

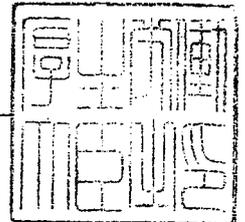
厚生労働省発食安第0311025号

平成 2 0 年 3 月 1 1 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン
（油性アジュバント加懸濁用液）

平成 20 年 4 月 11 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉 倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大 野 泰 雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311025 号をもって諮問された食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく豚サーコウイルス（2 型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）に係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



(別添)

豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン
（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）

1. 概要

(1) 品目名：豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）

商品名：サーコバック

(2) 用途：豚サーコウイルス2型感染に伴うリンパ組織における病変の軽減ならびに豚サーコウイルス2型に起因する斃死率及び臨床徴候の軽減

本ワクチンは、豚サーコウイルス2型感染が分娩直後の同居感染であると考えられること、子豚における初期感染が出荷時までの管理状態に大きく影響される可能性があり、それを防御するためには移行抗体による防御が発育初期における子豚においてより有効であると考えられること、さらに免疫機構の成熟した成豚へのワクチン投与は子豚へのワクチン投与によるストレスを軽減すると考えられる点等を考慮した、母豚免疫型ワクチンである。本ワクチンは、PK15細胞培養豚サーコウイルス2型 1010-25 株培養液を β -プロピオンラクトンで不活化したものを主剤とし、アジュバントとして軽質流動パラフィン、ポリソルベート80、ポリソルベート85、モノオレイン酸ソルビタン、保存剤としてチメロサルが使用されている。また、溶剤としてリン酸緩衝食塩液が含まれている。

今般の残留基準の検討は、本ワクチンが動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 有効成分：PK15細胞培養豚サーコウイルス2型 1010-25 株不活化培養ろ液

(4) 適用方法及び用量

産歴のある繁殖用妊娠豚（淘汰が予定される最終分娩時及びその前の分娩時の妊娠豚は除く。）の耳根部後方の頸部筋肉内に2mLを注射する。初回接種は、3～4週間隔で2回注射する。ただし、2回目の注射は分娩予定日の2～4週間前に行う。次回以降の繁殖時に行う補強注射は、その分娩予定日の2～4週間前に1回行う。

(5) 諸外国における使用状況

本ワクチンは、欧州において承認されている。

2. 残留試験結果

アジュバント消長試験が実施されている。

未経産豚に本ワクチン2mlを3週間間隔で2回筋肉内投与し、一般臨床症状、局所反応、剖検、病理組織学的所見が観察されている。一般臨床症状では問題となるような所見は認められなかった。局所反応では、1回目投与後に腫脹及び硬結、2回目投与後に腫脹及び全頭で熱感を伴う硬結が認められたが、これらの所見は投与3～4週間後には認められなくなった。剖検では、2回目投与後24週まで筋肉あるいは脂肪組織における白色化ないし白色巣及び結節が認められた。病理組織学的所見では、2回目投与後24週まで組織の壊死、細胞浸潤、線維化等の病変が認められた。また、一般的にオイルアジュバントの投与部位における残存を示す指標とされる組織中の空胞が2回目投与後18週まで認められたが、2回目投与24週後には認められなかったことからオイルアジュバントは投与部位から消失したものと考えられた。

3. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年2月12日付け厚生労働省発食安第0212005号により、食品安全委員会あて意見を求めた、豚サーコウイルス(2型)感染症不活化ワクチン(油性アジュバント加懸濁用液)に係る食品健康影響評価については、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価(案)が示されている。

当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参 考)

これまでの経緯

平成20年 2月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年 2月14日	第226回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年 2月29日	第89回動物用医薬品専門調査会
平成20年 3月6日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年 3月11日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 3月12日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成20年 4月10日	第233回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

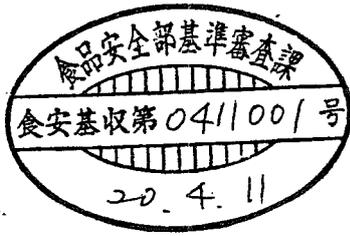
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

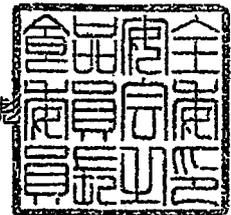
豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）については、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第385号
平成20年4月10日

厚生労働大臣
舩添 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20年2月12日付け厚生労働省発食安第0212005号をもって貴省から当委員会に意見を求められた豚サーコウウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）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

豚サーコウウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

動物用医薬品評価書

豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン
（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）

2008年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 豚に対する安全性	5
(1) 交配前投与の安全性試験	5
(2) 分娩前投与の安全性試験	6
(3) 投与局所の安全性試験	6
(4) 臨床試験	7
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・参照	8

〈審議の経緯〉

2008年 2月 12日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（19消安第12824号）、関係書類の接受
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0212005号）、関係書類の接受

2008年 2月 14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年 2月 29日 第89回動物用医薬品専門調査会

2008年 3月 6日 第229回食品安全委員会（報告）

2008年 3月 6日 より 2008年 4月 4日 国民からの御意見・情報の募集

2008年 4月 8日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2008年 4月 10日 第233回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣及び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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2008年3月31日まで)

三森 国敏	(座長)
井上 松久	(座長代理)
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	林 眞
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

(2008年4月1日から)

三森 国敏	(座長)
井上 松久	(座長代理)
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	能美 健彦
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

要約

豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）について食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤である PK15 細胞培養豚サーコウイルス 2 型 1010-25 株は、不活化されておりヒト及び豚に対する病原性の可能性はないと考えられる。アジュバント消長試験については、病変の消失が認められていないが、27 週間後の病変の病理組織学的検査においてアジュバントの残存は認められなかった。また、アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上より、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1~3)

1. 主剤

主剤はPK15細胞培養豚サーコウイルス2型1010-25株不活化培養液である。

2. 効能・効果

母豚への投与後、子豚における受動免疫による豚サーコウイルス2型感染に伴うリンパ組織における病変の軽減ならびに豚サーコウイルス2型に起因する斃死率及び臨床徴候の軽減

3. 用法・用量

産歴のある妊娠豚(淘汰が予定される最終分娩時及びその前の分娩時の妊娠豚は除く。)の耳根部後方の頸部筋肉内に2mLを注射する。

初回接種は、3~4週間隔で2回注射する。ただし、2回目の注射は分娩予定日の2~4週間前に行う。次回以降の繁殖時に行う補強注射は、その分娩予定日の2~4週間前に1回行う。

4. 添加剤等

注射1回(2mL)当たり、アジュバントとして、軽質流動パラフィンが501mg以下、ポリソルベート80が15mg、ポリソルベート85が68mg、モノオレイン酸ソルビタンが12mg含まれている。保存剤としてはチメロサルが0.0127w/v%以下、溶剤としてリン酸緩衝食塩液が含まれる。

5. 開発の経緯

豚サーコウイルスは、豚腎臓株化細胞であるPK-15細胞迷入ウイルスとして見いだされた1型(PCV1)と離乳後の発育不良および削瘦などを主徴とする離乳後多臓器性発育不良症候群(Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome=PMWS)の原因と考えられる2型(PCV2)に区別される。ウイルスは世界中に分布し、PCV2はほとんどの豚集団に浸潤している。わが国では、1996年に千葉県で感染が確認されて以降、全国で感染が認められ、農場の96.4%、個体では85.3%が遺伝子検査陽性(2001年)という報告もある。(参照2)

豚サーコウイルス(2型)感染症不活化ワクチン(油性アジュバント加懸濁用液)(サーコバック)は豚サーコウイルス2型1010-25株培養液をβ-プロピオラクトン¹で不活化したものを主剤とするワクチンであり、メリアルフラン

¹ β-プロピオラクトンは水溶液中で速やかに加水分解されるため、ワクチン中には残留しない。

スで製造された製品である。本ワクチンの特徴の一つとして母豚免疫型ワクチンであることが挙げられる。これは、PCV2感染が分娩直後の同居感染であると考えられること、子豚における初期感染が出荷時までの管理状態に大きく影響される可能性があり、それを防御するためには移行抗体による防御が発育初期における子豚においてより有効であると考えられる点、さらに免疫機構の成熟した成豚へのワクチン投与は子豚へのワクチン投与によるストレスを軽減すると考えられる点などを考慮したものである。

本ワクチンは 2007 年 6 月にヨーロッパにおいて承認を取得している。(参照 3)

II. 安全性に係る知見の概要 (参照 3~8)

1. ヒトに対する安全性

本ワクチンの主剤である PCV2 は豚に対する病原性を有しているが、ヒトに対する感染性はない。また、本製剤は不活化ワクチンであるため、本製剤に含有される PCV2 抗原は感染性がない。(参照 3)

アジュバントとして使用されている軽質流動パラフィン、ポリソルベート 80 及びモノオレイン酸ソルビタン、保存剤として使用されているチメロサル及び不活化剤として使用されているβ-プロピオラク톤は、過去に動物用医薬品の添加剤等として用いられており、適切に使用される限りヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると評価されている。(参照 4~7) また、ポリソルベート 85 については、EMEA においてポリソルベート 80 及び他のポリソルベートと比較的近い物質であり、「一般的に安全であると認識される物質」に分類するという評価をしている。(参照 8)

2. 豚に対する安全性

(1) 交配前の未経産豚における安全性試験 (参照 9)

未経産豚 (SPF、ラージホワイト×ランドレース、28 週齢、10 頭/群) に本ワクチンの筋肉内投与 (対照群: 生理食塩水、投与群: 2~4 mL/頭) 試験が実施された。投与は 1 回目 (試験開始日) に 2 倍量 (4 mL/頭)、2 回及び 3 回目 (1 回目投与 21 日後及び 42 日後) にそれぞれ常用量 (2 mL/頭) が投与され、一般的臨床症状 (消瘦、嘔吐、食欲不振等)、局所反応 (発赤、熱感、浮腫、腫脹等)、1 回目投与 71 日後の剖検における局所所見、病理組織学的所見等が観察されている。

本試験では、投与 16 日後に急性肺浮腫を伴う 1 例の死亡が認められている。一般的臨床症状では、1 回目投与後に元気消失、呼吸困難、出血、脚悪が認められた。2 及び 3 回目投与後では、元気消失、食欲一部減退及び無食欲、呼吸困難 (2 回目のみ)、嘔吐 (3 回目のみ) が認められた。局所反応では、全ての投与後において腫脹及び発赤が認められ、2 回目投与後には浮腫も認められ

た。病理組織学的所見では、1回目投与後に軽度な肉芽腫様炎症が認められ、2及び3回目投与後に、軽度から極めて重度な肉芽腫様炎症及び重度な壊死が認められている。

(2) 妊娠未經産豚における安全性試験 (参照 10)

妊娠未經産豚 (SPF、ラージホワイト×ランドレース、51~70 週齢、12 頭/群) に本ワクチンの筋肉内投与 (対照群: 生理食塩水、常用量群: 2 mL/頭、2 倍量群: 4 mL/頭) 試験が実施され、直腸温、一般的臨床症状 (消瘦、嘔吐、食欲不振等)、局所反応 (発赤、熱感、浮腫、腫脹等)、試験開始 48 あるいは 50 日後の剖検における局所所見および病理組織学的所見が観察されている。常用量投与群は分娩 15~16 日前に 1 回投与、対照群及び 2 倍量投与群では試験開始直後及び分娩 11~16 日前に 2 回投与している。

直腸温では、2 倍量投与群の 2 回目投与後に一過性で穏やかな発熱が認められた。一般的臨床症状では、無反応、元気消失及び食欲不振が認められたが、有意差は認められなかった。局所反応では、常用量及び 2 倍量投与群において腫脹、浮腫及び発赤が認められたが、全身症状に影響を与える程度ではなかった。また、肉芽腫及び線維化がしばしば注射局所に観察され、2 倍量投与群では膿瘍が 1 例観察された。病理組織学的所見では、常用量及び 2 倍量投与群の注射局所に肉芽腫様炎症及び壊死が観察されたが、局所リンパ節については投与によるものと思われるような所見は認められなかった。

本ワクチン投与は分娩に関して、流産、子豚の状態及び発育に対する影響は認められなかった。

(3) 未經産豚における投与局所の 27 週間アジュバント消長試験 (参照 11)

未經産豚 (SPF、ラージホワイト、12 頭) に本ワクチンの筋肉内投与 (常用量: 2 mL、投与回数 2 回、投与間隔は 3 週間) 試験が実施され、一般臨床症状、局所反応、剖検、病理組織学的所見が観察されている。なお、剖検は 2 回目投与 6、12、18 及び 24 週後に実施された。

