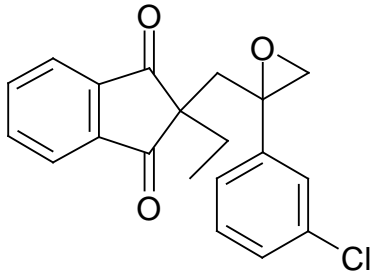
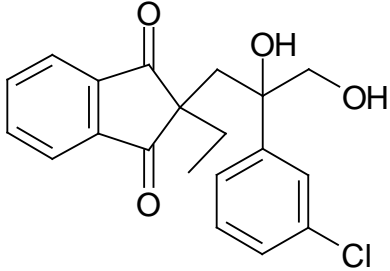


インダノファン

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格

| 有効成分 | | | |
|----------------|---|---|-------------|
| 一般名 | 化学名 | 構造式 | 含有濃度 |
| インダノファン | (<i>RS</i>)-2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-エポキシプロピル]-2-エチルインダノン-1,3-ジオン |  | 960 g/kg 以上 |
| 考慮すべき毒性を有する不純物 | | | |
| 一般名又は略称 | 化学名 | 構造式 | 含有濃度 |
| IP-ジオール | 2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-2-エチルインダノン-1,3-ジオン |  | 10 g/kg 未満 |

農薬原体中のインダノファンの分析法

インダノファンの農薬原体をアセトニトリルで溶解し、C18 カラムを用いて高速液体クロマトグラフ (HPLC) により水/アセトニトリルで分離し、紫外吸収 (UV) 検出器 (測定波長: 254 nm) によりインダノファンを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

農薬原体中の IP-ジオールの分析法

インダノファンの農薬原体をアセトニトリルで溶解し、C18 カラムを用いて HPLC により水及びアセトニトリルの濃度勾配で分離し、UV 検出器 (測定波長: 254 nm) により IP-ジオールを検出及び定量する。定量には絶対検量線法を用いる。

II. インダノファンの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

日本農薬株式会社

2. 有効成分の基本情報

2.1 登録名

インダノファン

(*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

2.2 一般名

Indanofan (ISO)

2.3 化学名

IUPAC 名 :

(*RS*)-2-[2-(3-chlorophenyl)-2,3-epoxypropyl]-2-ethylindan-1,3-dione

CAS 名 :

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

(CAS No.133220-30-1)

