

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.2)

試験機関 : 日本農薬(株)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1999年

被験物質 : インダノファン・クロメプロップ・ベンスルフロメチル水和剤  
(日農ダイナマンフロアブル, NH-803 フロアブル)

[組成]

インダノファン : 3.0 %  
クロメプロップ : 7.0 %  
ベンスルフロメチル : 1.4 %  
水、界面活性剤等 : 88.6%

供試動物 : ICR系マウス(雌雄 6週齢)

投与日の体重範囲;雄 30.2~35.9 g、雌 26.4~30.1 g

雄 7群各5匹、雌 6群各5匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を蒸留水に懸濁させ、3~4時間絶食させたマウスに1回強制経口投与した。

試験項目 : 一般状態および死亡の有無を14日間観察した。体重は群分け時、投与前(投与0日)、投与1、7および14日後に測定した。途中死亡例および試験終了時の全ての生存動物について剖検し、各々器官および組織の肉眼的病理検査を行った。試験は『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針(農蚕第4200号, 農林水産省1985年)』に準じて実施した。

結果 :

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	700、910、1183、1538、 2000、2600、3380	2009、2411、2894、3472、 4167、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	2879 (2287-5019)	3300 (2670-4190)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後1時間 投与後3時間	投与後1時間 投与後3時間
症状発現時間及び 消失時間	投与後1時間 投与後4日	投与後1時間 投与後4日
死亡例の認められな かった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2009

死亡は、雄では2600 mg/kg以上、雌では2411 mg/kg以上の投与群において認められた。体重に関しては、雌の4167 mg/kg投与群で増加抑制傾向がみられた。一般状態では、自発運動亢進、過敏、立毛、被毛汚染、尿失禁、流涎が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

剖検所見では、途中死亡例において、胃および腸内の投与液様物質の残存が認められた。  
生存例に検体投与によると思われる変化は認められなかった。

結 論 : 本剤のマウスにおける LD<sub>50</sub> は、雄 2879 mg/kg、雌 3300 mg/kg であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.3)

試験機関 : 日本農薬株式会社

[GLP対応]

報告書作成年 : 1999年

被験物質: インダノファン・クロメプロップ・ベンスルフロメチル水和剤  
(日農ダイナマンフロアブル, NH-803 フロアブル)

[組成]

インダノファン : 3.0 %  
クロメプロップ : 7.0 %  
ベンスルフロメチル : 1.4 %  
水、界面活性剤等 : 88.6%

供試動物: SD系ラット(雄 7週齢、雌 11週齢)、2群、雌雄各5匹

投与日体重範囲; 雄 262.6~281.2 g、雌 206.5~231.4 g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をリント布に塗布し、刈毛したラット背部皮膚(4×5cm、体表面積の約10%)に閉塞貼付し、包帯固定した。24時間後リント布を除去し、適用部位を温水を含ませた脱脂綿で清拭し、残存する検体を除去した。

試験項目: 一般状態および死亡の有無を14日間観察した。体重は群分け時(投与0日)、投与1、7および14日後に測定した。試験終了時の全ての生存動物について剖検し、各々器官および組織の肉眼的病理検査を行った。試験は『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針(農蚕第4200号, 農林水産省1985年)』に準じて実施した。

結果:

投与方法	経皮	
性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	0、2000	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	被験物質投与によると思われる症状発現例なし	被験物質投与によると思われる症状発現例なし
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000	2000

雌雄とも死亡は認められなかった。体重推移、一般状態および剖検所見に被験物質投与によると思われる影響は認められなかった。

結論: 本剤のラットにおけるLD<sub>50</sub>は、雌雄とも2000 mg/kg以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.4)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

被験物質：インダノファン・クロメプロップ・ベンスルフロメチル水和剤  
(日農ダイナマンフロアブル, NH-803 フロアブル)

[組成]

インダノファン : 3.0 %  
クロメプロップ : 7.0 %  
ベンスルフロメチル : 1.4 %  
水、界面活性剤等 : 88.6%

供試動物：日本白色種ウサギ(雌 14 週齢)、開始時体重範囲;2.54~2.73 kg  
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

試験期間：72 時間観察

試験方法：検体 0.1 mL を左眼の下眼瞼結膜のう内に適用し、検体の損失を避けるため約1秒間両瞼を合わせた。洗眼群は、適用2~3分後に微温湯で洗眼した。右眼は対照眼とし、洗眼のみ行った。

観察項目：角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を、検体適用1、24、48、72 時間後に観察した。試験は『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針(農蚕第 4200 号, 農林水産省 1985 年)』に準拠し、刺激性の評価は Draize の方法により行った。刺激性の分類は Kay & Calandra の方法に従った。

結果：

項目			最高 評点	投 与 後 時 間			
				1時間	24 時間	48 時間	72 時間
非 洗 眼 群 ( 6 匹 平 均)	角膜 混濁	程 度	4	0.5	0	0	0
		面 積	4	0.5	0	0	0
	虹 彩		2	1	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1	0.5	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
	合 計*			110	15.5	1.0	0

\* Draize 法による評価(最高 110 点)

非洗眼群では、検体適用1時間後に、3例に角膜の混濁(程度、面積共に評点1)、全例に虹彩の炎症(評点1)、結膜の発赤(評点1)、結膜の浮腫(評点1)および分泌物(評点2)が認められた。これらの症状は 48 時間後までに全て消失した。最大平均評点は 15.5 であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項 目		最高 評点	投 与 後 時 間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
洗 眼 群 ( 3 匹 平均)	角膜 混濁	程 度	4	1	0	0	0
		面 積	4	1	0	0	0
	虹 彩		2	1	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1	0	0	0
		浮 腫	4	1.33	0	0	0
		分泌物	3	1.67	0	0	0
	合 計*		110	18.0	0	0	0

\* Draize 法による評価(最高 110 点)

洗眼群では、検体適用1時間後に、全例に角膜の混濁(程度、面積共に評点1)、虹彩の炎症(評点1)、結膜の発赤(評点1)、結膜の浮腫および分泌物(評点1または2)が認められた。これらの症状は24時間後までに全て消失した。最大平均評点は18.0であった。

結 論 : 本剤はウサギの眼に対して軽度に分類される刺激性があると思われる。また、洗眼群においても同等の刺激性に分類されたが、刺激性変化および閉眼の回復時期から洗眼効果があると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.5)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年 : 1999年

被験物質 : インダノファン・クロメプロップ・ベンスルフロメチル水和剤  
(日農ダイナマンフロアブル, NH-803 フロアブル)

[組成]

インダノファン : 3.0 %  
クロメプロップ : 7.0 %  
ベンスルフロメチル : 1.4 %  
水、界面活性剤等 : 88.6%

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌 14 週齢)

開始時体重範囲; 2.70~3.13 kg、1群 6 匹

試験期間 : 72 時間観察

方法 : 検体 0.5 mL をリント布に取り、刈毛した背部皮膚に閉塞貼付した。4 時間後リント布を除去し、適用部位を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭し、残存する検体を除去した。

観察項目 : 適用部位の皮膚刺激反応(紅斑、浮腫および痂皮形成)を、検体除去1、24、48、72 時間後に観察した。試験は『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針(農蚕第 4200 号, 農林水産省 1985 年)』に準拠し、刺激性の評価は Draize の方法を参考にして行った。

結果 :

項目	最高 評点	除去後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

観察期間を通して、全例において刺激性変化は認められなかった。皮膚一次刺激指数は0であった。

結論 : 本剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.6)

試験機関 : 株ボソリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年 : 1999 年

被験物質 : インダノファン・クロメプロップ・ベンスルフロメチル水和剤  
(日農ダイナマンフロアブル, NH-803 フロアブル)

[組成]

インダノファン	: 3.0 %
クロメプロップ	: 7.0 %
ベンスルフロメチル	: 1.4 %
水、界面活性剤等	: 88.6%

供試動物 : Hartley 系モルモット(雌 5~6 週齢)

開始時体重範囲;283~367 g

検体処置群;1 群各 20 匹、陽性対照群;1 群各 5 匹

試験期間 : 30 日間(48 時間観察)

方法 : [Buehler 法]

[ 投与量設定根拠 ]

[ 感 作 ] 検体 0.2ml をパッチ(直径 2.5cm)に塗布し、剃毛した左側胴部に6時間閉塞貼付した。7および 14 日後にも同様に処理し、感作を行った。陽性対照として、1% 2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)エタノール溶液 0.2ml で同様に感作を行った。また、各々の刺激対照群には注射用水またはエタノールを同様に貼付した。

[ 惹 起 ] 最終感作より 14 日後、検体 0.2ml をパッチ(直径 2.5cm)に塗布し、剃毛した右側胴部に6時間閉塞貼付した。陽性対照として、0.25% DNCB エタノール溶液 0.2ml で同様に惹起を行った。

観察項目 : 惹起のための閉塞貼付 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無等の皮膚反応を観察し、次式により感作陽性率(%)を求めた。

$$\text{感作陽性率 (\%)} = \frac{\text{各群の陽性反応を示した動物数}}{\text{各群の動物数}} \times 100$$

また、一般状態を毎日観察し、体重は感作誘導開始日(0日)、最終感作日(14 日)、惹起日(28 日)および惹起 48 時間後(30 日)に測定した。試験は『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針(農畜第 4200 号, 農林水産省 1985 年)』に準じて実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果 :

群			動物数	皮膚反応動物数										感作陽性率 (%)
				24 時間					48 時間					
				皮膚反応評点					皮膚反応評点					
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
検体	感作群	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
		浮腫		20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	
	対照群	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
		浮腫		20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	
DNCB	感作群	紅斑・痂皮	5	0	0	2	3	0	2	3	0	0	0	100
		浮腫		2	3	0	0	0	0	0	3	2	0	
	対照群	紅斑・痂皮	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		浮腫		5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	

#### 検体処置群

惹起 24 および 48 時間後の観察における感作群の感作陽性率は0%であった。また、一般状態に異常は観察されず、体重推移に検体投与によると思われる影響は認められなかった。