一般臨床症状では問題となるような所見は認められなかった。局所反応では、1 回目投与後に腫脹及び硬結、2 回目投与後に腫脹及び全頭で熱感を伴う硬結が認められたが、これらの所見は投与 3~4 週間後には認められなくなった。剖検では、2 回目投与後 24 週まで筋肉あるいは脂肪組織における白色化ないし白色巣及び結節が認められた。

病理組織学的所見では、2 回目投与後 24 週まで組織の壊死、細胞浸潤、線維化等の病変が認められた。また、一般的にオイルアジュバントの投与部位における残存を示す指標とされる組織中の空胞が 2 回目投与後 18 週まで認められたが、2 回目投与 24 週後には認められなかったことからオイルアジュバントは投与部位から消失したものと考えられた。

(4) 臨床試験 (参照 12)

本製剤の野外における安全性を確認するため国内 3 地域の 5 施設 (経産豚、60 頭/地域) で承認取得予定用法及び用量で治験を実施している。

本製剤との因果関係が疑われた重篤な有害事象として 180 頭中 1 頭の流産が認められている。経産豚における所見として、2 回目投与直後から元気消失及び食欲不振が 180 頭中 3 頭で認められたが、いずれも 1 日で回復した。また、投与局所において、腫脹や発赤が認められたが、腫脹は投与 1~2 日後に、発赤は投与 2 週後に消失している。

3. その他

本製剤は、主剤の不活化の確認、無菌試験、他の細菌等の混入否定等が規格として設定され、それぞれの試験が実施され問題の無いことが確認された。さらに、これらについては、製造方法の中に規定されている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である PK15 細胞培養豚サーコウイルス 2 型 1010-25 株は、不活化されておりヒト及び豚に対する病原性の可能性はないと考えられる。27 週間のアジュバント消長試験において病変の消失が認められていないが、27 週間後の病変の病理組織学的検査において、アジュバントの残存は認められなかった。また、接種する妊娠豚は限定されている。これらのことに加え、アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上より、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

<参照>

- 1 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークバック（未公表）
- 2 食品安全委員会，動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン（インゲルバック サークフレックス），2008年
- 3 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークバック 添付資料1：起源または開発の経緯、外国での使用状況等に関する資料（未公表）
- 4 食品安全委員会，15 消安第 3306 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について（府食第 229 号の 1），牛用マンヘミア・ヘモリチカ 1 型菌不活化ワクチン（リスポバル）の食品健康影響評価について，2004 年
- 5 食品安全委員会，15 消安第 6562 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について（府食第 358 号の 1），鳥インフルエンザワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について，2004 年
- 6 食品安全委員会，16 消安第 31 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について（府食第 668 号の 1），豚ボルデテラ感染症精製（アフィニティークロマトグラフィー部分精製）・豚パスツレラ症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（スワイバック AR コンポ 2）の食品健康影響評価について，2004 年
- 7 食品安全委員会，食品健康影響評価について（府食第 1233 号の 1），鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（レイヤーミュン AIV）の食品健康影響評価について，2004 年
8. EMEA , COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE POLYOXYETHYLENE SORBITAN MONOOLEATE AND TRIOLEATE SUMMARY REPORT, 2006
- 9 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークバック 添付資料 9・1：PCV2 油性アジュバント加不活化ワクチンの SPF 未経産豚による 1 回高用量投与及び反復投与による安全性（未公表）
- 10 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークバック 添付資料 9・2：SPF 妊娠未経産豚における PCV2 油性アジュバント加不活化ワクチンの 1 用量及び反復高用量投与における安全性（未公表）
- 11 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークバック 添付資料 9・3：NZ35/02（CIRCOVAC）の豚における消長試験（GLP 適用試験）（未公表）
- 12 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークバック 添付資料 1 4：臨床試験の試験成績に関する資料（未公表）

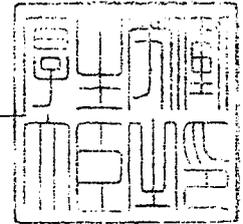
厚生労働省発食安第0303009号

平成 2 0 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを
有効成分とする魚卵用消毒剤

平成20年4月7日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年3月3日付け厚生労働省発食安第0303009号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを 有効成分とする魚卵用消毒剤

1. 品目名：孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする
魚卵用消毒剤
商品名：パイセス

2. 用途：孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒（ミズカビ類(*Saprolegnia diclina*)の寄生繁茂の蔓延抑制)

本剤の有効成分はプロノポールであり、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵に付着するミズカビ(*Saprolegnia diclina*)の寄生繁茂の蔓延抑制のために用いられる。溶解補助剤として、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルが使用されている。

今般の残留基準の検討は、農林水産大臣より薬事法に基づく動物用医薬品製造販売承認事項の変更の承認に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

3. 化学名：
和名：プロノポール
英名：Bronopol

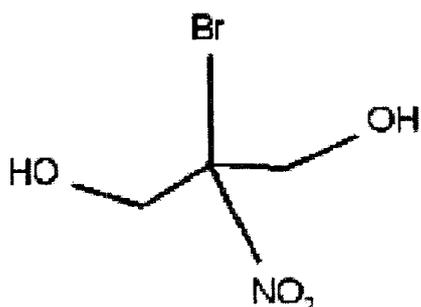
IUPAC

和名：2-ブromo-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール
英名：2-bromo-2-nitro-propane-1,3-diol

CAS (No. 52-51-7)

和名：2-ブromo-2-ニトロ-1,3-プロパンジオール
英名：2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol

4. 構造式及び物性：



分子式 : $C_3H_6BrNO_4$
分子量 : 199.99
常温における性状 : 白色の結晶又は結晶性の粉末
融点(分解点) : 128~133℃
溶解性 : 水又はエタノールに溶けやすく、グリセロール
又は流動パラフィンに溶けにくい。

5. 適用方法及び用量

①ニシン目魚類の魚卵を、受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまでの間、プロノポールとして 50 mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間連日薬浴する。

②ニシン目魚類の魚卵を、受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまでの間、プロノポールとして 100 mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間で隔日もしくは 3 日に 1 度の頻度で薬浴する。

6. 諸外国における使用状況

本剤は、英国、ノルウェー、チリ等で承認されている。

7. 残留試験結果

魚卵におけるプロノポールの残留性試験は実施されていないが、食品安全委員会における食品健康影響評価において、「一般に魚卵の卵膜の物質透過性が低く、プロノポールの n-オクタノール/水分配係数が 1.3 であることを考慮すると、薬浴中に卵中にプロノポールの分配が起こったとしても、これが高度に濃縮・蓄積される可能性は低い。さらに、プロノポールで消毒された魚卵を孵化・育成させ、これが成魚として食品に供されるまでには少なくとも数ヶ月を要することから、成魚の薬浴試験で認められた魚体可食部におけるプロノポールの減衰を考慮すると、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵の消毒に用いる限りにおいて、プロノポールが食品中に残留することはないと考えられる。」と評価されている。

8. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 19 年 10 月 12 日付厚生労働省発食安第 1012005 号により、食品安全委員会あて意見を求めた孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価されている。

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)については、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可

能性は無視できると考えられる。

9. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

平成16年9月3日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成16年9月9日	第61回食品安全委員会(要請事項説明)
平成16年9月21日	第18回動物用医薬品専門調査会
平成16年10月20日	第19回動物用医薬品専門調査会
平成16年11月4日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成16年11月30日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成16年12月9日	第73回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 厚生労働大臣から農林水産大臣あてに部会における審議結果を通知
平成19年10月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年10月18日	第211回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年11月27日	第85回動物用医薬品専門調査会
平成20年1月10日	第211回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年3月3日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年3月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

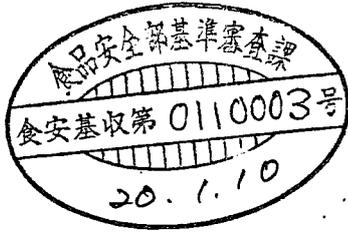
(○：部会長)

(答申案)

孵化を目的としたニシン目魚類のブロンポールを有効成分とする魚卵用消毒剤については、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



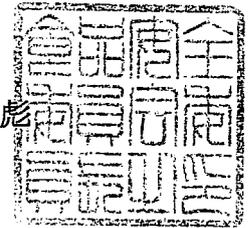
資料 3-2-3



府食第 22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10月12日付け厚生労働省食安第1012005号をもって貴省から当委員会に意見を求められた孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤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

孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

動物用医薬品評価書

孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポール
を有効成分とする魚卵用消毒剤

(第 2 版)

2008 年 1 月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
(1) 有効成分の一般名	5
(2) 化学名	5
(3) 分子式	5
(4) 分子量	5
(5) 構造式	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
(1) 連日薬浴	5
(2) 間歇薬浴	5
4. 添加剤等	6
5. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
2. 残留性について	7
(1) 成魚における薬浴試験	7
(2) 魚卵における残留	7
3. 魚類に対する安全性	7
(1) ニジマス卵における安全性試験	7
(2) アトランティックサーモン卵における安全性試験	7
III. 食品健康影響評価	8
・参照	9

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2004年 9月 3日 農林水産大臣より輸入承認に係る食品健康影響評価について要請（16消安第4650号）、関係書類の接受
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0903001号）、関係書類の接受
- 2004年 9月 9日 第61回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 9月 21日 第18回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 10月 20日 第19回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 11月 4日 第68回食品安全委員会（報告）
- 2004年 11月 4日 より2004年12月1日 国民からの意見情報の募集
- 2004年 12月 8日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 12月 9日 第73回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）
- 2004年 12月 9日 厚生労働大臣より農林水産大臣へ動物用医薬品の承認に係る意見について回答（薬事法に基づく残留基準は設定せず）
- 2005年 2月 14日 動物用医薬品輸入承認

第2版関係

- 2007年 10月 12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1012005号）、関係書類の接受
- 2007年 10月 18日 第211回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 11月 27日 第85回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 1月 8日 動物用医薬品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）
同日付で厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
 寺尾 允男 (委員長代理)
 小泉 直子
 坂本 元子
 中村 靖彦
 本間 清一
 見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
 見上 彪 (委員長代理)
 小泉 直子
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 本間 清一

(2006年12月21日から)

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

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 明石 博臣 長尾 美奈子
 江馬 眞 中村 政幸
 大野 泰雄 林 眞
 菅野 純 藤田 正一
 嶋田 甚五郎
 鈴木 勝士
 津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 津田 修治
 明石 博臣 寺本 昭二
 江馬 眞 長尾 美奈子
 大野 泰雄 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 渋谷 淳 藤田 正一
 嶋田 甚五郎 吉田 緑
 鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 明石 博臣 長尾 美奈子
 江馬 眞 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 渋谷 淳 平塚 明
 嶋田 甚五郎 藤田 正一
 鈴木 勝士 吉田 緑
 津田 修治

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 今井 俊夫 頭金 正博
 今田 由美子 戸塚 恭一
 江馬 眞 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 下位 香代子 山崎 浩史
 津田 修治 吉田 緑
 寺岡 宏樹

要約

孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポール (CAS No.52-51-7) を有効成分とする魚卵消毒剤 (パイセス) について食品健康影響評価を実施した。

主剤であるブロノポールは、十分高用量まで試験された *in vivo* のマウス骨髄を用いた小核試験で陰性であることから、ブロノポールは生体にとって問題となるような遺伝毒性を発現しないものと考えられる。ラットを用いた 2 年間の飲水投与試験において発がん性は認められていない。また、魚卵中に蓄積される可能性は低く、たとえ薬剤の魚卵中への分配が生じたとしても、魚卵の容積が小さいことや、食品として供されるまでには少なくとも数ヶ月を要すること、魚体における蓄積性が認められないことから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるブロノポールが食品中に残留する可能性は無視できるものと考えられる。

溶解補助剤としてジプロピレングリコールモノメチルエーテルが含有されているが、これについても SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE において遺伝毒性、発がん性、発生毒性、蓄積性のいずれもないと評価されている。

これらのことから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1,2)

1. 主剤

主剤はブロンポールである。

(1) 有効成分の一般名

和名：ブロンポール

英名：Bronopol

(2) 化学名

IUPAC

和名：2-ブromo-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール

英名：2-bromo-2-nitro-propane-1,3-diol

CAS(No. 52-51-7)

和名：2-ブromo-2-ニトロ-1,3-プロパンジオール

英名：2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol

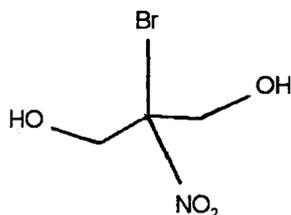
(3) 分子式

$C_3H_6BrNO_4$

(4) 分子量

199.99

(5) 構造式



2. 効能・効果

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒 (ミズカビ類 (*Saprolegnia diclina*) の寄生繁茂の蔓延抑制)

