

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)

(3) 推定摂取量

作物残留試験 [6. (1)] の分析値及び魚介類における最大推定残留値 [6. (2)] 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 15 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、インダノファンが最大の残留を示す使用条件で水稲、小麦及び大麦に使用され、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 15 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、小麦及び大麦のデータはすべ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 10~12 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 16 に示されている。(参照 33)

表 16 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)*	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (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
	ヘキシ 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

- *：試験はすべて、1%MC 水溶液に懸濁し、経口投与で実施された。
- ：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

インダノファンを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 34~37)

表 17 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、頻呼吸及び異常発声 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急性経口毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 38~41)

表 18 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、軟便又は液状便、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 [4]	経口	SD ラット 雄 5 匹	>300		症状及び死亡例なし
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、一部で眼球の膨大又は眼球内の出血
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 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 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 20 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 延長が認められたので、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 20 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 21 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 21 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 22 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ので、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 22 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 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 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	451
	雌	2.55	13.6	76.7	451

各投与群で認められた毒性所見は表 24 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 投与群では死亡がみられなかったことから、100 ppm 投与群での死亡は検体投与との関連はないと考えられた。

本試験において、600 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、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 24 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）* • 貧血及び脾臓からの出血* • PT 及び APTT 延長（死亡例ではより顕著） • 副腎絶対及び比重量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* • リンパ節ろ胞及び胸腺の萎縮* • 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又は脂肪化* • 腎尿管壊死* • 副腎皮髄質境界部の単細胞壊死* • 造血亢進（骨髄、脾臓及び肝臓） • 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 • 肝絶対及び比重量増加 • 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 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 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 26 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られなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認め

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

られたので、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 26 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"> 肝絶対及び比重量増加 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 27 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 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 28 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ので、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 28 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 29 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 29 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 30 に示されている。

死亡及び切迫と殺動物において、皮下、筋肉内又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 1 例でもみられた。これらは、検体投与による血液凝固障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) が認められたので、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 30 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 脾絶対及び比重量低下 	<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、筋肉内又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、筋肉内又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 カ月間発がん性試験 (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 31 参照) 投与による

18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 カ月間発がん性試験（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	58.7

各投与群で認められた毒性所見は表 32 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又は腫瘍発生の早期化はみられなかったが、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）。これは肝臓の血管腫、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みられた個体に、肺又は肝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、かつ、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ので、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 32 18 カ月間発がん性試験（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 ・ 脾絶対及び比重量低下 ・ 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 ・ 心臓及び精巣の出血 ・ 脾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 ・ 脾絶対及び比重量低下 	
20 ppm	毒性所見なし	

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 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 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 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 34 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等が認められたので、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）

（出血性変化に関する補足試験は [14. (3) 及び (4)] 参照）