2.4 コード番号

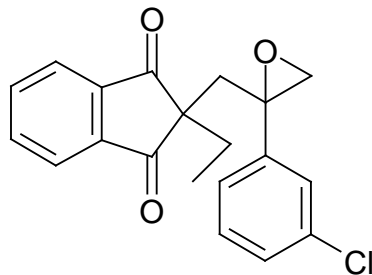
MK-243

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式

$C_{20}H_{17}ClO_3$

構造式



分子量

340.80

3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

| 試験項目 | 純度 (%) | 試験方法 | 試験結果 | 資料 | | |
|-------------------------------------|--------|-------------------------------|---|-------------------|-----|-------------------|
| 融点 | 99.1 | OECD 102 毛細管法 | 60.0-61.1 °C | 3-1 | | |
| 沸点 | 99.0 | OECD 103 DSC法 | 測定不能 (200°Cで分解) | 3-2 | | |
| 蒸気圧 | 99.1 | OECD 104 気体流動法 | 2.8×10^{-6} Pa (25 °C) | 3-3 | | |
| 熱安定性 | 99.0 | OECD 113 DSC法 | 200 °Cで分解 | 3-2 | | |
| 溶解度 | 水 | 98.1 | OECD 105 フラスコ法 | 17.1 mg/L (25 °C) | 3-4 | |
| | 有機溶媒 | n-ヘキサン | 98.1 | OECD 105 フラスコ法 | | 10.8 g/L (25 °C) |
| | | トルエン | | | | 500 g/L以上 (25 °C) |
| | | ジクロロメタン | | | | 500 g/L以上 (25 °C) |
| | | メタノール | | | | 120 g/L (25 °C) |
| | | アセトン | | | | 500 g/L以上 (25 °C) |
| | | 酢酸エチル | | | | 500 g/L以上 (25 °C) |
| 解離定数 (pKa) | 99.5 | OECD 112 分光光度法及び 電気伝導度法 | 解離せず | 3-5 | | |
| オクタノール/水分配係数 (log P _{ow}) | 99.1 | OECD 107 フラスコ振とう法 | 3.59 (25 °C) | 3-6 | | |
| 加水分解性 | 99.1 | OECD 111 | 半減期 13.1 日 (pH 4、25 °C) 半減期 180 日 (pH 7、25 °C) 半減期 160 日 (pH 9、25 °C) | 3-7 | | |
| 水中光分解性 | 98.1 | 2薬検第955号 | 半減期46.2 時間 (精製水、室温、830 W/m ² 、300~830 nm) | 3-8 | | |
| 紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル | 99.9 | OECD 101 | 最大吸収波長：224.3 nm モル吸光係数： 4.4×10^4 吸光度：1.0328 | 3-9 | | |

4. 農薬原体の組成分析

インダノフェンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、インダノファン、IP-ジオール及び1 g/kg以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は991～1015 g/kgであった。

5. 有効成分の毒性

インダノフェンの¹⁴C標識体及び非標識体を用いた動物代謝試験、インダノフェンの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験、生体機能への影響試験及びメカニズム等その他の試験の結果概要を示す。

表 5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

| 実験動物の代謝（資料 5-1～5-9） |
|--|
| <p>(1) ラット</p> <p>単回経口投与ラットにおいては、168 時間後までに、50 mg/kg 体重投与群（高用量）では、総投与放射性物質（TAR）の 61～79 % が糞中に、20～36 % TAR が尿中に排泄された。5 mg/kg 体重投与（低用量）では、66～83 % TAR が糞中に、15～29 % TAR が尿中に排泄された。</p> <p>低用量 14 日間反復経口投与ラットにおいては、168 時間後までに、70～80 % TAR が糞中に、15～28 % TAR が尿中に排泄された。</p> <p>高用量単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおいては、48 時間後までに、2.8～3.2 % TAR が糞中に、5.1～6.0 % TAR が尿中に、53～59 % TAR が胆汁中に排泄された。尿及び胆汁の放射性物質の合計から、インダノファンを経口投与した場合の吸収率は、59～64 % と推定された。</p> <p>低用量単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおいては、48 時間後までに、0.7～11 % TAR が糞中に、4.4～9.3 % TAR が尿中に、43～76 % TAR が胆汁中に排泄された。尿及び胆汁の放射性物質の合計から、インダノファンを経口投与した場合の吸収率は、51～81 % と推定された。</p> <p>単回経口投与ラットにおける臓器及び組織中の放射性物質濃度は、Tmax（投与 4 時間後）では、肝臓（高用量：34～46 mg/kg、低用量：4.1～5.3 mg/kg）で高く、投与 168 時間後では、肝臓（高用量：2.0～2.2 mg/kg、低用量：0.33～0.67 mg/kg）、腎臓（0.34～0.36 mg/kg）、膵臓（0.24～0.34 mg/kg）及び下垂体（0.2～0.3 mg/kg）で比較的高かった。</p> <p>反復経口投与ラットにおける臓器及び組織中の放射性物質濃度は、単回経口投与と比較して、各組織における濃度が著しく高まることはないことが示された。</p> <p>単回経口投与ラットにおいては、糞中のインダノファンは、高用量で 10～21 % TAR、低用量群で 1.4～3.3 % TAR であり、主要な代謝物は代謝物 [2]（高用量：2.5～17 % TAR、低用量：4.5～15 % TAR）、代謝物 [12]（高用量：4.29～9.9 % TAR、低用量：3.4～7.4 % TAR）及び代謝物 [17]（高用量：雄 2.2～3.0 % TAR、低用量：2.4～5.1 % TAR）であった。尿中にインダノファンは検出されず、主要な代謝物は代謝物 [2] 及び代謝物 [14] のグルクロン酸抱合体並びに代謝物 [37] 等を含む混合物（高用量：7.2～18 % TAR、低用量：6.3～17 % TAR）であった。胆汁中にインダノファンは検出されず、主要な代謝物は代謝物 [2]（高用量：2.3～2.8 % TAR、低用量：1.6～4.2 % TAR）及び代謝物 [6]（高用量：25～34 % TAR、低用量：22～38 % TAR）であった。血漿中にインダノファンは検出されず、代謝物 [2]（高用量：1.3～2.1 mg/L、低用量：雌 0.16～0.23 mg/L）が認められた。肝臓中にインダノファンは検出されず、代謝物 [2]（高用量 2.8～8.8 mg/kg、低用量：0.43～1.3 mg/kg）及び代謝物 [12]（高用量：0.3～0.7 mg/kg、低用量：0.04～0.10 mg/kg）が認められた。</p> <p>反復経口投与ラットにおける代謝プロファイルは、単回経口投与と比較して、顕著な違いは認められなかった。</p> |