3. 用法・用量

(1) 連日薬浴

受精後 24 時間から発眼卵¹として検卵するまで飼育水 1L 当たり本剤 0.1mL (ブロンポールとして 50mg/L) を均一に混ぜ、1 日 1 回 30 分連日薬浴する。

(2) 間歇薬浴

受精後 24 時間から発眼卵として検卵するまで飼育水 1L 当たり本剤 0.2mL (ブロンポールとして 100mg/L) を均一に混ぜ、1 日 1 回 30 分間で隔日もしくは 3 日に 1 度の頻度で薬浴する。

¹ 受精卵が育ち、黒い粒の形をした目がある卵をさす。

4. 添加剤等

溶解補助剤として、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルが使用されている。

5. 開発の経緯

ブロナポールは1960年代にイギリスで開発され、シャンプーや化粧品等の保存剤、レジオネラ対策としての冷却水塔消毒、さらには様々な工業用途等でも消毒や保存の目的で広範囲に使用されてきている。医薬品分野では感染創用の外用薬として使用されている。ブロナポールは細菌に対して広域の抗菌スペクトルを有する。糸状菌や酵母に対する効果はそれよりやや弱いとされる。

ブロナポールの作用は静菌的であるが、高濃度では殺菌的に作用する。作用機作について完全には解明されていないが、ブロナポールがチオール基と触媒的に反応してジスルフィドを生成させることにより、生体内に広く存在するグルタチオンやチオール基を活性の発揮に必要とする酵素を阻害するとする仮説が提唱されている。微生物の細胞膜に存在するチオール基を有する脱水素酵素が阻害されると細胞膜構造が変化し、細胞内容物が溶出し、場合によっては溶菌するとされている(参照 3,4,5)。また、この過程で生じる酸素ラジカルが抗菌活性に関与するとする報告もある(参照 6)。

ニシン目魚類の養殖においては卵の採取、授精、孵化、育成を養殖場の管理下で行っているが、授精から孵化までの過程で発生した死卵にミズカビが寄生し、周囲の生卵に蔓延して発眼率・孵化率に大きな影響を及ぼす。このため、定期的に魚卵を消毒し、ミズカビの発生を抑制する操作が行われている。これまで消毒剤としてマラカイトグリーンが汎用されてきたが、毒性が強く、発がん性や催奇形性が指摘されているため、世界的に食用動物への使用を制限する方向にある。これに変わる薬剤が探索された結果、近年になってブロナポールが効果、安全性ともに高いとして、欧州を中心に切り替えが進んでいる。(参照 7)

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒剤は2005年2月に初めて我が国で動物用医薬品として承認された。今回、用法・用量に間歇薬浴を追加する承認事項変更申請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 2,8)

ブロナポールについては、*in vitro* の培養ヒトリンパ球を用いた試験で弱い染色体異常誘発性が認められたが、十分高用量まで試験された *in vivo* のマウス骨髄を用いた小核試験で陰性であることから、ブロナポールは生体にとって問題となるような遺伝毒性を発現しないものと考えられる。また、ラットを用いた2年間の飲水投与試験において発がん性は認められていない。EUにおいては1998年にサケ科の魚卵の殺菌に限定して使用が認められ、その後2001年には魚卵だけでなく魚類全般に適用範囲が拡大されている。なお、国内に輸入される魚の中ではサケがブロナポールの使用対象となるが、幼魚の期間だけであり、成魚に残留する可能性は少ない。EMEA²ではADIを20µg/kg体重/日と評価しているが、いずれの場合も使用法と残留性を考慮してMRLの設定は不要としている。一方、米国では家畜や飼料作物に対する使用実態はないが、EPA³が評価を行っており、Rfdとして0.1mg/kg体重/日を設定している。JECFA⁴、JMPR⁵においてはまだ評価の対象となっていない。

また、溶解補助剤としてジプロピレングリコールモノメチルエーテルが含有されてい

² European Medicines Agency

³ Environmental Protection Agency

⁴ Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

⁵ Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues

るが、これについても SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE(参照 9)において遺伝毒性、発がん性、発生毒性、蓄積性のいずれもないと評価されている。

2. 残留性について

(1) 成魚における薬浴試験(参照 10,11)

サケ稚魚(60尾;平均体重 32.4g)を 21.91mg/L の ¹⁴C-標識プロノポールに 30 分間薬浴させ、その後 0, 6, 12, 24 時間後及び 3, 7 日後の放射活性を測定した。測定サンプルには切り身(頭部、尾部、鰭を除去し、皮を含め筋肉を骨から切り離れたもの)を均質化して用いた。サンプル中の放射活性は 0, 6, 12 時間時点ではそれぞれ 0.259, 0.266, 0.255µg eq/g であった。その後減少し、24 時間後に 0.194µg eq/g、3 日後に 0.102µg eq/g、7 日後には 0.039µg eq/g となった。

(2) 魚卵における残留(参照 12)

魚卵におけるプロノポールの残留性試験は実施されていない。

一般に魚卵の卵膜の物質透過性が低く、プロノポールの n-オクタノール/水分配係数が 1.3 であることを考慮すると、薬浴中に卵中にプロノポールの分配が起こったとしても、これが高度に濃縮・蓄積される可能性は低い。さらに、プロノポールで消毒された魚卵を孵化・育成させ、これが成魚として食品に供されるまでには少なくとも数ヶ月を要することから、成魚の薬浴試験で認められた魚体可食部におけるプロノポールの減衰を考慮すると、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵の消毒に用いる限りにおいて、プロノポールが食品中に残留することはないと考えられる。

なお、プロノポールの水溶液は通常環境条件下では 2 日程度の半減期で光分解を受けると考えられており、n-オクタノール/水分配係数からも、適切に希釈される限りにおいて、食用魚介類が二次汚染される恐れはないと考えられる(参照 13,14)。さらに、活性炭による吸着除去の有効な方法が注意事項に付記されている。(参照 1,15,16)

3. 魚類に対する安全性

(1) ニジマス卵における安全性試験 (参照 17)

ニジマス卵 (200 個/群) を用いて連日薬浴試験 (プロノポールとしての濃度: 0、50、150、250mg/L、時間: 1 時間) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。2 箇所の試験場でニジマス卵 (10000 個/群、9680 個/群) を用いて間歇薬浴試験 (プロノポールとしての濃度で 1 日 30 分間、2~3 日毎の薬浴) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。(参照 19)

(2) アトランティックサーモン卵における安全性試験 (参照 18)

アトランティックサーモン卵 (200 個/群) を用いて連日薬浴試験 (プロノポールとしての濃度: 0、50、150、250mg/L、時間: 50mg/L 薬浴群は 30 分および 1 時間、150、250mg/L 薬浴群は 1 時間) が実施された。その結果、投与によると思われる異常は認められなかったとされている。

III. 食品健康影響評価

上記のように、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)はプロノポールを主剤とする製剤である。

本製剤は魚卵が発眼するまでの間の消毒に、1 日 1 回 30 分間で連日または隔日もしくは 3 日に 1 度、薬浴されるのみである。魚卵中にプロノポールが蓄積される可能性は低

いが、たとえ薬浴中に薬剤の魚卵中への分配が生じたとしても、魚卵の容積が小さいことや、食品として供されるまでには少なくとも数ヶ月を要すること、魚体における蓄積性が認められていないことから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるプロノールが食品中に残留する可能性は無いと考えられる。

これらのことから、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)については、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

<参照>

- 1 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 (未公表)
- 2 食品安全委員会, 孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤の食品影響評価について: 府食 1232 号の 1, 2004
- 3 The activity and safety of the antimicrobial agent bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol) ; Bryce DM et al., (1978) J. Soc. Cosmet. Chem. 29, p.3-24
- 4 Some aspects of the mode of action of antibacterial compound bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3- diol). ; Stretton RJ et al., (1973) J. Appl. Bacteriol. 36, p.61-76
- 5 EMEA, BRONOPOL SUMMARY REPORT(1), 1998
- 6 Antibacterial Action of 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol (Bronopol) ; Shepherd JA et. al., (1988) Microbial Agents and Chemotherapy p1693-1698
- 7 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス輸入承認申請書添付資料: 起源または開発の経緯等に関する資料 (未公表)
- 8 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書: 残留性試験 (未公表)
- 9 SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE Dipropylene Glycol Methyl Ether
- 10 EMEA, BRONOPOL SUMMARY REPORT(2), 2001
- 11 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス輸入承認申請書添付資料, (14C)-プロノポール: サケ(*Salmo salar*)における残留漸減試験 (未公表)
- 12 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス輸入承認申請書添付資料: 臨床試験に関する資料 (未公表)
- 13 US-EPA, REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION BRONOPOL
- 14 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, パイセス輸入承認申請書添付資料: パイセス®としてのプロノポールの環境毒性に関する資料 (未公表)
- 15 (独) さけ・ます資源管理センター, 活性炭によるパイセス溶液中プロノポール除去に関する検討, 2006
- 16 (独) さけ・ます資源管理センター, 活性炭によるパイセス溶液中プロノポールの除去効果に関する検討, 2006
- 17 UNIVERSITY OF STIRING MARINE ENVIRONMENTAL RESERCH LABOLATORY, TOLERANCE OF EGGS OF THE RAINBOW TROUT, *ONCORHYNCHUS MYKISS*, TO BRONOPOL(2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL) FORMULATED AS PYCEZE®, 2000
- 18 UNIVERSITY OF STIRING MARINE ENVIRONMENTAL RESERCH LABOLATORY, TOLERANCE OF EGGS OF THE ATLANTIC SALMON, *SALMO SALAR* L., TO BRONOPOL(2-BROMO-2-NITROPROPANE-1,3-DIOL) FORMULATED AS PYCEZE®, 2001
- 19 ノバルティス アニマルヘルス株式会社, NV-03-05 のニシン目魚類卵に寄生するミズカビに対する臨床試験・追加用法用量の検討 (試験番号 NAH0601) , 2007

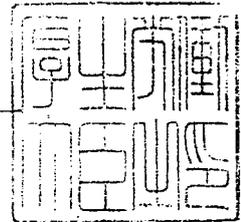
厚生労働省発食安第0303008号

平成 2 0 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・
ティフィムリウム（アジュバント加）不活化ワクチン

平成 20 年 4 月 7 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉 倉 廣 殿

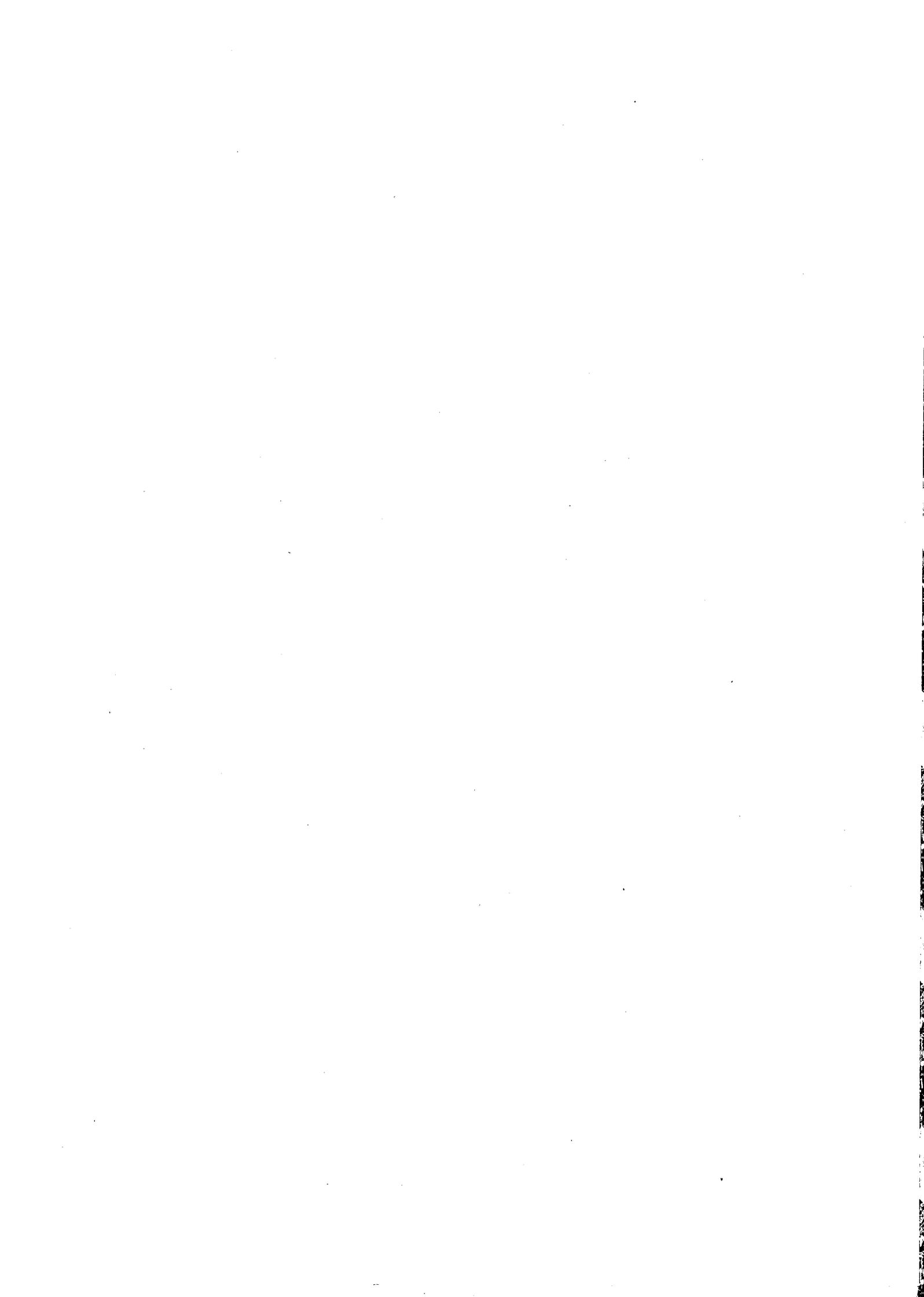
薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大 野 泰 雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0303008 号をもって諮問された食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチンを有効成分とする魚卵用消毒剤に係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