#### 陽性対照群

惹起 24 および 48 時間後の観察において感作群に明らかな陽性反応が認められ、感作陽性率は 100%であった。

結 論 : 本剤のモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### (4) インダノファン水和剤

##### 1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：Springborn Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

被験物質：インダノファン水和剤 (トレビエース水和剤、NH-502WP)

##### [組成]

インダノファン : 50.0%  
鋳物質微粉・界面活性剤等 : 50.0%

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

雄：投与時7～9週齢(体重\* 198～273g)

雌：投与時9～11週齢(体重\* 186～223g)

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を脱イオン水に懸濁させ、一夜絶食させたラットに1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および死亡の有無を14日間観察した。体重は絶食前(投与前日)、投与前(投与0日)、投与後7および14日に測定した。死亡動物および試験終了時の全ての生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000、3000、3500、 4000、5000	500、1000、1500、 2000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	3506 (3009～4084)	1225 (1099～1364)
死亡開始時間 死亡終了時間	投与後0日 投与後8日	
症状発現時間 症状消失時間	投与後0日 投与後9日	
死亡例の見られなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	1000

死亡は、雄は3000 mg/kg以上の群、雌は1500 mg/kg以上の群で見られた。体重推移において、4000 mg/kg群の雄および500 mg/kg群の雌に減少が見られた。一般状態では、主な症状として、自発運動の亢進または低下、流涎、呼吸異常、下痢、粘液便、排便の減少、着色尿、糞の着色、立毛、粗毛、四肢の蒼白化、眼の蒼白化、振戦、摂餌量の減少、低体温、顔周囲の暗色あるいは赤色物が観察された。

\*申請者注：原報の個体別表から投与直前の絶食後の体重値を抜粋して記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

剖検では、主な所見として、死亡例において脳内髄膜管の鬱血、消化管内容物の異常、斑状／赤色肺、胸腺の出血が見られた。生存例に特記すべき変化は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 2)

試験機関：Springborn Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

被験物質：インダノファン水和剤(トレビエース水和剤、NH-502WP)

[組成]

インダノファン : 50.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等 : 50.0%

試験動物：ICR系マウス、1群雌雄各5匹

雄：投与時5～6週齢(体重\* 23.2～28.5g)

雌：投与時6～9週齢(体重\* 22.3～25.8g)

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を脱イオン水に懸濁させ、4～5時間絶食させたマウスに一回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および死亡の有無を14日間観察した。体重は絶食前(投与0日)、投与前(投与0日)、投与後7および14日に測定した。死亡動物および試験終了時の全ての生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	200、300、500、2000、5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	336 (276～408)	472 (276～808)
死亡開始時間	投与後0日	
死亡終了時間	投与後1日	
症状発現時間	投与後0日	
症状消失時間	投与後5日	
死亡例の見られなかった 最高投与量(mg/kg)	200	<200

死亡は、雄は300 mg/kg以上の群、雌は全投与群において見られた。体重推移に検体投与によると思われる影響は見られなかった。一般状態では、主な症状として、自発運動の亢進、呼吸異常、痙攣、振戦、流涎、ケージ内をのたうちまわる行動、軟便、粗毛、着色尿、糞の着色および散瞳が観察された。剖検では、主な所見として、死亡例において消化管内容物の異常が見られた。生存例に特記すべき変化は見られなかった。

\*申請者注：原報の個別別表から投与直前の絶食後の体重値を抜粋して記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 3)

試験機関 : Springborn Laboratories(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

被験物質: インダノファン水和剤(トレビエース水和剤、NH-502WP)

[組成]

インダノファン : 50.0%  
鋳物質微粉・界面活性剤等 : 50.0%

試験動物: SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹

雄: 投与時 7 週齢(体重 248~257 g)

雌: 投与時 9 週齢(体重 213~231 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体をガーゼに均一に広げて脱イオン水で湿らせ、刈毛したラット背部皮膚(体表面積の約 10%、約 2×3 インチ)に閉塞貼付し、包帯固定した。24 時間後ガーゼを除去し、適用部位を脱イオン水で湿らせたガーゼで清拭し、残存する検体を除去した。

試験項目: 中毒症状および死亡の有無を 14 日間観察した。体重は投与前(投与 0 日)、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時の全ての生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量(mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現時間 症状消失時間	投与後 0 日 投与後 2 日	
死亡例の見られなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

雌雄とも死亡は見られなかった。体重推移において雌に減少が認められた。一般状態では、主な症状として、顔周囲の暗色物および軽度の着色尿が観察された。また、投与部位の皮膚に紅斑が見られた。

剖検においては、特記すべき変化は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. 4)

試験機関：Springborn Laboratories(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

被験物質：インダノファン水和剤（トレビエース水和剤、NH-502WP）

[組成]

インダノファン：50.0%  
 鋳物質微粉・界面活性剂等：50.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、9匹(非洗眼群:6匹、洗眼群:3匹)

雄:12~14週齢、雌:12~15週齢

投与時体重範囲;雌雄 2.8~3.3 kg

試験期間：10日間観察

試験方法：検体 0.019 g(0.1 mL 相当)を右眼の結膜嚢内に適用し、検体の漏出を避けるため約1秒間閉眼させた。洗眼群は、適用2~3分後に生理食塩水で洗眼した。左眼は対照眼とし、無処置とした。

試験項目：角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を、検体適用後1、24、48、72時間、7、10日に観察した。刺激性の評価は Draize の方法により行った。刺激性の分類は Kay & Calandra の方法に従った。

試験結果：

項目			最高 評点	投与後時間						
				1時間	24時間	48時間	72時間	7日	10日	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1.33	1.33	1.17	0.33	0	
		浮腫	4	1.33	1	1	0.17	0	0	
		分泌物	3	1.33	0.33	0	0	0	0	
	合計*			110	14.33	5.33	4.67	2.67	0.67	0.00

\*Draize 法による評価点(最高 110 点)

非洗眼群では、検体適用1時間後に、全例に虹彩の炎症(評点1)、結膜の発赤(評点2)、結膜の浮腫および分泌物(いずれも評点1または2)が見られた。これらの症状は24時間~10日後に消失した。角膜に対する影響は見られなかった。最大平均評点は14.33であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目		最高 評点	投 与 後 時 間						
			1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間	7 日	10 日	
洗 眼 群 ( 3 匹 平 均)	角膜	程度	4	0	0.67	0.67	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0.33	0.33	0	0	0
	虹 彩		2	1	0.33	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.67	1.33	1.67	1	0.33	0
		浮腫	4	1.67	1	1	0.33	0	0
		分泌物	3	1	0.33	0.33	0	0	0
	合 計*		110	13.67	10.33	9.33	2.67	0.67	0.00

\*Draize 法による評価点(最高 110 点)

洗眼群では、検体適用 1 時間後に、全例に虹彩の炎症(評点 1)、結膜の発赤、結膜の浮腫(いずれも評点 1 または 2)および分泌物(評点 1)が見られた。24 時間後より、1 例に角膜の混濁(評点 2)が見られたが、これらの症状は 48 時間~10 日後に消失した。最大平均評点は 13.67 であった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度(Kay & Calandra の分類法)の刺激性を有すると判断される。また、洗眼群においても非洗眼群と同等の刺激性が見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験(600倍希釈液) (資料 No. 5)

試験機関 : Springborn Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

被験物質 : インダノファン水和剤 (トレビエース水和剤、NH-502WP) の 600 倍水希釈液

[水和剤 原末の組成]

インダノファン : 50.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等 : 50.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、9 匹(非洗眼群:6 匹、洗眼群:3 匹)

投与時 12 週齢(体重 雄 2.6~2.7 kg、雌 2.4~2.7 kg)

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 脱イオン水にて 600 倍濃度(w/v)に希釈した検体懸濁液 0.1 mL を、右眼の結膜嚢内に適用し、検体の漏出を避けるため約 1 秒間閉眼させた。洗眼群は適用 2~3 分後に生理食塩水で洗眼した。左眼は対照眼とし、無処置とした。

試験項目 : 角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を、検体適用後 1、24、48、72 時間に観察した。刺激性の評価は Draize の方法により行った。刺激性の分類は Kay & Calandra の方法に従った。

試験結果 :

項目		最高 評点	投 与 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗 眼群 (6 匹 平 均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0.17	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.83	0.83	0.5	0
		浮腫	4	0.67	0.5	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計*		110	3.83	2.67	1.00	0.00

\*Draize 法による評価点(最高 110 点)

非洗眼群では、検体適用 1 時間後に、1 例に虹彩の炎症(評点 1)、5 例に結膜の発赤および 4 例に結膜の浮腫(いずれも評点 1)が認められた。これらの刺激性変化は 72 時間後までに全て消失した。角膜に対する影響は認められなかった。最大平均評点は 3.83 であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目		最高 評点	投 与 後 時 間				
			1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間	
洗 眼 群 ( 3 匹 平 均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.33	0.33	0.33	0
		浮腫	4	0.33	0.33	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計*		110	1.33	1.33	0.67	0.00

\*Draize 法による評価点(最高 110 点)

洗眼群では、検体適用 1 時間後に、1 例に結膜の発赤および結膜の浮腫(いずれも評点 1)が認められた。これらの症状は 72 時間後までに全て消失した。角膜ならびに虹彩に対する影響は認められなかった。最大平均評点は 1.33 であった。

以上の結果から、本剤の 600 倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して、軽度(Kay & Calandra の分類法)の刺激性を有すると判断される。また、洗眼群においては事実上刺激性なし(Kay & Calandra の分類法)と分類され、洗眼効果が認められた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 6)

試験機関 : Springborn Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

被験物質 : インダノファン水和剤(トレビエース水和剤、NH-502WP)

[組成]

インダノファン : 50.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等 : 50.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、1 群雄 6 匹

投与時 11 週齢(体重 2.4~2.8 kg)