| <p>ラットに経口投与された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。</p> <p>(2) マウス マウスにおいては、ラットと比較して、経口投与によるインダノファンの排泄、吸収、分布及び代謝プロファイルに顕著な違いは認められなかった。</p> | | |
|---|---|--|
| 急性毒性 | | |
| 試験 | LD ₅₀ 又は LC ₅₀ | 観察された症状 |
| 急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP (資料 5-10) | LD ₅₀ 雄：631 mg/kg 体重 雌：460 mg/kg 体重 | 易刺激性、自発運動亢進、立毛、流涎、強直性痙攣、振戦、頻呼吸及び異常発声 雄 670 mg/kg 体重、雌 260 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 急性経口毒性 マウス 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP (資料 5-11) | LD ₅₀ 雄：509 mg/kg 体重 雌：508 mg/kg 体重 | 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 |
| 急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP (資料 5-12) | LD ₅₀ 雄雌：> 2000 mg/kg 体重 | 死亡及び毒性症状なし |
| 急性吸入毒性 (ダスト) ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP (資料 5-13) | 4 時間 LC ₅₀ 雄雌：> 1.57 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 |
| 試験 | 結果 | |
| 皮膚刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP (資料 5-14) | 刺激性なし | |
| 眼刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP (資料 5-15) | 軽度の刺激性あり 角膜の混濁、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、投与 72 時間以内に回復した。 | |
| 皮膚感作性 (Maximization 法) モルモット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP (資料 5-16) | 陽性 | |
| 皮膚感作性 (Buehler 法) モルモット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP (資料 5-17) | 陰性 | |

| 短期毒性 | | | |
|---|--|--|--|
| 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | NOAEL (mg/kg 体重/日) | 所見 |
| 90日間反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-18） | 0、20、60、200 ppm 雄：0、1.57、4.83、15.9 雌：0、1.74、5.23、17.2 | 雄：1.57 雌：1.74 | 60 ppm 以上 雌雄：APTT 延長 |
| 90日間反復経口投与毒性 (4週間の回復試験) ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-19） | 0、20、60、200 ppm 雄：0、1.18、3.64、11.9 雌：0、1.28、3.91、12.7 | 雄：3.64 雌：3.91 | 200 ppm 雌雄：APTT 延長等 (回復期間における回復性は良好) |
| 90日間反復経口投与毒性 マウス 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-20） | 雄：0、20、100、600 ppm 雌：0、20、100、600、3000 ppm 雄：0、2.28、11.3、68.1 雌：0、2.55、13.6、76.7、451 | 雄：11.3 雌：13.6 | 600 ppm 以上 雌雄：肝細胞肥大等 |
| 90日間反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-21） | 0、250、750、1500 ppm 雄：0、7.28、22.1、44.9 雌：0、7.58、24.3、47.1 | 雄：7.28 雌：7.58 | 750 ppm 以上 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 |
| 1年間反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-22） | 0、150、500、1500 ppm 0、3.70、12.3、35.9 0、4.16、13.5、38.7 | 雄：3.70 雌：4.16 | 500 ppm 以上 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 |
| 遺伝毒性 | | | |
| 試験 | 試験系 | 試験濃度 | 結果 |
| 復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-23） | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株) | 313～5000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| 染色体異常 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-24） | チャイニーズハムスター肺由来培 養細胞 (CHL 細胞) | 31.3～125 µg/mL (+S9、24 時間) *1 15.6～62.5 µg/mL (-S9、24 時間) 3.9～31.3 µg/mL (-S9、48 時間) | 陰性 |
| 小核 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-25） | ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹) | 25、50、100 mg/kg 体重 (2 回経口投与) | 陰性 |
| DNA 修復 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-26） | <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株) | 0～55000 µg/ディスク (+/-S9) | 陰性 |