(別添)

鶏サルモネラ症 (サルモネラ・エンテリティディス・
サルモネラ・ティフィムリウム) (アジュバント加)
不活化ワクチン ("京都微研" ポールセーバーSE/ST)

1. 概要

- (1) 商品名：鶏サルモネラ症 (サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・
ティフィムリウム (アジュバント加) 不活化ワクチン
品目名： "京都微研" ポールセーバーSE/ST
- (2) 用途：種鶏及び採卵鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス及び
サルモネラ・ティフィムリウムの定着の軽減
本剤は、サルモネラ・エンテリティディス NT991 株及びサルモネラ・ティフ
ィムリウム A723 株を主剤とし、添加物等は、アジュバントとして水酸化アルミ
ニウムゲル、不活化剤・保存剤としてホルマリン及び pH 調整剤としてトリスマ
レイン酸緩衝食塩液を使用した不活化ワクチンである。
今般の残留基準の検討は、本ワクチンが動物用医薬品として製造販売の承
認申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響
評価がなされたことによるものである。
- (3) 有効成分：サルモネラ・エンテリティディス NT991 株及びサルモネラ・ティ
ィムリウム A723 株
- (4) 適用方法及び用量
1羽あたり 0.25 ml を5週齢以上の種鶏及び採卵鶏の脚部筋肉内に4～8週
間隔で2回注射する。本剤を食鳥処理場出荷前12週間は使用しないこととされ
ている。
- (5) 諸外国における使用状況
本ワクチンの諸外国の承認はない。

2. 安全性試験結果

5週齢の鶏の筋肉内に4週間間隔で2回本剤の投与 (0.25 mL/羽/回) を行い安
全性試験が実施されている。第1回投与日から第2回投与12週間までの16週に
わたり、注射部位の病理学的所見が観察されている。

注射部位の病理組織学的検査では、肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒が投与4、

8、12及び16週後の注射部位に散発的に認められた。認められた肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒は、投与12週後までは中程度の所見を示す個体が認められたが、16週後には軽度の所見を示す個体が認められたのみであった。なお、投与4週後に組織の壊死と考えられる病理組織学的所見は認められず、急性炎症を示唆する臨床観察所見（熱感及び腫脹）は比較的短期間で消失していることから、本製剤の局所傷害性は軽度なものと判断された。

3. 許容一日摂取量（ADI）評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年1月11日付け厚生労働省発食安第0111006号により、食品安全委員会あて意見を求めた鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチンに係る食品健康影響評価については、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

ただし、休薬期間については接種12週後に組織学的検査において、中程度から軽度の肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒が認められていることから、これらが軽微～消失することが認められた16週以降とするのが望ましいと考えられる。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

ただし、使用にあたっては、食品安全委員会における食品健康影響評価結果に基づき休薬期間を設定するとともに、本休薬期間が適切に遵守されるよう農林水産大臣あてに通知することが適当である。

(参 考)

これまでの経緯

平成20年 1 月 1 1 日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年 1 月 1 7 日	第222回食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年 1 月 2 9 日	第88回動物用医薬品専門調査会
平成20年 2 月 7 日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年 3 月 3 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 3 月 1 2 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成20年 3 月 2 7 日	第231回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

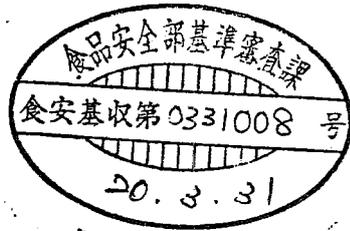
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

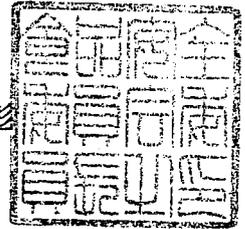
鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第326号
平成20年3月27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20年1月11日付け厚生労働省発食安第0111006号をもって貴省から当委員会に意見を求められた鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研，ポールセーバーSE/ST）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

鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研，ポールセーバーSE/ST）が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

動物用医薬品評価書

鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティ
ディス／サルモネラ・ティフィムリウム）（ア
ジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”
ポールセーバーSE／ST）

2008年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 鶏に対する安全性	6
(1) 安全性試験	6
(2) 臨床試験	7
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・参照	9

〈審議の経緯〉

- 2008年 1月 11日 農林水産大臣より製造販売承認に係る食品健康影響評価
について要請（19 消安第 12021 号）
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 0111006 号）
- 2008年 1月 15日 関係書類の接受
- 2008年 1月 17日 第 222 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 1月 29日 第 88 回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 2月 7日 第 225 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 2月 7日 より 2008年 3月 7日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 3月 25日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長
へ報告
- 2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

〈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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

要約

鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス／サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”ポールセーバーSE／ST）について食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるサルモネラ・エンテリティディス NT991 株 及び サルモネラ・ティフィムリウム A723 株は、不活化されておりヒト及び鶏に対する病原性の可能性はないと考えられる。また、アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価、本製剤の接種量及び休薬期間を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上より、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1, 2)

1. 主剤

主剤は、サルモネラ・エンテリティディス NT991 株 及び サルモネラ・ティフィムリウム A723 株である。

2. 効能・効果

種鶏及び採卵鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella* Enteritidis) 及びサルモネラ・ティフィムリウム (*S.Typhimurium*) の定着の軽減である。

3. 用法・用量

1羽当たり 0.25mL を 5 週齢以上の種鶏及び採卵鶏の脚部筋肉内に 4~8 週間隔で 2 回注射する。本製剤は食鳥処理場出荷前 12 週間は使用しないこととされている。

4. 添加剤等

本製剤 1 ボトル (250mL) 中、それぞれ不活化後総菌数 1×10^{12} 個以上が含まれている。添加剤等は、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲル (アルミニウムとして 1.1g 以下)、不活化剤・保存剤としてホルマリン (0.5mL 以下) 及び pH 調節剤としてトリスマレイン酸緩衝食塩液 (残量) が使用されている。

5. 開発の経緯

サルモネラ属菌は、わが国においてヒトの食中毒の病因物質である。2003 年より過去 15 年間の集計では、サルモネラ食中毒において原因の約半数がサルモネラ・エンテリティディスで、次いでサルモネラ・ティフィムリウムとなっている。2004 年には、本製剤と同種同効の鶏サルモネラ症 (サルモネラ・エンテリティディス/サルモネラ・ティフィムリウム) (油性アジュバント加) 不活化ワクチンが承認されているが、注射量 (0.5mL) により鶏のストレスが大きく、注射部位における異物の残留期間が長期 (44 週間) であった。そのため、本製剤は鶏に与えるストレスを軽減し、注射部位における残留期間を短縮することのできるワクチンとして開発された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

主剤であるサルモネラ・エンテリティディス NT991 株 及び サルモネラ・ティフィムリウム A723 株は、不活化されており、いずれも病原性を有しな

い。(参照1)

アジュバントとして使用されている水酸化アルミニウムゲル及び不活化剤・保存剤として使用されているホルマリンは、過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から適切に使用される限りにおいて食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると評価されている。また、pH調節剤として使用されているトリスマレイン酸緩衝食塩液()内はいずれも1,000mL中の分量)は、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール(トリアミノメタン)(2.42g)、マレイン酸(2.32g)、塩化ナトリウム(8.5g)、水酸化ナトリウム(0.9g)及び精製水から成り、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールは過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から適切に使用される限りにおいて食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると評価されている。また、マレイン酸はヒトの医薬品添加物として使用されている。(参照3~6)

2. 鶏に対する安全性

下記の試験により、本製剤の鶏に対する安全性が確認されている。

(1) 安全性試験(参照7)

白色レグホン種SPF鶏(雌雄各10羽/群)を用いて、本製剤の筋肉内投与(常用量:0.25mL/羽、10倍量:2.5mL、対照:リン酸緩衝食塩液)試験が実施された。投与は5週齢時及び9週齢時に行われている。第1回投与日から第2回投与12週後までの16週間にわたり、一般状態や血液所見、注射部位の病理組織学所見等について観察されている。

一般状態については、常用量群では投与に起因する影響は認められなかったが、10倍量群では、第1回及び第2回投与に共通して一過性の自発運動の低下及び食欲不振が認められた。

血液生化学検査において常用量群及び10倍量群ともに雌の総タンパク、グロブリンのパラメーターにわずかな変化が認められ、抗体産生と関連性のある変化と考えられたが、いずれも背景データにおける基準値範囲内の僅かな変化であった。

血液学的検査所見、剖検所見及び器官重量に変化は認められなかった。

注射部位については、常用量群及び10倍量群ともに臨床観察で腫脹が認められたが、それぞれ2日及び4~6日後までに消失した。一方、10倍量群で軽度な硬結が雌雄とも投与2日後から認められ投与9日後まで散見された。また、剖検では両群ともに注射部位筋肉内に黄色部が認められたが、常用量群では最終投与8週後(雌1例にのみ)まで残存し、投与12及び16週後では変化は認められなかった。10倍量群では最終投与4、8、12及び16週後に黄

色部が認められたが縮小傾向にあった。注射部位の病理組織学的検査では、肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒が常用量群の投与 4、8、12 及び 16 週後の注射部位に散発的に認められ、10 倍量群では投与 4、8、12 及び 16 週後のほぼ全例に認められた。常用量群で認められた肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒は、12 週までは中程度の所見を示す個体（それぞれ 10 例中 1 例ずつ）が認められたが、16 週後には軽度の所見を示す個体（それぞれ 10 例中 2 例及び 3 例）が認められたのみであった。なお、いずれの投与群においても投与 4 週後に組織の壊死と考えられる病理組織学的所見は認められず、急性炎症を示唆する臨床観察所見（熱感及び腫脹）は比較的短期間で消失していることから、本製剤の局所傷害性は軽度なものと判断された。

（2）臨床試験（参照 8）

2 農場（農場 1：品種ジュリアライト、73 日齢、2,419 羽/試験群、1,904 羽/対照群、農場 2：品種ボリスブラウン、54 日齢、1,529 羽/試験群、778 羽/対照群）において本製剤の臨床試験が実施された。

農場 1 及び農場 2 とともに被験薬注射後一過性の鶏群の沈静化が認められたが、いずれも程度は軽度であった。また、被験薬投与後の臨床観察、注射部位観察、体重測定、育成率、産卵率それぞれに対照群との間に有意差は認められず、本製剤の野外での安全性が確認されたとされている。

3. その他（参照 1）

本製剤は、主剤の不活化の確認、無菌試験、他の細菌等の混入否定、鶏を用いた安全性試験等が規格として設定され、それぞれの試験が実施され問題の無いことが確認された。さらに、これらについては、製造方法の中に規定されている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、本製剤の主剤であるサルモネラ・エンテリティディス NT991 株 及び サルモネラ・ティフィムリウム A723 株は、不活化されておりヒト及び鶏に対する病原性の可能性はないと考えられる。また、アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価、本製剤の接種量及び休薬期間を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上より、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

ただし、休薬期間については接種 12 週後に組織学的検査において、中程度から軽度の肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒が認められていることから、こ

