。104 週計画屠殺動物では, 雄の 60 ppm 投与群に 1 例, 雌の 200 ppm 投与群に 4 例の皮下, 筋肉内, 胸腔内への大量出血が見られ, これらの動物には腸管にタール様の内容物が認められる。また, 雌の 60 ppm 投与群の 1 例にも腸管にタール様の内容物が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 10 ppm (0.356 mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (150, 500, 1,500 ppm) 投与による 52 週間の反復投与において, 1,500 ppm 投与群の雌雄で PT の延長, 雌に APTT の延長及び ALP の高値が, 雄で肝重量増加, 500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められる。本試験における無毒性量は 150 ppm (3.70 mg/kg/day) と考えられる。

### (3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (10, 30, 100 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において, 親動物では, F<sub>1</sub> の 100 ppm 投与群の雌雄でそれぞれ 1 例の眼異常が認められ, これらの動物は死亡し, 剖検の結果, 出血性の変化が認められる。児動物に関しては, 100 ppm 投与群の F<sub>2</sub> では全児死亡が 7 腹見られ, また, 全児死亡が見られなかった腹でも生存率の低下及び低体重が認められる。本試験における無毒性量は 30 ppm (2.1 mg/kg/day) と考えられる。

### (4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (3, 10, 20 mg/kg) 投与による催奇形性試験において, 母動物では 20 mg/kg 投与群に妊娠 13~15 日に 4 例の膣出血が見られ, 16 日以後消失している。胎児動物では本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は母動物で 10 mg/kg/day, 胎児動物で 20 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (2.5, 5, 10, 20 mg/kg) 投与による催奇形性試験において, 母動物では 20 mg/kg 投与群において投与期間中の死亡が 1 例, 瀕死期屠殺 2 例が認められる。瀕死期屠殺の例では生存時の投与期間の後期から膣からの出血, 円背位, 座り込み姿勢, 呼吸異常, 立毛, 剖検の結果広範な内出血が認められる。胎児動物では本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は母動物で 10 mg/kg/day, 胎児動物では 20 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

### (5) 遺伝毒性試験

Rec-assay, 細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター培養細

胞（CHL）を用いた染色体異常試験が行われている。結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1（省略）に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	0.356 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	10 ppm (0.356 mg/kg)/混餌
試験期間	2年間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.0035 mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。

各農産物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比率は17.9%以下である。

(別添2)

農産物名	基準値案 ppm	登録有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm
			登録保留基準値 ppm	国際基準 ppm	外国基準値 ppm	
米（玄米をいう）	0.1	○	0.1		0.1 韓国	