| 長期毒性及び発がん性 | | | |
|---|---|--|--|
| 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | NOAEL (mg/kg 体重/日) | 所見* |
| 2年間 慢性毒性／発がん性併 合 ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-27） | 0、10、60、200 ppm 雄：0、0.356、2.13、7.17 雌：0、0.432、2.60、8.74 | 雄：0.356 雌：0.432 | 60 ppm 以上 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） |
| 18か月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-28） | 雄：0、20、100、200 ppm 雌：0、20、200、600 ppm 雄：0、1.95、14.4、35.2 雌：0、1.94、19.2、58.7 | 雄：1.95 雌：19.2 | 600 ppm 雌：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 100 ppm 以上 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） |
| 生殖・発生毒性 | | | |
| 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | NOAEL (mg/kg 体重/日) | 所見 |
| 二世世代繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-29） | 0、10、30、100 ppm P 雄：0、0.7、2.1、7.2 P 雌：0、0.8、2.6、8.3 F ₁ 雄：0、0.9、2.7、9.1 F ₁ 雌：0、0.9、2.9、9.7 | 親動物 P 雄：2.1、雌：2.6 F ₁ 雄：2.7、雌：2.9 児動物 P 雄：2.1、雌：2.6 F ₁ 雄：2.7、雌：2.9 | 親動物 100 ppm 眼出血を伴う死亡 児動物 100 ppm 出血に関連した剖検所見等 （繁殖能に対する影響は認められない） |
| 発生毒性 ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-30、5-31） | 0、3、10、20 (妊娠 6-15 日投与) | 母体：10 胎児：20 | 20 mg/kg 体重/日 母体：臍出血 胎児：影響なし （催奇形性は認められない） |
| 発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % GLP（資料 5-32） | 0、2.5、5、10、20 (妊娠 7-19 日投与) | 母体：10 胎児：20 | 20 mg/kg 体重/日 母体：臍出血、死亡 胎児：影響なし （催奇形性は認められない） |
| 生体機能への影響（資料 5-33） | | | |
| 試験 | 投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) *2 | NOEL (mg/kg 体重) | 結果 |
| 一般症状（Irwin 法） マウス 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、10、30、100、300 (経口) (一群雄 3 匹) | 10 | 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 マウス 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、10、30、100 (経口) (一群雄 8 匹) | 100 | 影響なし |