れらが軽微～消失することが認められた16週以降とするのが望ましいと考えられる。

<参照>

- 1 株式会社 微生物化学研究所, “京都微研, ポールセーバーSE/ST 動物用医薬品製造販売承認申請書 (未公表)
- 2 株式会社 微生物化学研究所, “京都微研, ポールセーバーSE/ST 動物用医薬品製造販売承認申請書; 添付資料 1 (未公表)
- 3 食品安全委員会, 厚生労働省発食第 1111003 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (府食第 229 号の 2), 牛用マンヘミア・ヘモリチカ 1 型菌不活化ワクチン(リスポバル)の食品健康影響評価について, 2004 年
- 4 食品安全委員会, 15 消安第 6562 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (府食第 358 号の 1), 鳥インフルエンザワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について, 2004 年
- 5 食品安全委員会, 食品健康影響評価の結果の通知について (府食第 479 号), 動物用医薬品評価書 豚丹毒 (酢酸トコフェロールアジュバント加) 不活化ワクチン (ポーシリス ERY、ポーシリス ERY「IV」) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2007 年
- 6 医薬品添加物規格 2003, 薬事日報社, 2004 年, p655-656
- 7 株式会社 微生物化学研究所, “京都微研, ポールセーバーSE/ST 動物用医薬品製造販売承認申請書; 添付資料 9 (未公表)
- 8 株式会社 微生物化学研究所, “京都微研, ポールセーバーSE/ST 動物用医薬品製造販売承認申請書; 添付資料 1 4 (未公表)

厚生労働省発食安第0303001号
平成 2 0 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

アメトリン

平成 20 年 4 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 3 月 3 日厚生労働省発食安第 0303001 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくアメトリンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アメトリン

1. 品目名：アメトリン (Ametryn)

2. 用途：除草剤

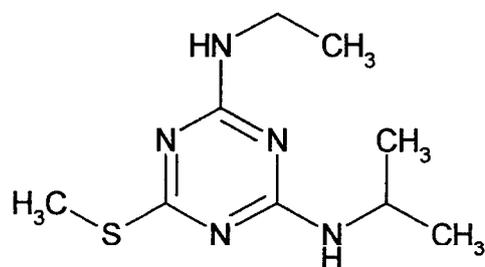
トリアジン系除草剤である。作用機構は光合成経路における酵素の阻害をすることにより作用すると考えられている。

3. 化学名：

*N*²-ethyl-*N*⁴-isopropyl-6-methylthio-1,3,5-triazine-2,4-diamine (IUPAC)

N-ethyl-*N*⁴-(1-methylethyl)-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	C ₉ H ₁₇ N ₅ S
分子量	227.35
水溶解度	183 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ P _{ow} =2.63

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬について、我が国では平成17年に農薬取締法に基づく登録が失効しており、現時点では使用は認められていない。

本薬の海外における使用法は以下のとおり。

80%アメトリンドライフロアブル剤（米国）

作物名	適用地帯	使用量	使用方法	使用時期	使用回数
とうもろこし	—	1.6lbs ai/A	散布	収穫30日前まで	1回
パイナップル	HI			収穫160日前まで	
さとうきび	FL	1.2lbs ai/A	散布または 空中散布	—	2回以内
	LA及びTX				
	HI	2.4lbs ai/A	散布		3回以内

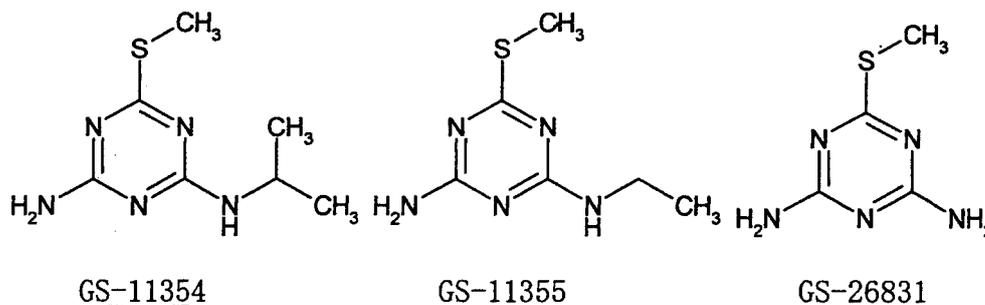
注) FL:フロリダ州、HI:ハワイ州、LA:ルイジアナ州、TX:テキサス州

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ アメトリン
- ・ *N*-isopropyl-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (GS-11354)
- ・ *N*-ethyl-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (GS-11355)
- ・ 6-(methylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine (GS-26831)



②分析法の概要

試料をメタノール/水混液にて抽出し、水層を濃縮する。さらに酸性条件下ヘキサン分配し、水層を分取する。分取した水層をアルカリ性条件下で、ジクロロメチレンで抽出した後、ガスクロマトグラフ (FPD^注) で定量する。

注) FPD: 炎光光度検出器 (Flame Photometric Detector)

定量下限 各成分: 0.02ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、表を参照。

表 アメトリン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし (穀粒)	15	80%水和剤	2 lb ai/A	1回	80-126日	<0.02
とうもろこし (穀粒)	9	80%水和剤	4 lb ai/A	1回	80-126日	<0.02(#)
とうもろこし (穀粒)	2	80%水和剤	6 lb ai/A	1回	80-126日	<0.02(#)
とうもろこし (穀粒)	2	80%水和剤	10 lb ai/A	1回	80-126日	<0.02(#)
パイナップル (果実)	8	80%水和剤	7.2 lb ai/A	1回	142-161日	<0.02-0.05(#)
パイナップル (果実)	3	80%水和剤	14.4 lb ai/A	1回	142-161日	<0.02(#)
パイナップル (果実)	2	80%水和剤	21.6 lb ai/A	1回	142-161日	<0.02(#)
さとうきび	9	80%水和剤	2.4-5.6 lb ai/A (合計 12lb ai/A)	3回	143-300日	<0.02(#)
さとうきび	2	80%水和剤	1.2 lbs ai/A	3回	143-300日	<0.02(#)
さとうきび	3	80%水和剤	2.4 lbs ai/A	2回	143-300日	<0.02(#)
さとうきび	2	80%水和剤	2.5 lbs ai/A	2回	143-300日	<0.02(#)
さとうきび	9	80%水和剤	4.8-11.2 lb ai/A (合計 24 lb ai/A)	3回	143-300日	<0.02(#)
バナナ (果実)	6	80%水和剤	3.2 lb ai/A	3回	6-7日	<0.02-0.04(#)
バナナ (果実)	2	80%水和剤	6.4 lb ai/A	3回	6-7日	<0.02-0.17(#)

注) GS-11354、GS-11355 及び GS-26831 については、とうもろこしの 2lb ai/A 施用された 2 試験において、GS-11355 が 0.03、0.04 ppm 検出され、バナナの 6.4lb ai/A 施用された 2 試験において、GS11354 が <0.02~0.04 ppm 検出された。この試験以外において GS-11354、GS-11355 及び GS-26831 はいずれも定量限界未満 (<0.02 ppm) であった。

7. 乳牛における残留試験

乳牛に対して飼料中濃度としてアメトリン 0、2.15、6.20、20.1ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 28～30 日間にわたり摂食させ、牛乳、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるアメトリン、GS-11354、GS-11355 及び GS-26831 含量を測定した(定量限界：臓器中各成分：0.02 ppm、乳中各成分：0.01 ppm)。牛乳については、投与開始後 1、3、7、14、21 及び 26 日目に採乳し分析を行った。その結果、全ての投与群においていずれも定量限界未満であった。

上記の結果に関連して、米国では、肉牛、乳牛及び豚における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^{注)}) は 0.15、0.18、0.04 ppm と評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden : MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

8. 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対してアメトリン 0、0.5、1.5、5 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり自由に摂取させ、投与終了後 2 日後の筋肉、皮膚、脂肪、肝臓に含まれるアメトリン、GS-11354、GS-11355 及び GS-26831 について測定を行った(定量限界:各成分 0.02 ppm)。また、鶏卵についても投与開始後 1、3、7、14、21、28 日に採卵しアメトリン、GS-11354、GS-11355 及び GS-26831 について分析した。その結果、全ての投与群においていずれも定量限界未満であった。

上記の結果に関連して、米国では MTDB を 0.04 ppm と評価している。

9. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305005 号により食品安全委員会あて意見を求めたアメトリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 7.2 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.072 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調

査した結果、米国においてとうもろこし、パイナップル等に、オーストラリアにおいて綿実、パイナップル等に基準が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アメトリン本体

作物残留試験及び畜産物への移行性試験において、アメトリン、GS-11354、GS-11355 及び GS-26831 について分析が行われているが、GS-11354、GS-11355 及び GS-26831 については一部の作物残留試験成績を除きいずれの結果においても定量下限未満であることから、GS-11354、GS-11355 及び GS-26831 については農産物及び畜産物の規制対象に含めないこととした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてアメトリンを設定している。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のアメトリン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(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.0
幼小児 (1~6歳)	0.1
妊婦	0.0
高齢者 (65歳以上)	0.0

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現 行 ppm	登録 有 無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	0.05	0.3			0.25; アメリカ	【<0.02- <0.02(#)(n=28)】
さといも類 かんしょ やまいも		0.3			0.25; アメリカ	
さとうきび	0.05	0.3			0.25; アメリカ	【<0.02(#)(n=25)】
すいか メロン類果実 まくわうり		0.4				
みかん なつみかんの果実全体 レモン オレンジ グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実		0.4				
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ		0.4			0.1; オーストラリア 0.1; オーストラリア 0.1; オーストラリア 0.1; オーストラリア 0.1; オーストラリア	
もも ネクタリン あんず すもも うめ おうとう		0.4				
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハuckleベリー その他のベリー類果実		0.4				
ぶどう かき		0.4				
バナナ キウイ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし	0.05	0.4			0.25; アメリカ 0.25; アメリカ	【<0.02-0.17(#)(n=8)】 【<0.02-0.05(#)(n=13)】
その他の果実		0.4				
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード		0.4			0.05; オーストラリア	
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.4				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のスパイス		0.4			0.25: アメリカ	
牛の筋肉		0.05			0.05: オーストラリア	
豚の筋肉		0.05			0.05: オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05			0.05: オーストラリア	
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05			0.05: オーストラリア	
豚の肝臓		0.05			0.05: オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05			0.05: オーストラリア	
牛の腎臓		0.05			0.05: オーストラリア	
豚の腎臓		0.05			0.05: オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05			0.05: オーストラリア	
牛の食用部分		0.05			0.05: オーストラリア	
豚の食用部分		0.05			0.05: オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05			0.05: オーストラリア	
乳		0.05			0.05: オーストラリア	

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

【 】で示した結果等については、海外で実施された作物残留試験成績を示した。

注) バナナについては、作物残留試験が実施されているものの、参考とする米国においてバナナの使用 방법이維持されなくなったことから、基準値(案)を設定しないこととした。

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

アメトリン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

(別紙2)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.05	0.1	0.2	0.1	0.0
さとうきび	0.05	0.7	0.6	0.5	0.6
パイナップル	0.05	0.0	0.1	0.0	0.0
計		0.8	0.8	0.7	0.7
ADI比 (%)		0.0	0.1	0.0	0.0

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準値の告示
平成19年 3月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 3月 8日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 4月13日 第6回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
平成19年 6月 6日 第19回農薬専門調査会幹事会
平成19年 7月19日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 9月13日 食品安全委員会（報告）
平成19年 9月13日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年 3月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 3月12日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

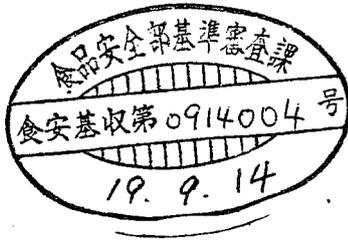
- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申 (案)

アメリン

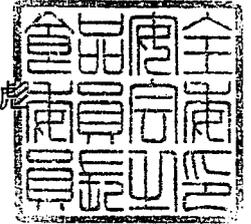
食品名	残留基準値
	ppm
どうもろこし	0.05
さとうきび	0.05
パイナップル	0.05



府 食 第 871 号
平成 19 年 9 月 13 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305005 号をもって貴省から当委員会に対し
て求められたアメトリ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