試験期間 : 7 日間観察

試験方法 : 検体 0.5 g をガーゼパッチ(約 1×1 インチ)に広げて脱イオン水で湿らせ、刈毛した背部皮膚に半閉塞貼付した。4 時間後ガーゼパッチを除去し、適用部位を脱イオン水で湿らせたガーゼで清拭し、残存する検体を除去した。

試験項目 : 適用部位の皮膚刺激反応(紅斑、浮腫および痂皮形成)を、検体除去後 1、24、48、72 時間および 7 日に観察した。刺激性の評価は Draize の方法により行った。

試験結果 :

項目	最高 評点	投 与 後 時 間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
紅斑・痂皮	4	1.17	0.83	0.33	0.17	0
浮 腫	4	0	0	0	0	0

検体除去 1 時間後に、全例に紅斑(評点 1 または 2)が見られたが、7 日後までに消失した。浮腫は見られなかった。また、投与部位皮膚に落屑が見られた。皮膚一次刺激指数は 0.63 であった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性を有すると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 7)

試験機関 : Springborn Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

被験物質 : インダノファン水和剤(トレビエース水和剤、NH-502WP)

[組成]

インダノファン : 50.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等 : 50.0%

試験動物 : Hartley 系モルモット、検体群 1 群 20 匹、対照群 1 群 10 匹

投与開始時 6 週齢(体重;雄 344~422 g、雌 320~378 g)

試験期間 : 惹起暴露終了後 48 時間

試験方法 : Buehler 法

投与量設定根拠:

感作: 検体 0.15 g をヒルトップチャンバー(外径 25 mm)にのせた後、脱イオン水で湿らせ、刈毛した左側胸部に 6 時間閉塞貼付した。7 および 14 日後にも同様に処理し、感作を行った。陽性対照として、0.1%2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)溶液(アセトン/エタノール中)0.3 mL で同様に感作を行った。

惹起: 最終感作より 14 日後、検体 0.15 g をヒルトップチャンバー(外径 25 mm)にのせた後、脱イオン水で湿らせ、刈毛した右側胸部に 6 時間閉塞貼付した。陽性対照として 0.1 および 0.05%DNCB 溶液(アセトン/エタノール中)で同様に惹起を行った。また、各々の刺激対照群として、惹起処理のみを行った。

試験項目 : 惹起のための閉塞貼付 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無等の皮膚反応を観察した。また、一般状態を毎日観察し、体重を感作暴露開始前日(-1 日)、惹起暴露前日(27 日)に測定した。

惹起後の反応の評価: 検体対照群で評点 0~±の条件下で、検体群で評点 1 以上の皮膚反応が見られた場合、陽性と判定した。また、検体対照群および検体群の両群で評点 1 が見られた場合は、判定不能とした(この場合でも検体群で評点 2 以上が見られた場合は、陽性と判定した。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：紅斑の観察結果を次表に示す。

群	動物数	試験物質		観察時間	皮膚反応評点 <sup>1)</sup> (紅斑)						感作 陽性率 (%)	
		感作	惹起		0	±	1	2	3	M-3		
検体群	20	100% 検体	100% 検体	24 時間	18	2	0	0	0	0	0	0
				48 時間	19	1	0	0	0	0	0	0
検体群の 対照群	10	溶媒	100% 検体	24 時間	10	0	0	0	0	0	0	
				48 時間	10	0	0	0	0	0	0	
陽性対照群	10	0.1% DNCB	0.05% DNCB	24 時間	0	0	3	7	0	0	100	
				48 時間	0	1	3	6	0	0	100	
		0.1% DNCB	0.1% DNCB	24 時間	0	0	0	7	0	3	100	
				48 時間	0	0	0	7	0	3	100	
陽性対照群 の対照群	10	溶媒	0.05% DNCB	24 時間	4	6	0	0	0	0		
				48 時間	9	1	0	0	0	0		
		溶媒	0.1% DNCB	24 時間	0	3	7	0	0	0		
				48 時間	1	6	3	0	0	0		

1) 皮膚反応評点

(紅斑)0

: 変化なし

± : 軽度の斑点状紅斑

1 : 軽度だが会合部のあるまたは中程度の斑点状紅斑

2 : 会合部のある中程度の紅斑

3 : 浮腫を伴うまたは伴わない重度の紅斑

M-3 : 顕著な皮膚反応

検体投与に起因する一般状態および体重への影響は見られなかった。

検体に対する皮膚反応：惹起 24 および 48 時間後の観察において、検体群では評点 1 をこえる皮膚反応は見られなかった。一方、検体群の対照群ではいずれの観察時間においても皮膚反応は見られなかった。

陽性対照に対する皮膚反応：惹起 24 および 48 時間後の観察において、対照群の評点をこえる皮膚反応が陽性対照群の全例に見られ、陽性率は 100%であった。

以上の結果から、本剤のモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) インダノファン水和剤(申請中)

1. ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関 : 日本農薬株式会社  
報告書作成年 : 2006 年[GLP 対応]

検体の純度: インダノファン水和剤(グラスガードフロアブル)  
(インダノファン 10.0%含有)

供試動物 : Fischer(F344/DuCrIj)系 SPF ラット(雌)、8 ~ 9 週齢  
体重 105.5 ~116.2 g、一群 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与 14 時間前より投与 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。観察終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 300~2000
死亡開始時間及び終了時間	投与 15 分後から開始 投与 30 分後に終了
症状発現時間及び消失時間	投与 15 分後に発現 投与 30 分後に消失*
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

\*症状が発現した 2000mg/kg 投与群において、投与 30 分後に全例が死亡し、観察が終了した。

300 mg/kg を投与した 1 及び 2 回目投与群(各 3 例)では、死亡例は認められなかった。

2000 mg/kg の第 3 回目の投与群で投与 30 分後までに 3 例全例が死亡した。中毒症状としては、300 mg/kg 群の動物では検体投与の影響はみられなかった。2000 mg/kg 投与群では、投与 15 分後から、過敏、異常発声、振せん、痙攣、跳躍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

及び流涙が認められ、30分後には死亡に至った。

剖検所見では、死亡した2000 mg/kg 投与群の動物において、眼周囲の被毛汚染、胃・小腸内に投与液様内容物が認められた。300 mg/kg 投与群では剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関： (株)ボゾリサーチセンター  
報告書作成年： 2007 年 [GLP 対応]

検体の純度： インダノファン水和剤(グラスガードフロアブル)  
(インダノファン 10.0%含有)

供試動物： Sprague-Dawley (CrI:CD (SD))系 SPF ラット、雄 8 週齢、雌 8 週齢  
体重； 雄 263～270 g 雌 202～223 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を刈毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。観察終了時に全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	(死亡例なし)
症状発現時間及び消失時間	(症状発現例なし)
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状及び剖検所見ともに検体投与による影響は認められなかった。  
また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3. ウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年 : 2007 年[GLP 対応]

検体の純度: インダノファン水和剤(グラスガードフロアブル)  
(インダノファン 10.0%含有)

供試動物: 日本白色種ウサギ(雌)、18 週齢、体重 2.92 ~ 3.13 kg、一群 3 匹

観察期間: 3 日間

投与方法: 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(2.5 cm 四方)に適用し、半閉塞貼付した。  
暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水に浸した脱脂綿で清拭した。

観察・検査項目: 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に、適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点結果は下表の通りである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの観察時点でも、全例に皮膚の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、インダノファン 10%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性を示さず、「無刺激物」に分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 4. ウサギを用いた眼刺激性試験

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年 : 2007 年[GLP 対応]

検体の純度: インダノファン水和剤(グラスガードフロアブル)  
(インダノファン 10.0%含有)

供試動物: 日本白色種ウサギ(雌)、15 週齢、体重 2.35 ~ 2.60 kg、  
非洗眼群・洗眼群各 3 匹

観察期間: 4 日間

投与方法: 検体 0.1 mL を左眼に適用し、3 匹(洗眼群)は約 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。

観察・検査項目: 適用 1、24、48、72、96 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、  
Draize 法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点結果は次頁の表の通りである。

非洗眼群では、検体適用 1 時間後に、虹彩の異常(評点 1)が 2/3 例で、結膜発赤(評点 1)、結膜浮腫(評点 1~2)、及び分泌物(評点 2)が 3 例全例において観察された。虹彩の異常及び結膜浮腫は適用 24 時間後に消失したが、結膜発赤(評点 1)及び分泌物(評点 1)が 1/3 例で認められた。適用 48 時間後にこの結膜発赤及び分泌物も消失した。観察期間を通して、角膜に刺激性反応は認められなかった。眼のその他の変化としては、閉眼が検体適用直後、適用 1 及び 2 時間後に全例で、適用 3 時間後に 2/3 例で観察された。  
合計評価点の平均値の最大値は、適用 1 時間後の 12.0、48 時間後までに全ての刺激反応が消失し、眼刺激性の評価区分は「極く軽度の刺激性あり」に分類された。

洗眼群では、検体適用 1 時間後で、1/3 例において結膜発赤(評点 1)、結膜浮腫(評点 1)、及び分泌物(評点 1~2)が観察された。これらの刺激性反応は適用 24 時間後に全て消失した。観察期間を通して、角膜に刺激性反応は認められなかった。眼のその他の変化としては、閉眼が検体適用 1 時間後に全例で観察された。合計評価点の平均値の最大値は、適用 1 時間後の 8.3 であり、非洗眼群と比較して洗眼群で、刺激性変化の程度が弱く、消失までの時間も短縮したことから洗眼効果が認められた。

以上の結果から、インダノファン 10%水和剤はウサギの眼粘膜に対して「極く軽度の刺激性あり」に分類される刺激性を呈したが、洗眼効果があると考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