| | | | |
|--|--|---|----------------------------------|
| 痙攣誘発作用 マウス 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、10、30、100 (経口) (一群雄 10 匹) | 30 | 痙攣誘発作用 100 mg/kg 体重で 1 例死亡 |
| 体温 ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1% | 0、10、30、100 (経口) (一群雄 6 匹) | 30 | 体温上昇 100 mg/kg 体重で 1 例死亡 |
| 自発脳波 ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、10、30、100 (経口) (一群雄 3 匹) | 30 | 低振幅高頻度速波の発現 |
| 呼吸、血圧、心拍数、心電図 ウサギ 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、60、200、600 (経口) (一群雄 4 匹) | 600 | 影響なし |
| 瞳孔径 ラット Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、10、30、100 (経口) (一群雄 6 匹) | 100 | 影響なし |
| 腸管炭末輸送能 マウス Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、10、30、100 (経口) (一群雄 8 匹) | 100 | 輸送能への影響なし 100 mg/kg 体重で 3 例死亡 |
| 懸垂動作 マウス Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、10、30、100 (経口) (一群雄 8 匹) | 100 | 影響なし |
| 血液凝固 ウサギ 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % | 0、200、600 (経口) (一群雄 6 匹) | 600 | 影響なし |
| その他（メカニズム等） | | | |
| 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 結果 | |
| インダノファンの光学異性体比の確認 ラット (資料 5-34) | - | 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。 | |
| 植物中主要代謝物[8]の確認 ラット (資料 5-35) | - | 胆汁中に代謝物[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。糞及び肝臓については、試料の残量が少なかったため代謝物[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、生成部位である肝臓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。 | |
| 胎盤透過性、乳汁及び乳児移行性 ラット [ind- ¹⁴ C]インダノファン (資料 5-36) | 20 (単回経口) 胎盤透過性 (一群雌 3 匹) 乳汁及び乳児移行性 (一群雌 8 匹) | インダノファン又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。 | |
| 繁殖補完試験（血液凝固に対する影響） ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % (資料 5-37) | 0、10、20、100 ppm 親動物 雌：0、0.831、1.65、7.97 児動物 雄：0、0.920、1.87、9.05 雌：0、1.13、2.19、10.4 (一群雌各 40 匹) | 母動物：影響なし。 児動物：100 ppm では生後 1~2 週に PT 及び APTT の顕著な延長がみられた。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。 | |

| | | |
|--|--|---|
| <p>血液凝固阻害及び治療 ウサギ 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % (資料 5-38)</p> | <p>血液凝固阻害 0、20、40、50、100 (5日間経口) 治療 200 (5日間経口)</p> | <p>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。</p> |
| <p>血液凝固阻害 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % 代謝物[2] Lot. Y980924 純度 99.8 % 代謝物[12] Lot. Y981009 純度 98.9 % (資料 5-39)</p> | <p>インダノファン 0、25、100、400 (単回経口) (一群雄 3-5 匹) 代謝物[2] 0、25 (単回経口) (一群雄 3-5 匹) 代謝物[12] 0、25、100 (単回経口) (一群雄 3-5 匹)</p> | <p>インダノファン及び代謝物[2]投与群では、PT 及び APTT の明らかな延長が認められた。両投与群ともに、投与後、肝臓に高い濃度の代謝物[2]が確認されたが、インダノファン投与後の肝臓にはインダノファンはわずかしこ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代謝物[2]であることが示唆された。また、代謝物[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、肝臓中代謝物[2]あるいは総代謝物[2]量はインダノファン投与群の方が代謝物[2]投与群よりやや高かったことから、代謝物[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、代謝物[12]投与群の肝臓における代謝物[12]濃度は、インダノファン及び代謝物[2]投与群の代謝物[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みられなかった。したがって、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、代謝物[12]の関与は低いと考えられた。</p> |
| <p>28 日間 反復経口投与毒性 (比較試験) ラット 農薬原体 Lot. 4C-09、純度 98.1 % 代謝物[2] Lot. Y980924 純度 99.8 % GLP (資料 5-40)</p> | <p>インダノファン 0、20、60、200 ppm 雄 0、1.56、5.36、17.3 雌 0、1.62、5.42、18.5 代謝物[2] 0、2、6、20、60、200 ppm 雄 0、0.153、0.455、1.54 雌 0、0.154、0.475、1.59 (代謝物[2]の 60 及び 200 ppm 投与群は全例 が第 8 日までに死亡又は 切迫と殺されたため 平均検体摂取量のデー タなし。)</p> | <p>インダノファン NOAEL 雄：5.36 mg/kg 体重/日、雌：5.42 mg/kg 体重/日 (所見) 200 ppm 雄：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 雌：PT 及び APTT 延長 代謝物[2] NOAEL 雄：0.455 mg/kg 体重/日、雌：0.475 mg/kg 体重/日 (所見) 60 及び 200 ppm 雌雄： ・死亡又は切迫と殺 (8 日までに全例) ・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 ・全身諸臓器及び組織における出血並びに出血に関連した病変 20 ppm 雄：APTT 延長 ALT、Cre、T.Chol 及び PL 増加 雌：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 代謝物[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、代謝物[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。</p> |