アメトリンの一日摂取許容量を 0.072 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

アメトリン

2007年9月

食品安全委員会

目次

・ 目次	- 1 -
・ 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	- 5 -
I. 評価対象農薬の概要	- 6 -
1. 用途	- 6 -
2. 有効成分の一般名	- 6 -
3. 化学名	- 6 -
4. 分子式	- 6 -
5. 分子量	- 6 -
6. 構造式	- 6 -
7. 開発の経緯	- 6 -
II. 毒性等に関する科学的知見	- 7 -
1. 動物体内運命試験	- 7 -
(1) 哺乳類における薬物動態 (ラット)	- 7 -
(2) 畜産動物における薬物動態	- 7 -
① ヤギ	- 7 -
② ニワトリ	- 8 -
2. 植物体内運命試験	- 8 -
3. 土壌中運命試験	- 9 -
(1) 土壌中運命試験	- 9 -
(2) 土壌吸着試験	- 9 -
4. 水中運命試験	- 9 -
5. 土壌残留試験	- 9 -
6. 作物残留試験	- 9 -
7. 一般薬理試験	- 9 -
8. 急性毒性試験	- 9 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 10 -
10. 亜急性毒性試験	- 10 -
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	- 10 -
(2) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	- 10 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 11 -
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	- 11 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	- 11 -
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	- 11 -
12. 生殖発生毒性試験	- 12 -
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	- 12 -
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	- 12 -
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	- 12 -
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 13 -

13. 遺伝毒性試験	- 13 -
Ⅲ. 総合評価	- 14 -
・別紙1：代謝物/分解物略称	- 17 -
・別紙2：検査値等略称	- 18 -
・参照	- 19 -

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 3月 5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 0305005号) (参照2~6)
2007年 3月 6日 同接受
2007年 3月 8日 食品安全委員会第 181 回会合 (要請事項説明) (参照 7)
2007年 4月 13日 農薬専門調査会確認評価第一部会第 6 回会合 (参照 8)
2007年 6月 6日 農薬専門調査会幹事会第 19 回会合 (参照 9)
2007年 7月 19日 食品安全委員会第 199 回会合 (報告)
2007年 7月 19日より 8月 17日 国民からの御意見・情報の募集
2007年 9月 11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
2007年 9月 13日 食品安全委員会第 206 回会合 (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 * : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田真理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

要 約

トリアジン系除草剤である「アメトリン」(IUPAC: *N*²-エチル-*N*⁴-イソプロピル-6-メチルチオ-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン) について、各種評価書(米国及び豪州の評価書)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書における試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(トウモロコシ、サトウキビ及びバナナ)、土壌中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びウサギ)、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、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで精巣間細胞腫等の増加が認められたが、本剤に遺伝毒性は認められず、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の7.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.072 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

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：アメトリン

英名：ametryn (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*N*²-エチル-*N*¹-イソプロピル-6-メチルチオ-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

英名：*N*²-ethyl-*N*¹-isopropyl-6-methylthio-1,3,5-triazine-2,4-diamine

CAS(No.834-12-8)

和名：*N*エチル-*N*²(1-メチルエチル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

英名：*N*ethyl-*N*²(1-methylethyl)-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-2,4-diamine

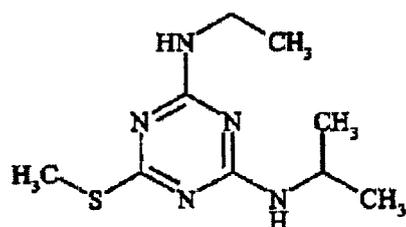
4. 分子式

C₉H₁₇N₅S

5. 分子量

227.35

6. 構造式



7. 開発の経緯

アメトリンは、Ciba Geigy 社 (現 Syngenta AG 社) により開発されたトリアジン系除草剤であり、1964年アメリカで最初にサトウキビへの使用が登録された。現在ではサトウキビの他、トウモロコシ、パイナップルに使用されている。

日本では現在農薬として登録されていない (2005年に失効)。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

米国 EPA 評価書(2004 年、2005 年) 及び豪州 APVMA 評価書 (1966~2003 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3~6)

各種運命試験(II. 1~2)は、アメトリンのトリアジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの(^{14}C -アメトリン)を用いて実施された。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) 哺乳類における薬物動態 (ラット)

^{14}C -アメトリンまたは非標識アメトリンを SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に単回経口投与 (0.5 または 200 mg/kg 体重)、反復経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与) または単回静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) し、ラットにおける動物体内運命試験が実施された。

単回または反復経口投与後、アメトリンは速やかに吸収された。アメトリンは広く分布し、全ての組織、臓器中で検出されたが、残留量は総投与放射能 (TAR) の 1%未満であった。肝で残留量が最大であった (0.312 %TAR)。高用量投与群では各組織の残留量は 1.02~2.04 %TAR であり、血液、脾、腎、肝に残留が多かった。

アメトリンは投与後 7 日間で 89 %TAR 以上が排泄され (そのほとんどは 48 時間以内に排泄され)、尿中には 50~61 %TAR、糞中には 30~42 %TAR 排泄された。尿中には 35~36 種類の代謝物 (ほとんどが有極性化合物で、抱合体及び非抱合体が存在した) が検出され、うち 13 種類が同定された。主要な代謝物はアメトリンの *N* 脱アルキル体及びグルタチオン抱合体であった。

用量、投与方法 (単回、反復、単回静脈内)、性別によって薬物動態パラメーターに違いは見られなかった。(参照 4、6)

(2) 畜産動物における薬物動態

① ヤギ

ヤギ (雌二匹) に ^{14}C -アメトリンを 3 日間混餌 (50 ppm) 投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。乳汁中の残留放射能の最大値は投与 2 日後の 0.686 及び 1.28 $\mu\text{g/g}$ であった。と殺時、残留放射能は肝、腎、筋肉、脂肪においてそれぞれ 2.71~2.89 $\mu\text{g/g}$ 、3.0~3.05 $\mu\text{g/g}$ 、0.092~0.137 $\mu\text{g/g}$ 、0.084~0.088 $\mu\text{g/g}$ であった。

ヤギの組織及び乳汁中の主な化合物はアメトリン、代謝物 CG-3、CG-2 であった。アメトリンは脂肪で総残留放射能 (TRR) の 40 %、筋肉で 9.7 %TRR、肝、腎、乳汁で 0.2~2.3 %TRR、代謝物 CG-3 は脂肪で 20.8 %TRR、筋肉で 11.5 %TRR、肝、腎、乳汁で 1.9~2.4 %TRR、代謝物 CG-2 は筋で 13.5 %TRR、乳汁及び腎で 7.0~9.6 %TRR、肝及び脂肪で 3.3~4.7 %TRR、代謝物 CG-4 は乳汁及び全組織で 0.9~4.6 %TRR 存在した。アメトリン及びこの 3 種類の代謝物を併せた残留量は乳汁で 16.4 %TRR、肝で 9.1 %TRR、腎で 12.5 %TRR、筋で 37.1 %TRR、脂肪で 71.2 %TRR であった。これらの化合物の合計残留濃度は 0.03 (筋) ~0.37 $\mu\text{g/g}$ (腎) であった。他にトリアジン

環を有する代謝物が乳汁及び組織で 0.3~9.8 %TRR 検出された。

家畜 (ヤギ) における代謝はイソプロピル基及びエチル基の *N*-脱アルキル化及び 6 位の修飾、それに続く抱合化であり、トリアジン環構造は変化しないと考えられた。
(参照 4)

② ニワトリ

ニワトリ (一群雌 10 羽) に ¹⁴C-アメトリンを 3 日間混餌 (50 ppm) 投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。卵中の残留放射能の最大値は投与 3 日目の卵白で 0.099 µg/g、卵黄で 0.268 µg/g であった。と殺時の残留放射能は肝、筋、皮膚、脂肪でそれぞれ 4.98 µg/g、0.379~0.558 µg/g、0.618 µg/g、0.240 µg/g であった。アメトリンは脂肪で 40 %TRR、皮膚、卵黄、筋肉で 0.3~2.7 %TRR 存在し、代謝物 CG-2 は卵白で 52 %TRR、卵黄で 10.4 %TRR、筋肉で 5.7~8.7 %TRR、脂肪及び肝で 1.2~1.6 %TRR であった。アメトリンと 3 種類の代謝物 (CG-2、CG-3 及び CG-4) を合わせた残留量は卵白で 63.7 %TRR、卵黄で 14.3 %TRR、筋で 14~24 %TRR、脂肪で 51.7 %TRR、肝で 7.4 %TRR であった。残留濃度は 0.03 (卵黄) ~0.42 (肝) µg/g であった。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-アメトリンを用い、トウモロコシ、サトウキビ及びバナナにおける植物体内運命試験が実施された。

トウモロコシ (温室栽培、品種不明) に ¹⁴C-アメトリンを 4480 g ai/ha の用量で発芽後 (30~46 cm 成長期) 株元に散布した。散布 56 日後の茎葉中の残留放射能は 2.47 mg/kg であり、散布 111 日後の成熟期には茎葉で 4.56 mg/kg、穀粒で 0.16 mg/kg であった。成熟時の、茎葉の有機溶剤抽出残留化合物はアメトリン (1.8 %TRR)、CG-3 (0.2 %TRR) であった。成熟組織では、残留放射能の多くは多数の水溶性化合物及び不溶性残渣にあった。水溶性化合物は茎と葉では 14 種類、それぞれ 0.7~12.7 %TRR 存在したがそのほとんどが 10 %TRR 以下であった。

サトウキビ (温室栽培、品種不明) に ¹⁴C-アメトリンを 8970 g ai/ha の用量で発芽前に、4480 g ai/ha の用量で定植後 29 日及び 50 日に根元散布した。最初の散布から 29 日及び 50 日後に収穫した茎葉の残留放射能はそれぞれ 0.12 及び 1.57 mg/kg であった。茎及び葉を分けた試料中では散布 84 日後でそれぞれ 0.40 及び 2.17 mg/kg、散布 202 日後で 0.42 及び 3.06 mg/kg であった。成熟組織には 14 種類の代謝物が存在したが、葉で 1 成分が 12.6 %TRR 存在した他はすべて 10 %TRR 未満であった。

バナナ (温室栽培、品種不明) に、1.07 m の高さに達した時から始めて 112 または 120 日間隔で ¹⁴C-アメトリンを 3 回土壤に直接散布した (散布量不明)。残留放射能は 2 回目の散布から 31 日後の未成熟葉で 0.579 mg/kg、2 回目の散布 69 日後 (成熟期) の葉で 1.59 mg/kg であった。成熟果実中の残留放射能は 0.087 mg/kg であり、葉よりは低かったが、果皮 (0.098 mg/kg) 及び果肉 (0.076 mg/kg) にほぼ同程度分布していた。葉及び果実からはアメトリンを含め、全部で 10 種類のトリアジン環を有する化合物が同定された。

植物においてアメトリンは広範に代謝され、最初に *N*-脱アルキル化及び脱硫酸化 (酸化

及び水酸化) によってトリアジン環を有する多様な代謝物が生じたが、それぞれの化合物は可食部で 10 %TRR 未満であった。従って、アメトリンのみを暴露評価の対象化合物とすべきと考えられた。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

好氣的土壌中におけるアメトリンの半減期は 9.6~38 日であった。アメトリンは加水分解に対しては安定であり、揮発性も低いため、土壌表面からの揮発による消失分は少ないと考えられた。土壌中に分解物として CG-3、CG-4 及び 2 種のアメトリン酸化物が存在した。アメトリン酸化物から環境中の条件によって酸化還元反応が起こると再びアメトリンが生成されると考えられた。(参照 3)

(2) 土壌吸着試験

土壌吸着試験により、アメトリンの壤土、砂壤土及び砂土における吸着係数 K_d は 1.07~1.21、粘土における吸着係数 K_d は 26.2 であり、粘土以外の土壌では水系に流出しやすいことが示された。(参照 4)

4. 水中運命試験

水中運命試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

8. 急性毒性試験

アメトリンのラットを用いた急性経口毒性試験及び急性吸入毒性試験、ウサギを用いた急性経皮毒性試験が実施された。各試験の結果は表 1 に示されている。(参照 3、4、6)

表1 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	1360	1010
		673	
経皮	ウサギ	>2020	
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L) *	
		①	>5.03
		②	0.465

*：吸入毒性試験の①はエアロゾルを使用、②は剤型不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

アメトリンは、ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験において米国 EPA では陰性と判断されたが豪州 APVMA では軽度の刺激性ありと判断された。モルモットを用いた皮膚感作性試験では米国 EPA では陰性と判断されたが豪州 APVMA では軽度の皮膚感作性ありと判断された。いずれにしても、アメトリンは日本での農薬登録がなく、国内での使用が想定されないことから、食品安全委員会はアメトリンの接触によるリスクを重要とは考えなかった。(参照 3、4、6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、100、500 及び 2000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また回復群 (一群雌雄各 10 匹、0 及び 2000 ppm 混餌投与) を設け、90 日間投与後、4 週間観察した。