				最高 評点	適用後時間				
					1h	24h	48h	72h	
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
		合計 <sup>a</sup>			110	8	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
		合計 <sup>a</sup>			110	13	0	0	0
	動物 番号 1103	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	2	0	0	0	
			分泌物	3	2	1	0	0	
		合計 <sup>a</sup>			110	15	4	0	0
平均 <sup>b</sup>			110	12.0	1.3	0	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0		
		混濁面積	4	0	0	0	0		
	虹彩			2	0.3	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0		
		浮腫	4	1	0	0	0		
		分泌物	3	1.3	0	0	0		
	合計 <sup>b</sup>			110	8.3	0	0	0	

a: Draize 法による評価点の合計

b: Draize 法による評価点の3匹の平均

\*: 適用眼、下眼瞼囊内に検体が残存(洗眼群は3例中2例に残存)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 5. モルモットを用いた皮膚感作性試験

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年 : 2007 年 [GLP 対応]

検体の純度 : インダノファン水和剤(グラスガードフロアブル)  
(インダノファン 10.0%含有)

供試動物 : ハートレー系白色モルモット(雌)、5 週齢、体重 291~368 g、検体感作群 20 匹、  
検体非感作群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感作: 左側胴部を刈毛及び剃毛し、0.2 mL の検体 100%を 6 時間閉塞貼付した。7 及び  
14 日後にも同様の処置を行った。なお、非感作群には蒸留水を貼付した。

惹起: 最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した右側胴部に 0.2 mL の検体 100%を 6  
時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的  
に観察し、以下の基準(Magnusson & Kligman の基準)に従い採点した。

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

結果: 各観察時間における感作変化が認められた動物数、及び本試験に先立ち実施し  
た陽性対照物質の背景データを次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群		感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性率 (%)					
					24 時間後				計 <sup>a</sup>		48 時間後				計 <sup>a</sup>	
					0	1	2	3	計 <sup>a</sup>		0	1	2	3	計 <sup>a</sup>	
検体	感作	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非感作	蒸留水	100% 検体	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
陽性対照 <sup>c</sup>	感作	1.0% DNCB <sup>b</sup>	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100
			アセトン	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
	非感作	エタノール	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—
			アセトン	5	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—

a: 感作反応動物数/供試動物数

b: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

c: (株)ボゾリサーチセンターで 2007 年 7 月 11 日から 2007 年 9 月 28 日に実施した試験

検体を感作した感作群及び感作しなかった非感作群ともに皮膚反応を示す個体は認められず感作率は 0%であった。陽性対照感作群では、全動物に明瞭な皮膚反応が認められ、試験系の感作物質に対する感受性は背景データから保障されている。

以上の結果から、インダノファン 10%水和剤の感作性は陰性と判断された。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表> 1999年 残留農薬安全性評価委員会で審議済み資料

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験機関 報告年	記載頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-1		ラット S-9 肝臓	①非標識体(GC-MS法) <i>in vitro</i> 試験: 0.4mg, 4mg/S-9 4 mL(肝臓 1.6g 相当)	3時間			安科研 <sup>1)</sup> 1995年	303
M-2		ラット S-9 肝臓		3時間			安科研 1995年  1996年	305
M-17		ラット および GST 肝臓 S-9	標識体 0.5 μM	1 または 24時間			日本農薬(株)  2009年	309
M-3	動物体内における代謝	ラット	① 標識体 ② 標識体 強制経口単回投与 (a) 5 mg/kg (b) 50 mg/kg	7日	血中濃度: ①②(a) Tmax 4-8hr, Cmax 2.1-3.0 μg eq/mL AUC(0-168) 106-161 μg.hr/mL ①②(b) Tmax 4hr, Cmax 18.9-25.3 μg eq/mL, AUC(0-168) 957-1100 μg.hr/mL 尿中: ①②(a)(b)雄 15.1-23.4% 雌 27.4-36.3% 糞中: ①②(a)(b)雄 73.7-83.3% 雌 61.4-66.8% 体内残留: ①②(a)(b) 1.7-3.3% 呼気(168hr): ①②(a)(b) 0.1-0.2% 胆汁中(2日): ①(a)雄 56.0% ①(b)雌 42.9% ②(a)雌雄 67.2-76.4% ②(b)雌雄 53.1-58.6% 吸収率: ①②(a) 64.1-80.8% ①②(b) 50.8-63.7% [血中濃度, 体内残留, 胆汁中は雌雄間に顕著な差なし] 組織内 <sup>14</sup> C 濃度: ①②(a)(b)雌雄全ての臓器・組織が1または4hr後に最高濃度, ;血漿濃度より高組織は168hr後で肝臓, 腎臓, 肝臓においても168hr後までに最高濃度の1/7以下に減少		安科研  1997年	313

<sup>1)</sup>安科研: (株)三菱化学安全科学研究所

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の種 類	供試 動植 物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験機 関 報告年	記 載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-4	動物体内における代謝	ラット	① 標識体 ② 標識体 強制経口単回投与 (a) 5 mg/kg (b) 50 mg/kg	2日	代謝物:  主な代謝反応:  インダノファン: 尿検出せず, 糞①②(a) 1.4-3.3%, ①②(b) 10.2-20.9%  主な代謝物:		安科研  1997年	327
M-5		ラット	① 標識体 強制経口反復投与 (a) 5 mg/kg, 14回	21日	血中濃度は6-7回投与まで増加 反復投与終了後の血中濃度: Tmax 8hr, Cmax 4.1-5.3 μg eq/mL(初回投与後のCmaxの 2.5-2.6倍) 尿中: 雄 14.5%, 雌 28.0% 糞中: 雄 79.8%, 雌 69.5% 体内残留: 雄 5.1%, 雌 5.7% 組織内 <sup>14</sup> C 濃度: 全ての臓器・組織が1または4hr 後に最高濃度, 血漿濃度と同等 または高い臓器・組織は168hr 後で肝臓, 腎臓, 肺, 脾臓 代謝物:  インダノファン: 尿, 糞中に検出せず 主な代謝物:  [単回投与の排泄および分布 (M-3), 代謝(M-4)と反復投与は ほぼ同様な結果であった]		安科研  1997年	338

安科研: (株)三菱化学安全科学研究所

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の種 類	供試 動植 物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記 載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-6	動物体内における代謝	マウス	① 標識体 強制経口単回投与 (a) 5 mg/kg	7 日	<p>全血中濃度: Tmax 0.5hr (0.49 - 0.68 <math>\mu</math>g eq/mL), AUC(0-168) 13.5-24.7 <math>\mu</math>g.hr/mL</p> <p>[ラット全血中濃度の 1/3-1/6 の濃度]</p> <p>血漿中濃度: 24-48h まで全血中濃度を上回った</p> <p>尿中: 雄 21.1%, 雌 28.3%</p> <p>糞中: 雄 77.6%, 雌 71.5%</p> <p>体内残留: 雄 0.3%, 雌 0.4%</p> <p>組織内 <math>^{14}</math>C 濃度: 全ての臓器・組織が 1 または 4hr 後に最高濃度, 血漿濃度と同等または高い臓器・組織は 168hr 後で肝臓</p> <p>インダノファン: 尿検出せず, 糞 3.4-10.3%</p> <p>代謝物:</p> <p>主な代謝物:</p> <p>[ラット単回 5mg/kg と比べて吸収, 分布, 排泄はほぼ同様, 血中濃度は低く, 組織からの消失は速い。高極性の代謝物が生成]</p>		安科研	349
M-7			① 標識体 非標識体混餌(600ppm) を 28 日間投与後強制経口単回投与 (a) 80 mg/kg	35 日	<p>全血中濃度: Tmax 0.5hr (10.3-11.3 <math>\mu</math>g eq/mL)</p> <p>[単回投与(5mg/kg)の全血中濃度の 17 倍(雌)と 21 倍(雄)]</p> <p>AUC(0-168) 280-353 <math>\mu</math>g.hr/mL,</p> <p>尿中: 22.1-26.4%, 糞中: 70.5-75.6%</p> <p>[混餌投与後処理による吸収・排泄パターンに変化なし]</p> <p>組織内 <math>^{14}</math>C 濃度:</p> <p>雌の骨のみ 1hr, その他は 4hr 後に最高濃度, 血漿濃度と同等</p> <p>または高い臓器・組織は 168 時間後で肝臓, 腎臓, 肺等</p> <p>インダノファン: 糞中に 7.0-13.5%</p> <p>代謝物:</p> <p>主な代謝物:</p>	I		安科研

安科研: (株)三菱化学安全科学研究所

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の種 類	供試 動植 物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記 載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-8	動物体内における代謝	ラット	① 標識体 妊娠母獣に強制経口 単回投与 (a) 20mg/kg	2日	胎盤透過性: <sup>14</sup> Cは血液-胎盤関門を 通過し, 胎児に移行したが, 母獣 の筋組織や血液濃度と同程度 乳汁移行性: <sup>14</sup> Cは8hr後に最高濃度 (10.3ppm), 母獣血漿濃度の1.5倍, 48hr後は血漿濃度以下 乳児移行性(48hr):母獣への投与量 の0.2%, 最高濃度は消化管が 8hr, その他の組織は24hr, 肝臓, 血漿, 腎臓が高いが, 母獣の最高 血漿濃度の7-14% インダノファン:乳汁, 乳児とも検出せ ず 代謝物:  主な代謝物:		安科研	367
M-9			標識体 強制経口単回投与 雌 50mg/kg	2日			安科研	373
M-10			標識体 強制経口単回投与 雌 50mg/kg	2日			安科研	375
M-11		ラット・マウス	標識体 ラット尿 雌雄 50 mg/kg  標識体 ラット糞、胆汁 雌雄 50mg/kg マウス尿 雌雄 5mg/kg	2日	ラットおよびマウス中の主代謝物の 追加同定。		安科研	378