*1：+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

*2：試験はすべて、1%MC 水溶液に懸濁し、経口投与で実施された。

インダノフェンは、食品安全委員会において評価されており、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験のNOAEL 0.356 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.0035 mg/kg 体重/日が一日摂取許容量（ADI）として設定されている。なお、急性参照用量（ARfD）に係る評価はされていない。

食品安全委員会による評価

（URL：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20100105004>）

6. 不純物の毒性

インダノフェンの農薬原体中に含有されている不純物 IP-ジオール（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）を用いて実施した急性毒性及び遺伝毒性の結果概要を表 6-1 に示す。

表 6-1：IP-ジオールを用いた毒性試験の結果概要

| 急性毒性 | | | |
|--|--|--|---------------|
| 試験 | LD ₅₀ | 観察された症状 | |
| 急性経口毒性 ラット IP-ジオール Lot. Y960131、純度 99.2 % GLP（資料 6-1） | 雄：72 mg/kg 体重 雌：51 mg/kg 体重 投与量：32、64、80 mg/kg 体重 | 64 mg/kg 体重以上 雌雄 ・死亡（64 mg/kg 体重：雄 1/4 例、雌 4/5 例、80 mg/kg 体重：雄 4/5 例、雌 5/5 例死亡、心臓、肺、肝臓、脾臓及び腎臓にうっ血） ・よるめき歩行、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 32 mg/kg 体重以上 雌雄 立毛、円背位、軟便又は液状便、粗毛 | |
| 遺伝毒性 | | | |
| 試験 | 試験系 | 試験濃度 | 結果 |
| 復帰突然変異（Ames） IP-ジオール Lot. Y960131、純度 99.2 % GLP（資料 6-2） | <i>Salmonella typhimurium</i> （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） <i>Escherichia coli</i> （WP2 <i>uvrA</i> 株） | 39.1～5000 µg/プレート （+/-S9） | 陰性 |
| 染色体異常（ <i>in vitro</i> ） IP-ジオール Lot. Y980924、純度：99.8 % GLP（資料 6-3） | CHL/IU 細胞 | 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） | S9 存在下 陽性* |
| 小核（ <i>in vivo</i> ） IP-ジオール Lot. Y980924、純度：99.8 % GLP（資料 6-4） | 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 |

*：CHL 細胞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 IP-ジオールについて、食品安全委員会の評価では、「マウス骨髄細胞を用いた小核試験では陰性であったことから、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。」と評価されている。

IP-ジオールのラット急性経口毒性、半数致死量（LD₅₀）は51 mg/kg 体重であり、インダノフェンの農薬原体（Lot. 4C-09）のラット急性経口毒性、LD₅₀ 460 mg/kg 体重（表 5-1）と比較して、IP-ジオールはより強い毒性を有する不純物であると考えられた。

インダノファン及び IP-ジオール（代謝物 [2]）のラット 28 日間反復経口投与毒性試験（比較試験、表 5-1）では、いずれも血液凝固阻害作用に関連する毒性症状を示した。IP-ジオールの NOAEL は 6 ppm（雄 0.455 mg/kg、雌 0.475 mg/kg）であり、インダノフェンの農薬原体（Lot. 4C-09）の NOAEL 60 ppm（雄 5.36 mg/kg、雌 5.42 mg/kg）と比較して、IP-ジオールはより強い毒性を有する不純物であると考えられた。