2000 ppm 投与群の雌雄で RBC の減少、Hb の低下が、同群雄で飲水量の増加、脾臓へのヘモジデリン沈着が見られた。500 ppm 以上投与群の雌雄で PT の延長が、同群雌で Ht 低下、ALP 上昇が見られた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で PT の延長等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 7.4 mg/kg 体重/日、雌 : 7.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

(2) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、10、100 及び 1000 mg/kg 体重/日、一日 6 時間、21~24 日間) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で見られた体重増加抑制、摂餌効率低下は検体投与の影響と考えられた。雄の T.Chol 及び TG の変化からアメトリンの肝への影響が示唆された。また臓器重量の変化から、脾臓、心臓、前立腺、精巣への影響も示唆されたが、これらの臓器に肉眼的病理所見は見られなかった。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚への影響は見られなかった。(参照 4、6)

1.1. 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 6~8 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2000、4000/2500 及び 8000/6000/3000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。4000 ppm 投与群及び 8000 ppm 投与群では体重増加抑制が見られたため、4000 ppm 投与群は試験開始 29 週後に投与量を 2500 ppm に、8000 ppm 投与群は試験開始 4 週後に 6000 ppm、8 週後に 3000 ppm に変更した。

2500 ppm 以上投与群で臨床症状として運動失調、痙攣、蒼白、振戦等が見られたほか、雌雄とも低体重、体重増加抑制、摂餌量減少が見られた。2000 ppm 以上投与群では貧血、AST、ALT、ALP 及び GGT の上昇が見られ、また病理組織学的検査において肉芽腫性肝炎、化膿性肝炎、リンパ球性肝炎、単細胞壊死、色素沈着、空胞変性、胆管増生及び壊死、リンパ組織、精巣、唾液腺の萎縮等の変化が見られた。試験終了後 4 週間の回復期間中の変化から、これらの病変は回復可能であることが示唆された。

本試験において、2000 ppm 以上投与群の雌雄で AST、ALT、ALP 及び GGT の上昇等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 7.2 mg/kg 体重/日、雌: 8.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、6)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 70 匹、52 週と殺群一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500 及び 5000/4000/2000 ppm) 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。5000 ppm 投与群は体重増加抑制が見られたので投与量を試験開始 141 日後に 4000 ppm、239 日後に 2000 ppm に変更した。対照群及び最高用量群のうち雌雄 10 匹を、試験終了後 4 週間対照飼料を与え、回復群とした。

5000/4000/2000 ppm 投与群の雌雄で生存率の上昇、摂餌効率の低下、肝細胞過形成が見られた。同群雄では腎盂石灰化/結石、下垂体過形成、精巣間細胞過形成が、雌では変異肝細胞巣が見られた。腫瘍性病変として、同群の雄で精巣間細胞腫、精巣上体中皮腫及び甲状腺ろ胞細胞腫瘍、同群雌で肝細胞腺腫及び乳腺腺癌の増加が認められた。

本試験において、5000/4000/2000 ppm 投与群の雌雄で摂餌効率の低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 21 mg/kg 体重/日、雌: 26 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4)

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、1000 及び 2000 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験において、投与に関連した所見及び腫瘍性病変の増加は見られなかったため、無毒性量は雌雄とも 2000 ppm (雌雄: 300 mg/kg 体重/日) と考えられた。なお、用量

を設定するために行ったマウスを用いた 28 日間混餌投与試験において、1000 及び 2000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が見られたことから、本試験における用量設定は適切であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照 4~6)

1.2. 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 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200 及び 2000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では 2000 ppm 投与群の各世代雌雄で低体重、体重増加抑制及び摂餌量減少が見られた。P 世代雌雄では摂餌効率が減少したが、F₁ 世代雌雄では摂餌効率はわずかに上昇した。児動物では 2000 ppm 投与群の各世代雌雄で低体重及び体重増加抑制が見られた。特に F₁ の児動物 (F₂ 世代) で体重の減少が大きかった。

本試験の無毒性量は、親動物及び児動物とも 200 ppm (P 雄 : 14 mg/kg 体重/日、P 雌 : 26 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 13 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 14 mg/kg 体重/日) であると考えられた¹。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4)

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、5、50 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。ラットは妊娠 20 日目にと殺した。

母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で活動性の低下、死亡率の上昇、摂餌量減少、低体重及び体重増加抑制が見られた。

胎児では投与に関連した影響は見られなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 250 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 4、6)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、15、75、150 及び 270 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。ラットは妊娠 21 日目にと殺した。

母動物では、270 mg/kg 体重/日投与群では行動の変化及び投与に関連した死亡が見られた。150 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量及び体重が減少した。75 mg/kg 体重/日以上投与群で着床部位に出血性変性が見られた。

胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延が見られた。

本試験の無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 75 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 6)

¹ P 世代 200 ppm 投与群雌に誤って 2000 ppm 投与群用の飼料を 7 日間給餌したため、P 雌の平均検体摂取量が多くなっている。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 19 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、1、10 及び 60 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。ウサギは妊娠 29 日目にと殺した。

母動物では 60 mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量の減少、肝の絶対及び比重量²の増加が見られた。

胎児では投与に関連した影響は見られなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 60 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 4、6)

1.3. 遺伝毒性試験

アメトリンの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。結果は表 2 に示されている。いずれの試験結果も陰性であり、アメトリンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4~6)

表 2 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	0, 20, 80, 320, 1280, 5120 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成試験	① 0.41~100 µg/mL ② 0.137~33.3 µg/mL	陰性
	小核試験	① 800 mg/kg 体重 処理時間: 16, 24, 48 時間 ② 200, 400, 800 mg/kg 体重 処理時間: 24 時間	陰性

² 体重比重量を比重量という。

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アメトリン」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験において、アメトリンは動物体内で速やかに吸収、代謝、排泄され、主要排泄経路は尿中であった。主要な代謝物はCG-2、CG-3、CG-4であった。

植物体内運命試験において、アメトリンは広範に代謝され、主要な代謝物はCG-3であった。

各種毒性試験結果から、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで精巣間細胞腫等の増加が認められたが、本剤に遺伝毒性は認められず、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアメトリン（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた評価書に記載されている各試験の無毒性量等は表3に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の7.2 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0.072 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ADI	0.072 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	7.2 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表3 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 25, 100, 500, 2000 ppm 雄: 0, 1.9, 7.4, 36.1, 146 雌: 0, 2.0, 7.6, 36.2, 140	雄: 7.4 雌: 7.6 体重増加抑制、PT の延長等	/	雄: 7.4 雌: 7.6 PTの延長等
	2年間 慢性毒性 /発がん 性併合 試験	0, 50, 500, 5000/4000/2000 ppm 雄: 0, 2, 21, 145 雌: 0, 2.5, 26, 176	雄: 2 雌: 2.5 体重増加抑制等 (雄で精巣間細胞 腫等、雌で肝細胞 腺腫等の増加)	2.2 貧血、肝障害等 (腫瘍の増加)	雄: 21 雌: 26 摂餌効率の低下等 (雄で精巣間細胞 腫等、雌で肝細胞 腺腫等の増加)
	2世代 繁殖試験	0, 20, 200, 2000 ppm P雄: 0, 1.4, 14, 132 P雌: 0, 1.5, 26, 134 F ₁ 雄: 0, 1.3, 13, 131 F ₁ 雌: 0, 1.4, 14, 138	親動物及び児動物 P雄: 14 P雌: 26 F ₁ 雄: 13 F ₁ 雌: 14 体重増加抑制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	2 摂餌量及び体重増 加の一時的変化 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物及び児動物 P雄: 14 P雌: 26 F ₁ 雄: 13 F ₁ 雌: 14 体重増加抑制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験①	0, 5, 50, 250	母動物: 5 胎児: 250 母動物: 眼瞼下垂、 流涎の増加 胎児: 影響なし (催奇形性は認め られない)	5 母動物: 眼瞼下垂 等 (催奇形性は認め られない)	母動物: 50 胎児: 250 母動物: 活動性の低 下等 胎児: 影響なし (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0, 15, 75, 150, 270	/	15 母動物: 着床部位 出血性変性 胎児: 低体重、 骨化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物: 15 胎児: 75 母動物: 着床部位 出血性変性 胎児: 低体重、 骨化遅延 (催奇形性は認め られない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
マウス	2年間 発がん性 試験	0, 10, 1000, 2000 ppm ----- 雌雄 : 0, 1.5, 150, 300	雌雄 : 300 毒性所見無し (発がん性は認め られない)	300 毒性影響なし (発がん性は認め られない)	雌雄 : 300 毒性所見無し (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 1, 10, 60	母動物 : 10 胎児 : 60 母動物 : 体重減少 等 胎児 : 影響なし (催奇形性は認め られない)	母動物 : 10 母動物 : 体重減少 等 (催奇形性は認め られない)	母動物 : 10 胎児 : 60 母動物 : 体重減少等 胎児 : 影響なし (催奇形性は認め られない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0, 20, 200, 2000, 4000/2500, 8000/6000/3000 ppm ----- 雄 : 0, 0.71, 7.2, 70, 103, 83 雌 : 0, 0.84, 8.1, 74, 112, 92	雄 : 7.2 雌 : 8.1 AST, ALT 上昇等	8 貧血、肝変性性病 変等	雄 : 7.2 雌 : 8.1 AST, ALT 上昇等
ADI (cRfD)			NOAEL : 7.2 UF : 100 cRfD : 0.072	NOAEL : 2 SF : 100 ADI : 0.02	NOAEL : 7.2 SF : 100 ADI : 0.072
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒 性試験	ラット 2 世代繁殖 試験	イヌ 1 年間慢性毒 性試験

/: 試験記載なし

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	名称、化学名
CG-2	2,4-diamino-6-methylthio- <i>s</i> -triazine
CG-3	<i>N</i> De-ethyl-ametryn : 2-amino-4-isopropylamino-6-methylthio- <i>s</i> -triazine
CG-4	<i>N</i> De-propyl-ametryn : 4-amino-2-ethylamino-6-methylthio- <i>s</i> -triazine

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
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 (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ (= γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP))
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TRR	総残留放射能

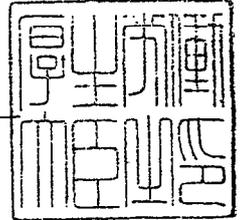
<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 食品健康影響評価について：食品安全委員会第181回会合資料1-1（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-1.pdf>）
- 3 US EPA：Reregistration Eligibility Decision(RED) for Ametryn（2005）
- 4 US EPA：Revised Memo to Incorporate Responses to Phase 3 Public Comments.Ametryn:HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document（2005）
- 5 US EPA：AMETRYN:Report of the Cancer Assessment Review Committee(2004)
- 6 Australia APVMA：Ametryn Evaluation Report(1966-2003)
- 7 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第181回会合資料1-4（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-4.pdf>）
- 8 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第6回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai6/index.html）
- 9 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第19回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai19/index.html）

厚生労働省発食安第0303002号
平成 2 0 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

インダノファン

平成 20 年 4 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 3 月 3 日厚生労働省発食安第 0303002 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくインダノファンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

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

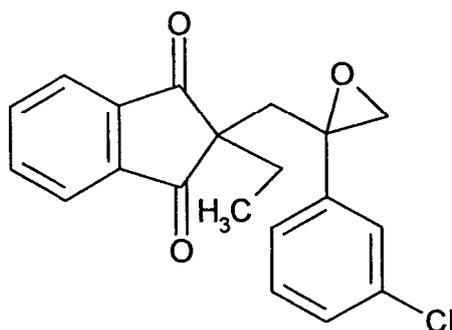
インダン骨格を有する除草剤である。作用機構として、蛋白質及び脂肪酸の生合成を阻害することで、細胞分裂・伸長を阻害し、雑草の生育を停止し枯死させると考えられている。除草活性はS体のみが存在する。

3. 化学名：

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

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

4. 構造式及び物性



原体中組成 R : S = 1 : 1

分子式 $C_{20}H_{17}ClO_3$
分子量 340.8
水溶解度 17.1 mg/L (25°C)
分配係数 $\log_{10} Pow = 3.59$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 3.0%インダノファン・7.0%クロメプロップ・1.4%ベンスルフロンメチル水和剤

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用方法	適用 地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (東北) ヘラオモダカ クログワイ (東北) オモダカ ヒルムシロ セリ エゾノサヤヌカグサ (北海道) シズイ (東北) アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし移植後 30日まで	砂壤土 ～埴土	500mL/10a	1回	原液湛水散布 又は 無人ヘリコプター による滴下	北海道
	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし移植後 30日まで	水口施用				東北	