安科研: (株)三菱化学安全科学研究所

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の種 類	供試 動植 物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記 載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-12	植物体内における代謝	水 稻	① 標識体 (a) 水耕法 0.4ppm 水耕液 根浸漬, 根および 茎浸漬  (b) 1/5000a ポット試験 簡易乳剤 水面処理 15g ai/10 アール	①(a) 7日	①(a)吸収移行(7日後): <sup>14</sup> C 吸収量 30%, 分布率 根; 45-57%, 茎 22-35%, 葉 20% ①②(b)(112日): <sup>14</sup> C 吸収量(植物全体)9.0~11.2%, 分布率 玄米 0.8-0.9%, 葉 58-63%, 茎 14-17%, 根 20-23% 代謝物: 主代謝反応:  インダノファン:(112日後)根( <sup>14</sup> C 量の 0.02-0.05%)および土壌 (0.19-0.23%)に検出 主な代謝物:(112日後)  [両標識体間に顕著な差なし]	1997年	安科 研 <sup>1)</sup>	382
M-16 GLP			② 標識体 (b) 1/5000a ポット試験	①② (b) 112 日	89日			

<sup>1)</sup>安科研: (株)三菱化学安全科学研究所

<sup>2)</sup>PTRL: PTRL West, Inc. (米国)

つづく



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の種 類	供試 動植 物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記 載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-13	土 壤 に お け る 運 命	土 壤 ・ 茨 城 火 山 灰 壤 土 ・ 神 奈 川 沖 積 軽 埴 土	① 標識体 0.15 μg/g (a)好氣的湛水条件 (b)滅菌湛水条件	①(a) 183日	半減期:①②(a)神奈川土9-13日, 茨城 土9-11日 ①(b)神奈川土19日, 茨城土42日 CO <sub>2</sub> (92日):①(a)5.0-5.5%, ②(a)1.2-3.4% 代謝物: 主代謝反応:  インダノファン:①②(a)(92日後) 2.2-4.3%, ①(b)(32日後)32.7-53.8% 主な変化生成物:  [両標識体間に顕著な差なし]		安科研	404
② 標識体 0.15 μg/g (a)好氣的湛水条件			①(b) 32日					
M-14		土 壤 ・ 茨 城 火 山 灰 壤 土	好気性条件 ① 標識体 ② 標識体 3.0mg/kg 土壤	①② 180日	半減期:①②43-47日 CO <sub>2</sub> (180日):0-0.4% 代謝物: 主代謝反応:  インダノファン:①②(180日)6-8% 主な変化生成物:  [両標識体間に顕著な差なし]		(株)日 曹分析 セン ター	415
M-15		土 壤 ・ 米 国 砂 壤 土	好気性条件 ① 標識体 ② 標識体 5.0mg/kg 土壤	①② 270日	半減期:①②34-36日 CO <sub>2</sub> (270日):0.2-0.4% 代謝物: 主代謝反応:  インダノファン:①②(270日)0.5-0.7% 主な変化生成物:  [両標識体間に顕著な差なし]		(株)日 曹分析 セン ター	424

安科研: (株)三菱化学安全科学研究所

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
EF-15	加水分解試験	pH 4, 7, 9 緩衝液	[CP- <sup>14</sup> C]標識体 5.08 mg/L	25°C 30日	親化合物残存率: pH4 15% pH7 81.1% pH9 84.6 半減期: pH4 10.9日 pH7 101.4日 pH9 147.3日		日本農薬 2005年	435
EF-11	加水分解試験	pH 4, 7, 9 緩衝液	非標識体 (HPLC) 5.08 mg/L OECD 法	25°C 14日 pH4, 42日 pH7, 9	親化合物残存率: pH4 49.2%(14日後) pH7 84.1%(42日後) pH9 83.9%(42日後) 半減期: pH4 13.1日 pH7 180日 pH9 160日 酸性ではやや不安定、中性及びアルカリ性では安定。		安科研 <sup>1)</sup> 1995年	437
EF-12	水中光分解	純水 河川水	非標識体 (HPLC) 6 mg/L	96時間	親化合物残存率(96時間後): 純水24%, 河川水15% 半減期: 純水 46.2時間 河川水 35.1時間 遮光下では安定 比較的速やかに分解される。		安科研 1995年	438
EF-13		純水	非標識体 (HPLC) 光分解物の解析 (GC-MS)	72時間			安科研 1997年	439
EF-14		純水 田面水	標識体 標識体 非標識体 15g ai/10a 相当量	14日			安科研 1996年	442
EF-9	土壌吸着試験	水田土壌・ 大阪 茨城 北海道・上川 北海道・十勝	非標識体 (HPLC) 2.5, 5.0, 10.0 mg/L	24時間	各土壌のFreundlich吸着等温式から求めたKd値: Kd=10.0 ~ 30.20 各試験系からの回収率: 81-113%		安科研 1996年	444
EF-10		畑地土壌・ 石川 高知 北海道・十勝 青森	標識体 0.04, 0.2, 1.0, 5.0 mg/L	吸脱着 試験 16時間 高次試験 2又は4 時間	吸着率: 80.4-92.6% 脱着率: 9.4-21.6% 各土壌のFreundlich吸着等温式から求めたKd値: Kd=6.78 ~ 14.49 放射能回収率: 98-104% インダノファン回収率: 98-104%		安科研 1998年	445

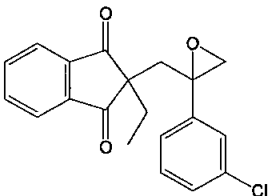
<sup>1)</sup> 安科研: (株)三菱化学安全科学研究所

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
9	生物濃縮性試験	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	<p>第1濃度区(20ng/mL)、第2濃度区(2ng/mL)及びコントロール区にコイを8週間飼育し、この間水中及び魚体中のインダノファン濃度を定期的に測定し、その対比により濃縮倍率を求めコイへの濃縮性を評価した。</p> <p>水量 800L/日 (換水日数 10回/日) 水温 25±2 °C 第1濃度区 15匹 第2濃度区 15匹 コントロール区 12匹 使用した原体純度: 98.1%</p> <p>化審法「GLP」</p>	<p>・供試魚の状態 8週間の飼育期間中、死亡例はなく、正常に飼育された。</p> <p>・飼育水中のインダノファン濃度 第1濃度区 19.9 ng/mL 第2濃度区 1.95 ng/mL</p> <p>・魚体中のインダノファン濃度及び濃縮倍率 濃縮倍率(BCF<sub>ss</sub>) 第1濃度区 0.720~0.962 μg/g 第2濃度区 0.119~0.250 μg/g 第1濃度区 38~49 倍 第2濃度区 63~128 倍</p> <p>6週目を以降ほぼ平衡に達した。</p> <p>[申請者注]: 第1濃度区 平均BCF<sub>ss</sub> 46 (4~8週) 第2濃度区 平均BCF<sub>ss</sub> 108 (4~8週)</p>	三菱化学 安全科学 研究所 (1995年)	447

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<抄録中で用いる代謝物の略名>

No.	由来	名称(略称)	化学名	構造式
1	親化合物	インダノファン [S-14]	(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	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 代謝・分解試験等に用いた標識化合物及びそれらの合成法

インダノファンの動物、植物および土壌等における代謝・分解試験は、下記の方法で合成した標識化合物を用いて行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. 動物体内運命に関する試験

### 2.1. インダノファンのラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験 (資料 M-1)

試験機関 : (株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 : 1995 年

供試標識化合物: 非標識インダノファン( )

供試動物: SD 系雄ラット、7 週令

方法: ラット肝臓 S-9(肝臓ホモジネートの 10500×g 上清液)を用いた *in vitro* 代謝系による試験を行った。

*in vitro* 代謝系[ラット肝臓 S-9 4 mL(肝臓 1.6 g 相当)NADPH 再生系を含む]に、非標識インダノファンの 0.4 mg および 4 mg を加え、37°C で 3 時間インキュベーションして代謝させた。そののち、代謝物はアセトニトリル抽出し、HPLC 法により分取・精製を行い、分取物について、直接またはメチル化後、GC-MS スペクトル測定に供して構造を解析した。

結果: インダノファンの S-9 代謝物は 0.4 mg 添加で 7 種、4 mg 添加で 9 種が HPLC 法で検出された。それらのうち、標品の HPLC および GC-MS の保持時間、MS および NMR スペクトルの比較から、インダノファンの他に が確認された。

その他の分取物はマスペクトルの解析の結果、

構造が推定された。なお、の主代謝物の構造は [資料 M-2]中での解析により、それぞれ であることが明らかとなった。

結論: インダノファンは、ラット肝臓 S-9 を用いた *in vitro* 代謝系で 種の代謝物に変換された。主代謝反応は

への変換も認められた。

以上の結果から、ラット肝臓 S-9 における推定代謝経路は以下の通りとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ラット肝 S-9 *in vitro* 試験系における推定代謝経路

<sup>1)</sup>[資料 M-2]で

であることが判明した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2.2. インダノファンのラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験(追加試験) (資料 M-2)

試験機関 : (株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 : 1996 年

供試標識化合物: インダノファン( )、 インダノファン( )、非標識イン  
ダノファン

供試動物: SD 系雄ラット、7 週令

方法: M-1 では非標識体を用いて実施したので、量的関係が不明なため、追加試験ではインダノファンの  $^{14}\text{C}$  標識体を用いた肝臓 S-9 *in vitro* 系における  $^{14}\text{C}$  代謝物の検出および定量を行ない、さらに M-1 の試験で生成が確認された代謝物の

についてさらなる代謝物の構造解析を実施した。

*in vitro* 代謝系[ラット肝臓 S-9 4 mL(肝臓ホモジネートの 10500 × g 上清液、肝臓 1.6 g 相当)、NADPH 再生系を含む]に、 インダノファン 0.2 mg および 2 mg、  
インダノファン 0.2 mg、非標識インダノファンを

g のいずれかを加え、37°C で 3 時間インキュベーションして代謝させた。代謝物はアセトニトリル抽出した。そのうち、インダノファン、I

添加系は種々の条件に設定した HPLC 法により分取・精製を行い、分取物について、直接またはメチル化および TMS 化後、GC-MS および NMR 測定に供し構造を解析した。標識化合物添加系は RI 検出器付 HPLC により代謝物生成量を測定した。

結果: 1) 代謝物の解析

HPLC 法で代謝物ピークを分取し、各種スペクトルを測定し、解析した結果、インダノファン添加系では 種の代謝物ピークが分取できた。それらのうち、種が  
の標品と一致し、種が