IP-ジオールの復帰突然変異試験及び小核試験（*in vivo*）の結果は陰性であった。染色体異常試験（*in vitro*）の結果は代謝活性存在下で陽性であったが、小核試験では陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

インダノファン及び IP-ジオール（代謝物 [2]）の血液凝固阻害作用の検討（表 5-1）の結果では、インダノフェンの血液凝固阻害作用の原因は IP-ジオールである可能性が示唆されている。

以上のことから、IP-ジオールはインダノファンと比較して、より強い毒性を有する不純物であり、農薬原体の毒性に影響を与えると考えられることから、IP-ジオールは考慮すべき毒性を有する不純物とすることが妥当である。

IP-ジオールを含有している農薬原体を用いた毒性試験は実施されていないため、農薬原体中の IP-ジオールの最大許容濃度は「化学品の分類および表示に関する世界調和システム（Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals（GHS）」¹における特定の標的臓器に毒性を有する物質の最大許容濃度 10 g/kg 未満とすることが妥当である。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析の結果に基づく IP-ジオールの含有濃度の上限値は 10 g/kg であった。

以上のことから、IP-ジオールは考慮すべき毒性を有する不純物として、農薬の製造に用いられる農薬原体中の含有濃度の上限値を 10 g/kg 未満と設定することが妥当である。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるインダノフェンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

¹ The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) Seventh revised edition, UNITED NATIONS, 2017 (URL: http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/07files_e0.html)

評価資料

| 資料番号 | 報告年 | 表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無 | 提出者 |
|------|------|--|---------|
| | 2019 | 農薬原体の組成に係る審査報告書 インダノファン 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表 | — |
| | 2010 | 農薬評価書 インダノファン（第2版）2010年9月 食品安全委員会 公表 | — |
| 3-1 | 1994 | MK-243 の融点測定 三菱化学株式会社、6O-002 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-2 | 1993 | MK-243 の熱安定性試験 三菱化学株式会社 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-3 | 1995 | MK-243 の蒸気圧測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、5B240 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-4 | 1995 | MK-243 の水及び有機溶剤に対する溶解度測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、5B238 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-5 | 1998 | MK-243 の水中における解離定数測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、8F022G GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-6 | 1995 | MK-243 の 1-オクタノール/水分配係数測定 株式会社三菱化学安全科学研究所、5B239 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-7 | 1995 | MK-243 の pH の関数としての加水分解試験 株式会社三菱化学安全科学研究所、5B242 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-8 | 1995 | MK-243 の水中での光分解性試験 株式会社三菱化学安全科学研究所、5B243 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-9 | 1997 | MK-243 の UV スペクトル測定 三菱化学株式会社、9220-1 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-10 | 1997 | MK-243 の IR スペクトル測定 三菱化学株式会社、9214-2 未公表 | 日本農薬(株) |
| 3-11 | 1996 | MK-243 の純度測定および同定 株式会社日曹分析センター、NCAS96-140 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 4-1 | 2018 | Content analysis of indanofan technical Chmicals Evaluation and Resarch Insitute、85231 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 4-2 | 2018 | Analytical Method Validation and Determination of the Residual Solvent Contents in Indanofan Nisso Chemical Analysis Service Co, Ltd.、NCAS 18-212 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 4-3 | 2018 | Content analysis of indanofan technical Chmicals Evaluation and Resarch Insitute、85234 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |

| 資料番号 | 報告年 | 表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無 | 提出者 |
|------|------|---|---------|
| 5-1 | 1996 | 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- 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-2 | 1997 | MK-243 の生体内運命に関する試験 -ラットにおける代謝- 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-3 | 1997 | 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- 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-4 | 1997 | 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- 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-5 | 1997 | 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- 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-6 | 1998 | MK-243 の生体内運命に関する試験 -ラット、マウスにおける主要代謝物の構造説明- 未公表 M-11 | 日本農薬(株) |
| 5-7 | 1995 | 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- 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-8 | 1996 | 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（追加試験） - 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-9 | 2009 | インダノファンの in vitro 代謝 未公表 M-17 | 日本農薬(株) |
| 5-10 | 1995 | MK -243 TECHNICAL: Acute oral toxicity study in the rat GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-11 | 1995 | MK-243 TECHNICAL ACUTE ORAL TOXICITY TO THE MOUSE GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-12 | 1995 | MK-243 TECHNICAL ACUTE DERMAL TOXICITY TO THE RAT GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-13 | 1996 | 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、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-14 | 1995 | MK-243 TECHNICAL SKIN IRRITATION TO THE RABBIT GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-15 | 1995 | MK-243 TECHNICAL EYE IRRITATION TO THE RABBIT GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-16 | 1996 | MK-243 TECHNICAL: Delayed contact hypersensitivity study in the guinea-pig GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-17 | 1995 | MK-243 TECHNICAL SKIN SENSITISATION IN THE GUINEA-PIG (BUEHLER)- GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-18 | 2003 | MK-243 TECHNICAL TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 13 WEEKS GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-19 | 1995 | 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、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-20 | 1995 | 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、未公表 | 日本農薬(株) |

| 資料番号 | 報告年 | 表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無 | 提出者 |
|------|------|---|---------|
| 5-21 | 1995 | MK-243 原体のイヌにおける 13 週間亜急性経口毒性試験 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-22 | 1997 | MK-243 原体のイヌにおける 12 ヶ月間経口慢性毒性試験 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-23 | 1995 | MK-243 TECHNICAL BACTERIAL MUTATION ASSAY GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-24 | 1995 | MK-243 TECHNICAL ANALYSIS OF METAPHASE CHROMOSOMES OBTAINED FROM CHL CELLS CULTURED IN VITRO GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-25 | 2003 | MK-243 TECHNICAL MOUSE MICRONUCLEUS TEST GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-26 | 1995 | MK-243 TECHNICAL BACTERIAL DNA REPAIR ASSAY GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-27 | 1997 | 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、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-28 | 1997 | MK-243 原体のマウスを用いた混餌法による 18 カ月発癌性試験 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-29 | 1997 | MK-243 TECHNICAL A STUDY OF THE EFFECT ON REPRODUCTIVE FUNCTION OF TWO GENERATIONS IN THE RAT (DIETARY ADMINISTRATION) GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-30 | 1996 | MK-243 原体のラットを用いた催奇形性試験 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-31 | 1999 | 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、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-32 | 1997 | MK-243 TECHNICAL A STUDY OF THE EFFECT ON PREGNANCY OF THE RABBIT (GAVAGE ADMINISTRATION) GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-33 | 1996 | MK-243 原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-34 | 1998 | 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- 非公表 | 日本農薬(株) |
| 5-35 | 1998 | 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- 非公表 | 日本農薬(株) |
| 5-36 | 1997 | 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- 非公表 | 日本農薬(株) |
| 5-37 | 1997 | MK-243 原体のラットにおける繁殖試験の補完試験 -血液凝固機能に関する検討- 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-38 | 1997 | 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 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-39 | 1999 | 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 未公表 | 日本農薬(株) |
| 5-40 | 1999 | 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、未公表 | 日本農薬(株) |

インダノフェンの農薬原体の組成に係る評価報告書

令和元年9月6日 農業資材審議会農薬分科会検査法部会（第5回）

| 資料番号 | 報告年 | 表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無 | 提出者 |
|------|------|---|---------|
| 6-1 | 1997 | IP-DIOL ACUTE ORAL TOXICITY TO THE RAT GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 6-2 | 1996 | IP-DIOL BACTERIAL MUTATION ASSAY GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 6-3 | 1999 | IP-diol の in vitro 哺乳動物細胞遺伝学的試験 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |
| 6-4 | 1999 | IP-diol のマウスを用いる小核試験 GLP、未公表 | 日本農薬(株) |