インダノファンを含む農薬の総使用回数：2回以内

クロメプロップを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(2) 1.5%インダノファン・0.060%アジムスルフロン・0.30%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) オモダカ (東北、近畿・中国 ・四国、九州) ヒルムシロ (北陸、近畿・中国 ・四国を除く) セリ(九州を除く) クログワイ (東北、近畿・中国 ・四国、九州) コウキヤガラ(東北) シズイ(東北) エゾノサヤヌカグサ (北海道) アオミドロ・藻類 による表層はく離 (九州を除く)	移植後 5~20 日 (ノビエ2.5葉期まで)	砂壤土~埴土 (減水深2cm/日以下、 但し砂壤土では 減水深1.5cm/日以下)	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道
		移植後 5~15日 (ノビエ2.5葉 期 まで)	砂壤土~埴土 (減水深1.5cm/日以下)				東北
			壤土~埴土 (減水深2cm/日以下)				北陸
			埴壤土~埴土 (減水深1cm/日以下)				関東・東山・ 東海の早期 栽培地帯
			砂壤土~埴土 (減水深2cm/日以下)				関東・東山・ 東海の普通期 栽培地帯
			砂壤土~埴土 (減水深1.5cm/日以下)				近畿・中国・ 四国の普通期 栽培地帯
			壤土~埴土 (減水深1.5cm/日以下)				九州の 普通期 栽培地帯

インダノファンを含む農薬の総使用回数：2回以内

アジムスルフロンを含む農薬の総使用回数：1回

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(3) 1.4%インダノファン・3.5%クロメプロップ・4.0%ダイムロン・0.51%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用 方法	適用地帯	ダイムロンを 含む農薬の 総使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ クログワイ オモダカ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離 (北陸を除く)	移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土 ～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	全域 (北海道、東北を 除く)の普通期 及び早期栽培地帯	3回以内 (育苗箱散 布は1回以 内、本田では 2回以内)
直播 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ	稲1葉期～ ノビエ2.5葉期 ただし、収穫90日前まで	壤土～ 埴土				全域 (北海道、東 北を除く)	2回以内

インダノファンを含む農薬の総使用回数：2回以内
 クロメプロップを含む農薬の総使用回数：2回以内
 ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(4) 2.8%インダノファン・7.0%クロメプロップ・1.5%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用方法	適用 地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ クログワイ (東北) オモダカ ウリカワ ミズガヤツリ (東北) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし 移植後30日まで	砂壤土 ～埴土	小包装 (パック) 10個 (500g)/10a	1回	水田に小包装 (パック)のまま 投げ入れる。	北海道 東北

インダノファンを含む農薬の総使用回数：2回以内

クロメプロップを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(5) 4.0%インダノファン・0.70%ピラゾスルフロンエチル・20.0%プロモブチド粒剤

作物名	適用雑草・病変名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用方法	適用 地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く)	移植後 5~15 日 (ノビエ2葉期まで)	砂壤土 ~埴土	小包装 (パック) 10 個 (300g)/10a	1 回	水田に 小包装 (パック) のまま投げ 入れる。	北海道
	ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ クログワイ (北海道を除く) アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後 5~15 日 (ノビエ2.5葉期まで)					全域 (北海道を除く) の普通期及び 早期栽培地帯

インダノファンを含む農薬の総使用回数：2回以内

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数：1回

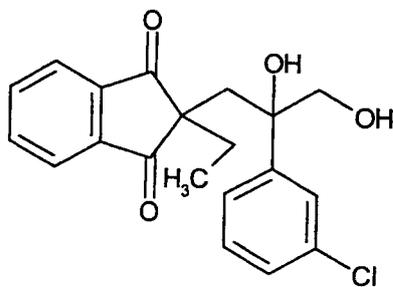
プロモブチドを含む農薬の総使用回数：2回以内

6. 作物残留試験

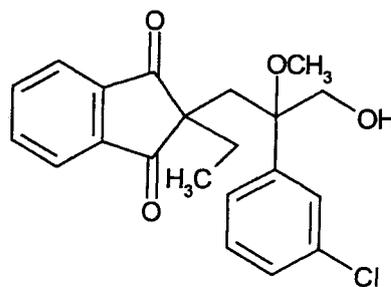
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ インダノファン
- ・ 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 (IP-diol)
- ・ 2-[2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキ-2-メトキシプロピル]-2-エチルイン
ダン-1,3-ジオン (IP-diol-2Me)



IP-diol



IP-diol-2Me

② 分析法の概要

試料をアセトンで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、インダノファンについてはガスクロマトグラフ (ECD^{注)})、IP-diol については高速液体クロマトグラフ、IP-diol-2Me についてはガスクロマトグラフ (MSD) で定量する。

注) ECD : 電子捕獲検出器 (Electron Capture Detector)

定量限界 各成分 : 0.01~0.04 ppm

(2) 作物残留試験結果

水稲

水稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、1.5% 粒剤を計 2 回施用 (1kg/10a) したところ、施用後 93, 101 日の最大残留量^{注1)} は、以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

インダノファン : <0.01、<0.01 ppm

IP-diol : <0.01、<0.01 ppm

IP-diol-2Me : <0.01、<0.01 ppm

水稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、1.5% 粒剤を計 2 回施用 (1kg/10a) したところ、施用後 93, 101 日の最大残留量は、以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

インダノファン : <0.04、<0.04 ppm

IP-diol : <0.04、<0.04 ppm

IP-diol-2Me : <0.04、<0.04 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙 1 を参照。

注) 最大残留量 : 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考 : 平成 10 年 8 月 7 日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

注 2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

7. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数 (BCF : Bioconcentration Factor) から、以下の通り魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田においてのみ使用されることから、水田 PECtier2^{注2)} を算出したところ、0.061ppb となった。

(2) 生物濃縮係数

インダノファン（第一濃度区：0.02ppm、第二濃度区：0.002ppm）を用いた8週間の取込期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。インダノファンの分析の結果から、BCFは108と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度：0.061ppb、BCF：108 とした。

$$\text{推定残留量} = 0.061\text{ppb} \times (108 \times 5) = 32.94\text{ppb} = 0.03294\text{ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

(参考：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

8. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年9月13日付け厚生労働省発食安第0913008号により食品安全委員会あて意見を求めたインダノファンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.356 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった）

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類） 慢性毒性／発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.0035 mg/kg 体重/day

9. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査

した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

インダノファン本体

作物残留試験において、インダノファン、IP-diol 及び IP-diol-2Me の分析が行われているが、IP-diol 及び IP-diol-2Me はいずれも定量下限未満であることから、IP-diol 及び IP-diol-2Me を農産物の規制対象として含めないこととした。

また、水産物については魚介類への推定残留量を算出する際に得られた実測 B C F および水産 P E C がインダノファンのみを対象としていることから、水産物の規制対象をインダノファンのみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてインダノファンを設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のインダノファン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1日摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	7.0
幼小児 (1~6歳)	11.9
妊婦	5.5
高齢者 (65歳以上)	7.0

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

インダノファン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【インダノファン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	2	1.5%粒剤	1kg/10a水面施用	2回	93日	圃場A:<0.01 (2回、93日) (#) 圃場B:<0.01 (2回、104日) (#)
					101日	
水稲 (稲わら)	2	1.5%粒剤	1kg/10a水面施用	2回	93日	圃場A:<0.04 (2回、93日) (#) 圃場B:<0.04 (2回、104日) (#)
					101日	

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
 なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「インダノファン」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

農薬名

インダノファン

(別紙2)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.05	0.1	○			<0.01(#), <0.01(#)
魚介類	0.04					

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

インダノファン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
魚介類	0.04	3.8	1.7	3.8	3.8
計		13.0	6.6	10.7	13.2
ADI比 (%)		7.0	11.9	5.5	7.0

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成11年 8月24日 初回農薬登録
- 平成19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）
- 平成19年 9月13日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成19年 9月20日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成19年10月 3日 第16回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 平成19年11月 9日 第31回農薬専門調査会幹事会
- 平成19年11月22日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成20年 1月10日 食品安全委員会（報告）
- 平成20年 1月10日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成20年 3月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成20年 3月 4日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

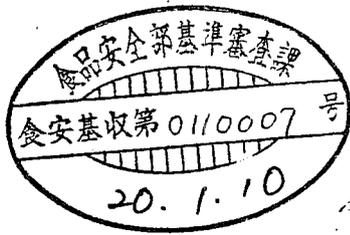
- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申 (案)

インダノファン

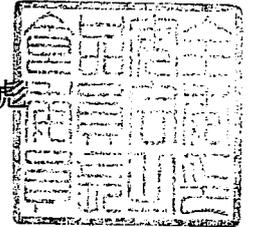
食品名	残留基準値
	ppm
米	0.05
魚介類	0.04



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 (水稻)、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)oxiranyl]methyl]-2-ethyl-1H
-indene-1,3(2H)-dione

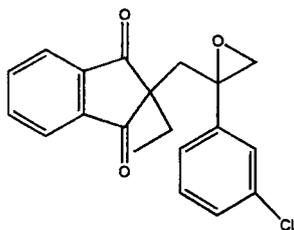
4. 分子式

C₂₀H₁₇ClO₃

5. 分子量

340.8

6. 構造式



R : S = 1 : 1

7. 開発の経緯

インダノファンは、1992年に三菱化学株式会社により開発されたインダン骨格を有する除草剤である。作用機構は、蛋白質及び脂肪酸の生合成阻害による細胞分裂及び伸長阻止と考えられている。我が国では、1999年8月24日に水稻を対象に初めて登録され、海外では、韓国で移植水稻に対する除草剤として2005年に登録されている。

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

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-¹⁴C]インダノファン、[ind-¹⁴C]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°C、夜: 20°C) 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・埴壤土 (大阪) 及び洪積・砂壤土 (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・埴壤土	3 日	5 日
	畑地状態	3 mg/kg	火山灰・軽埴土	7 日	185 日
			洪積・砂壤土	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・埴壤土	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・砂壤土	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

水稻を用いて、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稻に使用され、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LD₅₀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LD₅₀はラットの雌雄で2,000 mg/kg体重超、急性吸入LC₅₀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LD₅₀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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	

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つた。

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		<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡及び切迫と殺 (14 例) * ・ 貧血及び臍からの出血* ・ 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 ・ 心囊、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 (骨髓、脾及び肝) ・ 肺内動脈周囲炎 ・ 副腎束状帯の肥厚
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 及び APTT 延長 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> PT 及び APTT 延長 ALP 増加 Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> PT 及び APTT 延長 副腎皮質 (球状帯) の脂肪化
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 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

1 1. 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	<ul style="list-style-type: none"> PT 延長 ALP 増加 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> PT 及び APTT 延長 ALP 増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 (mg/kg 体重/日)	雄	1.95	14.4	35.2	/
	雌	1.94	/	19.2	

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	/	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、F₁ 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 F₂ 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 F₂ 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、F₁ 雄：2.7 mg/kg 体重/日、F₁ 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） ・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
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)

1.3. 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
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0~55,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 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
<i>in vivo</i>	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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 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 (<i>in vivo</i>)	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	<i>S. typhimurium</i> (TA94、TA98、 TA100、TA2637 株)	50~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物	復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i>	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

	試験	(TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)		
[5]	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 (<i>in vivo</i>)	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 (<i>in vivo</i>)	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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C] 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 $\mu\text{g/mL}$) 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 $\mu\text{g/mL}$) 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 ($\mu\text{g/g}$)

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ため、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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 延長 ・ALT、Cre、T.Chol 及び PL 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。

水稻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。

好氣的土壤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、主要分解物とともに[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 K_{oc} 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での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・埴壤土 (大阪) 及び洪積・砂壤土 (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。

水稻を用いて、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 LD₅₀ 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 LD₅₀ はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ 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 LD₅₀ 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/TU) 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：臍出血 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：臍出血及び死亡 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
[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
[30]	IE-CH ₂ OH	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 ₃ H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-3-ヒドロキシ-1-オキシインダン-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-オキシインダン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸
[39]	IP-1-keto-3 -OSO ₃ H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-1,3-ジオキシインダン-2-イル)-3-オキソプロピルヒドゲン-サルフェート
[40]	IP-1-keto-2-OH-3- SO ₃ H	2-(3-クロロフェニル)-3-(2-エチル-1,3-ジオキシインダン-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リミノグラフ
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 土壤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) : (株) 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) : (株) 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) : (株) 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(株)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)：(株)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)：(株)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)：(株)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)：(財)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)：(財)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)：(株)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)：(株)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)：(株)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)：(株)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)：(株)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)：(株)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(株)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)：(株)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)：(株)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)：(株)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)：(株)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：(株)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：(株)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(株)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：(株)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(株)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)：(株)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-siryoul-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-siryoul-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/sougoul_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