の構造であることが推定された。また、[資料 M-1] の分取物 および について再解析した結果、それぞれ  
であることが明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

添加系では 種の代謝物ピークを分取した。それらのうち、種(内 種は種の代謝物の混合ピーク)が の構造であることが推定された。その他の 種(内 種は主代謝物)は精製操作中に容易に分解する不安定な代謝物であった。 添加系では 種の代謝物ピークが検出された。

2) 代謝物の定量

インダノファンおよび代謝物	添加した <sup>14</sup> C に対する割合、%		
	インダノファン		インダノファン
	0.2 mg 添加	2 mg 添加	0.2 mg 添加
溶媒抽出物	86.2	92.1	89.3
F7 インダノファン	2.6	1.1	4.2
その他*	4.9	3.4	4.3
抽出残留物	5.8	7.4	5.1
合計	92.0	99.5	94.4

\*0.5%以下のピークとして検出されない代謝物の合計

インダノファン[F7]は3時間後に1.1~4.2%まで減少した。主代謝物は で生成した。次いで、 生成した。その他に、 インダノファン添加でのみ 生成し、 と推定される代謝物 が合計約 検出された。その他の代謝物はいずれも0.5%以下であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結論： インダノファンは、ラット肝臓 S-9 を用いた *in vitro* 代謝系で 種の代謝物に変換された。主代謝経路は を生成する経路であり、そののち、さらに を受けた各種 を生成する であった。次いで、 であった。なお、 の経路の割合は低いものであった。その他に を経由したと推定される の生成経路が推定された。なお、 は約 20% と推定された。

以上の結果から、インダノファンとその主代謝物である の肝 S-9 *in vitro* 系における推定代謝経路は以下の通りであった。

なお、 の肝 S-9 *in vitro* 系における推定代謝経路は の生成量が 僅かであったことから、推定代謝経路から省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ラット肝 S-9 *in vitro* 系における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2.3. インダノファンのラット肝 S-9 およびグルタチオン-S-トランスフェラーゼ *in vitro* 系における代謝試験(追加試験) (資料 M-17)

試験機関 : 日本農薬(株)

報告書作成年 : 2009 年

供試標識化合物: インダノファン( )

供試酵素: 肝 S-9 として、市販の Fischer 系あるいは SD 系ラット(雄性)由来のものを用いた。また、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)および  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) は、牛肝由来のものを用いた。

目的: 資料 M-2 においてインダノファンの  $^{14}\text{C}$  標識体を用いた肝 S-9 *in vitro* 代謝試験が実施されているが、グルタチオン抱合反応を含めた初期代謝が不明なため、当該追加試験ではインダノファンの  $^{14}\text{C}$  標識体を用いた肝 S-9 および GST *in vitro* 系における  $^{14}\text{C}$  代謝物の検出および定量を試みた。また、肝 S-9 *in vitro* 系で生成した  
については  
については肝 S-9 を用いた再代謝試験をそれぞれ実施した。

方法:

反応: *In vitro* 代謝系[ラット肝 S-9 (最終濃度 1.15 mg/mL)あるいは GST(最終濃度 15 U/mL)]に、インダノファン 0.5  $\mu\text{M}$  およびグルタチオンを加え、37 あるいは 25°C で 1 あるいは 24 時間インキュベーションした。また、肝 S-9 *in vitro* 系で生成した  
は粗精製後、  
で、  
については肝 S-9 *in vitro* 系で、それぞれ 25 あるいは 37°C で 4 あるいは 24 時間インキュベーションした。

抽出: 反応液はアセトン/メタノール (1/1, v/v) 抽出し、遠心分離(9.0  $\times 10^3\text{g}$ , 10 分)によって得られた上清をメタノールで定容し、一部を液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した(抽出率算出)。抽出残渣はメタノール/蒸留水(2/1, v/v)を加え懸濁した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した(非抽出率算出)。抽出液は窒素ガス気流下に濃縮乾固後、アセトン/メタノール(1/1, v/v)に再溶解(抽出試料)し、代謝物分析に供した。

分析: アセトン/メタノール抽出により得られた試料を 2 次元薄層クロマトグラフィー(TLC)/ラジオリミノグラフィー(RLG)により分析し、代謝物を分離・定量した。各代謝物は合成標品とのコクロマトグラフィーにより同定した。

結果: 肝 S-9 による[ ]インダノファンの *in vitro* 代謝物定量結果を次頁に表示した。グルタチオン添加の有無に関わらず、親化合物のインダノファン(1)、  
および  
が検出され、グルタチオン添加系で 2 種の抱合体の生成量は増加した。また、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

インダノファンを GST で代謝させると、図 A に示す通りほぼ定量的に  
 が生成した。生成した )  
 は  $\gamma$ -GTP により、次頁の図 B に示した 2 次元 TLC/RLG に示すようにほぼ定量的に  
 に加水分解された。さらに、イ  
 については肝 S-9 *in vitro* 系で再代謝させることにより、図 C に示  
 した 2 次元 TLC/RLG に示すように TLC 原点～原点付近に局在する高極性代謝物、  
 また矢印で示される様々な代謝物に代謝された。

結論： インダノファンは肝 S-9 および GST *in vitro* 系により主代謝物として  
 へと代謝され、さらに  $\gamma$ -GTP により定量的に  
 に されることが明らかとなった。また、  
 については肝 S-9 *in vitro* 系で再代謝させることにより様々な代謝物が新たに  
 生成した。

また、TLC-RLG の挙動から  
 の生成が推  
 察された。  
 以上の結果から以下に示す代謝経路が示された。

インダノファンの *in vitro* 代謝物

代謝物		添加 $^{14}\text{C}$ 量に対する代謝物含有率、%	
No.	同定	グルタチオン無添加系	グルタチオン添加系
M-0	インダノファン	30.66	3.62
	非抽出分	---	---
	総 計	100	100

--- : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

A. 市販 GST による  
代謝の TLC/RLG

インダノファンの代

B. 市販  $\gamma$ -GTP による  
代謝の TLC/RLG

C. 市販ラット肝 S9 による  
の代謝の TLC/RLG

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ラット肝 S-9 およびグルタチオン-S-トランスフェラーゼ *in vitro* 系における推定代謝経路  
括弧内は想定中間体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 2.4. <sup>14</sup>C 標識インダノファンの単回投与ラットにおける吸収・分布・排泄

(資料 M-3)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1997年

供試標識：(1) インダノファン(純度 )

化合物 (2) インダノファン(純度 )

供試動物：Fischer 系ラット(F344 Crj:Du, SPF)、1 群雌雄各 4 匹

投与時 7~8 週令(体重範囲:雄 170~207 g、雌 115~139 g)

方法：標識化合物を 0.5%CMC-Na、0.5%Tween 80 水溶液に懸濁して

低用量区:5 mg/kg、高用量区:50 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。ラットは投与前夜(投与前約 16 時間)から絶食し、投与 8 時間後から給餌を開始した。水は自由に摂取させた。

##### 1) 吸収・排泄

- ①血中濃度：投与 168 時間後まで尾静脈から経時的に採血し、全血中の <sup>14</sup>C 濃度推移を測定した。
- ②尿・糞・呼気中排泄：呼気および自然排泄尿(ケージ洗浄液を含む)、糞を投与 168 時間後まで経時的に採取し、<sup>14</sup>C 排泄率を測定した。
- ③胆汁中排泄：胆管カニューレを施したのち投与し、48 時間後まで胆汁、尿および糞を採取して各々への MC 排泄率を測定した。

##### 2) 組織内分布

投与後 1、4 および 24 時間に各組織を摘出し、各々への <sup>14</sup>C 分布濃度、分布率を測定した。また、排泄試験終了時(投与後 168 時間)のラットについても同様の測定を行い、この場合のみ組織摘出後の屍骸についても <sup>14</sup>C 残存率を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果:

1) 吸収・排泄

① 血中濃度推移

全血中  $^{14}\text{C}$  濃度推移の測定結果を下表に示す。

標識体		血中濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/mL}$ )							
		インダノファン				インダノファン			
性		雄		雌		雄		雌	
投与量(mg/kg)		5	50	5	50	5	50	5	50
経過 時間	0.25	0.70	3.90	0.57	3.73	0.68	2.17	0.67	3.83
	0.5	1.50	5.95	0.90	11.1	1.20	5.53	1.24	8.63
	1	2.25	12.2	1.32	19.4	1.87	11.9	1.94	13.0
	2	2.61	19.2	1.74	23.4	2.48	17.6	2.19	15.5
	4	2.88	25.3	1.94	24.8	2.96	21.0	2.22	18.9
	8	2.63	20.4	2.11	20.1	2.69	19.3	1.85	16.6
	12	2.43	17.7	1.75	18.5	2.45	17.3	1.80	15.7
	24	1.47	8.48	0.98	9.17	1.27	9.28	1.02	10.3
	48	0.83	5.53	0.57	5.30	0.91	5.57	0.60	5.15
	72	0.59	3.90	0.38	3.65	0.67	4.25	0.38	3.63
	120	0.40	2.51	0.25	1.84	0.36	2.68	0.25	2.05
168	0.27	1.66	0.16	1.30	0.25	1.81	0.18	1.47	
Tmax, hr		4	4	8	4	4	4	4	4
Cmax		2.88	25.3	2.11	24.8	2.96	21.0	2.22	18.9
T1/2, hr		63.4	63.5	57.7	52.0	60.7	64.2	60.7	54.0
AUC <sub>0-168</sub> , $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$		161	1070	106	985	157	1100	110	957

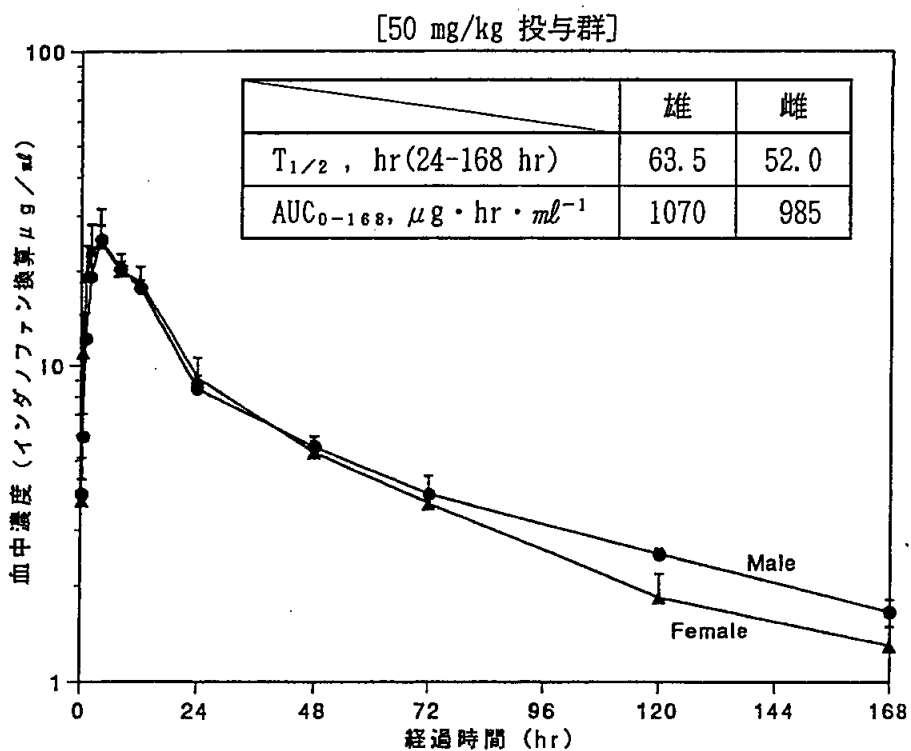
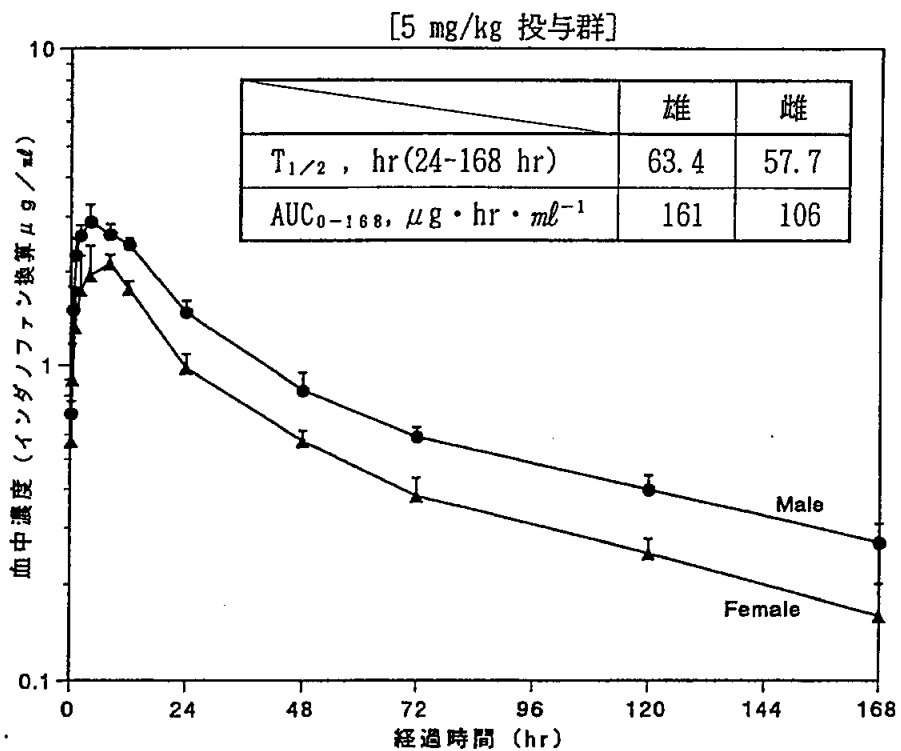
両標識体とも類似した結果であり、投与 4~8 時間後に最高血中濃度( $C_{\text{max}}$ )に達したのち、24 時間後までは速やかに、その後はやや緩やかに減衰する二相的推移を示した。低用量群では雄が雌を上回る濃度で推移したが、高用量群では同等の濃度で推移しており、顕著な性差は認められなかった。

24 時間以降の減衰を一次式と仮定して回帰計算を行なった結果、たみかけ上の半減期( $T_{1/2}$ )は 52~64 時間であり、168 時間後には  $C_{\text{max}}$  の 5~9% まで低下した。高用量群における 168 時間後までの血中濃度下面積(AUC<sub>0-168</sub>)は、低用量群での 6.7~7.0 倍(雄)、8.7~9.3 倍(雌)であり、ほぼ用量に相関して増加した。

以下に血中濃度推移曲線を示す。

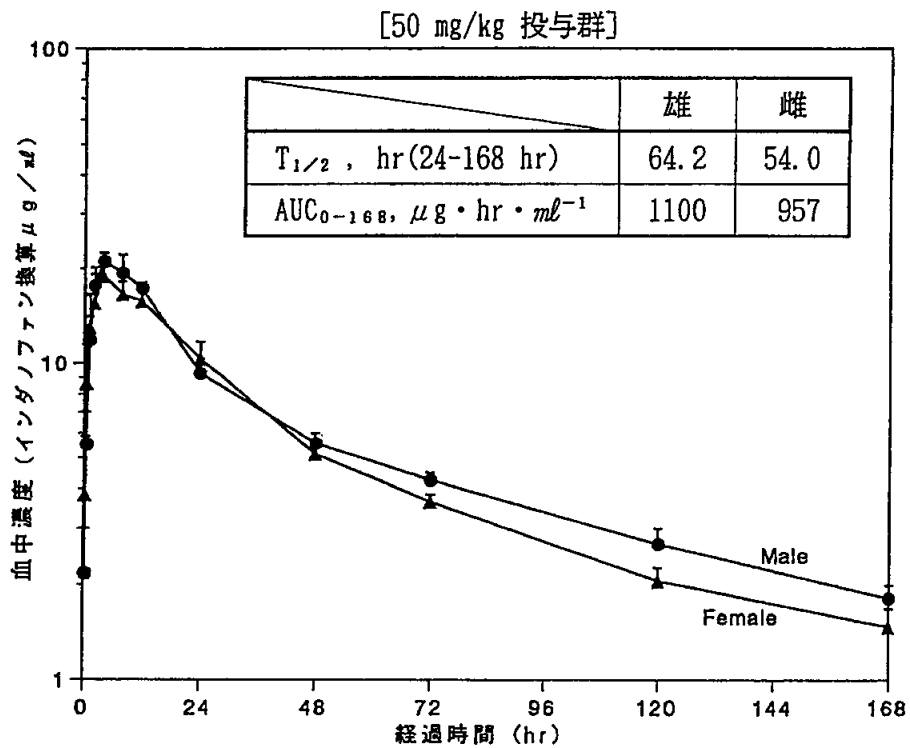
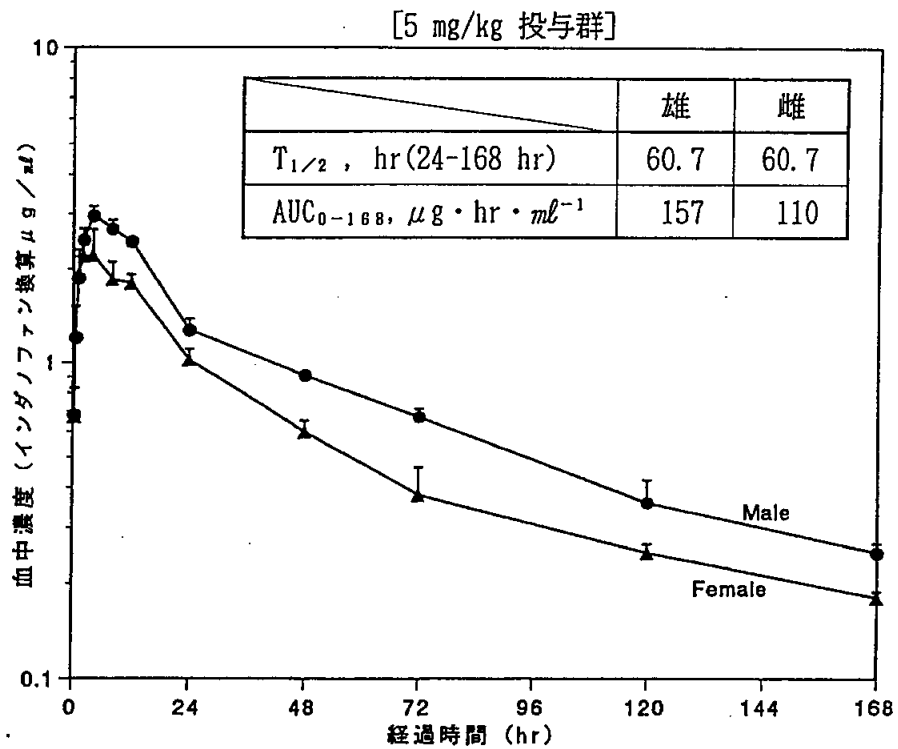


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。



[ インダノファン単回経口投与後の血中濃度推移曲線

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。



[ ]インダノファン単回経口投与後の血中濃度推移曲線

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② 尿、糞、呼気中排泄

尿、糞、呼気中 <sup>14</sup>C 排泄率の測定結果を下表に示す。

標識体	性	投与量	排泄物	投与 <sup>14</sup> C 量に対する累積排泄率、%						投与 <sup>14</sup> C 量に対する%		
				経過時間						体内残留	総計	
				6	12	24	48	72	120			168
[ ] インダノファン	雄	5	呼気	<0.1			<0.1	0.1	0.1	0.1	2.3	100.8
			尿*	3.9	6.9	11.0	13.5	14.2	14.8	15.1		
			糞	9.6		70.9	79.8	81.1	82.5	83.3		
			合計	82.0			93.3	95.4	97.3	98.4		
		50	呼気	<0.1			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2.0	100.8
			尿*	4.4	8.9	14.1	17.5	18.8	19.8	20.2		
	糞		21.3		62.4	72.9	74.1	77.8	78.5			
	雌	5	呼気	0.1			0.1	0.1	0.1	0.1	3.3	97.1
			尿*	8.9	15.3	22.0	25.2	26.3	27.0	27.4		
			糞	3.0		52.7	62.8	65.1	66.1	66.4		
			合計	74.8			88.1	91.5	93.2	93.8		
		50	呼気	<0.1			<0.1	<0.1	<0.1	0.1	2.4	100.3
尿*			8.3	17.6	27.6	32.5	33.5	34.1	34.3			
糞	10.7		46.8	60.3	62.3	63.1	63.6					
[ ] インダノファン	雄	5	呼気	0.2			0.2	0.2	0.2	0.2	2.3	100.9
			尿*	5.3	10.1	13.0	14.9	15.5	16.0	16.3		
			糞	24.9		71.4	78.4	79.9	81.4	82.1		
			合計	84.6			93.5	95.7	97.6	98.6		
		50	呼気	0.1			0.2	0.2	0.2	0.2	1.7	98.9
			尿*	11.6	16.1	20.1	22.2	22.8	23.2	23.4		
	糞		15.6		63.2	70.7	72.2	73.2	73.7			
	雌	5	呼気	0.1			0.1	0.1	0.1	0.1	2.6	98.2
			尿*	13.1	17.5	23.5	27.0	27.8	28.4	28.7		
			糞	1.6		48.3	63.0	64.9	66.3	66.8		
			合計	71.9			90.0	92.8	94.8	95.6		
		50	呼気	0.1			0.1	0.1	0.1	0.1	1.7	99.4
尿*			15.4	24.7	32.1	34.7	35.4	35.9	36.3			
糞	11.1		49.5	58.8	60.3	61.0	61.4					
合計	81.7			93.6	95.8	97.0	97.7					

\*ケージ洗浄液中の <sup>14</sup>C を含む

(各データとも各群 4 匹の個体別データを平均しているため、合計の数値が±0.1%の範囲内で尿、糞および呼気の数値と乖離する場合がある。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

168 時間後までに投与量の 93%以上が排泄され、168 時間後における体内残存は 1.7 ~3.3%と僅かであった。排泄率および体内残存の合計値は各群とも 97%以上であり、投与  $^{14}\text{C}$  はほぼ完全に回収された。

排泄パターンは両標識体とも類似しており、糞中への排泄が主要な経路であった。呼気中への排泄は 0.1~0.2%と僅かであった。尿中への排泄率には性差が認められ、雌が雄よりも高い結果であった。また高用量群が低用量群よりも高い結果であった。

### ③胆汁中排泄

胆管カニューレを施したラットにおける胆汁、尿および糞中  $^{14}\text{C}$  排泄率の測定結果を下表に示す。

標識体	性	投与量	排泄物	投与 $^{14}\text{C}$ 量に対する累積排泄率、%			
				経過時間			
				6	12	24	48
[ ] インダノファン	雄	5	胆汁	36.7	52.6	69.9	76.4
			尿*	1.7	2.7	3.7	4.4
			糞	0.1		2.0	5.8
			合計	55.3		75.1	86.6
		50	胆汁	20.4	32.0	49.6	58.6
			尿*	1.2	2.4	4.2	5.1
			糞	<0.1		1.6	2.8
			合計	34.5		55.0	65.7
	雌	5	胆汁	28.3	41.6	53.0	67.2
			尿*	3.3	5.8	7.5	9.3
			糞	0.1		0.5	1.8
			合計	47.4		61.0	78.4
		50	胆汁	18.8	32.8	45.1	53.1
			尿*	1.1	3.1	4.8	6.0
			糞	0.1		0.4	3.2
			合計	36.0		50.3	62.3
[ ] インダノファン	雄	胆汁	28.4	38.0	48.7	56.0	
		尿*	2.4	3.6	5.1	8.1	
		糞	<0.1		1.4	11.1	
		合計	41.6		55.2	75.2	
	雌	胆汁	18.9	25.7	33.1	42.9	
		尿*	3.0	4.6	6.2	7.9	
		糞	<0.1		0.1	0.7	
		合計	30.3		39.4	51.4	

\*ケージ洗浄液中の  $^{14}\text{C}$  を含む

(各データとも各群 4 匹の個体別データを平均しているため、合計の数値が±0.1%の範囲内で尿、糞および呼気の数値と乖離する場合がある。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

胆汁中には投与量の43～76%が排泄され、尿中への排泄率(4～9%)を上回っていることから、消化管吸収を受けた<sup>14</sup>Cの主要排泄経路が胆汁中であることが示された。

胆汁中排泄率および尿中排泄率の和から求めた消化管吸収率を下表に示す。消化管吸収率は、低用量群で64～81%、高用量群で51～64%であった。

消化管吸収率(%) = 胆汁(%) + 尿(%)

標識体	投与量	性	48時間後までの累積排泄率、%		吸収率、% (A) + (B)
			胆汁(A)	尿(B)	
] インダノファン	5	雄	76.4	4.4	80.8
	50		58.6	5.1	63.7
	5	雌	67.2	9.3	76.5
	50		53.1	6.0	59.1
[ ] インダノファン	5	雄	56.0	8.1	64.1
		雌	42.9	7.9	50.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 組織内分布

組織内濃度測定結果を下表に示す。

		組織内濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/g}$ または $\text{mL}$ )							
		雄							
性									
投与量		5				50			
投与後経過時間		1	4	24	168	1	4	24	168
「 「 イン ダノ ファン	全血	2.43	2.09	0.866	0.145	12.6	18.61	6.56	1.61
	血漿	5.05	4.44	1.76	0.210	27.4	43.5	13.0	1.59
	大脳	0.174	0.104	0.038	0.006	1.66	1.71	0.41	0.14
	小脳	0.189	0.114	0.043	0.006	1.81	1.91	0.52	0.20
	下垂体	1.0	1.0	0.4	0.1	5	9	2	1
	眼球	0.158	0.185	0.112	0.014	1.36	2.09	0.84	0.15
	顎下腺	0.606	0.512	0.310	0.051	5.04	5.59	1.92	0.30
	甲状腺	1.0	1.0	0.4	0.1	6	8	3	1
	胸腺	0.268	0.222	0.180	0.015	2.66	3.09	1.12	0.27
	肺	1.20	1.12	0.457	0.073	9.42	12.6	4.18	0.86
	心臓	0.759	0.670	0.269	0.038	6.11	7.52	2.33	0.36
	肝臓	6.07	4.06	1.31	0.331	45.1	45.6	9.87	2.00
	腎臓	2.65	1.86	0.747	0.197	16.5	18.2	5.11	1.11
	副腎	0.97	0.73	0.29	0.05	8.0	8.5	2.1	0.4
	脾臓	0.483	0.404	0.186	0.004	3.53	4.82	1.41	0.41
	膵臓	1.05	0.806	0.475	0.076	8.42	9.15	2.25	0.48
	筋肉	0.214	0.174	0.109	0.016	2.04	2.52	0.83	0.26
	骨	0.401	0.366	0.181	0.029	2.62	3.69	1.24	0.21
	頸部脊髄	0.220	0.116	0.045	0.008	1.83	1.74	0.35	0.13
	胸部脊髄	0.189	0.140	0.067	0.006	2.00	1.89	0.47	0.14
腰部脊髄	0.214	0.132	0.056	0.013	1.91	1.91	0.41	0.17	
リンパ	1.36	1.02	0.33	0.05	10.8	11.6	2.6	0.5	
褐色脂肪	0.708	0.431	0.223	0.037	7.02	6.85	1.89	0.29	
脂肪	0.934	0.441	0.168	0.029	9.81	8.79	1.86	0.34	
皮膚	0.417	0.350	0.298	0.050	3.58	4.63	2.54	0.52	
精巢	0.376	0.557	0.274	0.045	2.92	6.09	1.86	0.31	
前立腺	0.707	0.446	0.206	0.046	4.80	8.05	1.75	0.26	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

		組織内濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/g}$ または mL)							
		雌							
性									
投与量		5				50			
投与後経過時間		1	4	24	168	1	4	24	168
「 イン ダ ノ フ ア ン	全血	1.15	1.85	1.12	0.162	10.0	10.4	6.38	1.39
	血漿	2.29	4.34	2.36	0.235	23.2	25.6	11.9	1.59
	大脳	0.157	0.195	0.058	0.017	3.44	1.74	0.37	0.14
	小脳	0.169	0.212	0.071	0.017	3.83	1.80	0.40	0.16
	下垂体	0.6	1.4	0.9	0.3	9	8	6	1
	眼球	0.130	0.252	0.139	0.023	1.92	2.05	0.65	0.17
	顎下腺	0.513	0.736	0.443	0.202	11.2	6.43	1.98	0.56
	甲状腺	0.5	1.0	0.6	0.2	10	9	6	1
	胸腺	0.220	0.353	0.235	0.037	5.86	3.44	1.12	0.23
	肺	0.823	1.236	0.677	0.129	17.4	12.5	5.71	1.25
	心臓	0.469	0.757	0.377	0.056	10.1	7.13	2.04	0.44
	肝臓	4.22	4.96	2.47	0.665	42.3	33.7	6.32	2.18
	腎臓	2.02	2.75	1.24	0.344	26.0	19.7	5.21	1.21
	副腎	0.66	1.04	0.46	0.11	14.3	10.5	2.5	0.5
	脾臓	0.323	0.520	0.331	0.074	6.90	4.39	1.39	0.47
	膵臓	0.826	1.23	1.06	0.341	18.3	10.3	2.94	1.22
	筋肉	0.192	0.285	0.136	0.034	4.80	2.96	0.78	0.26
	骨	0.244	0.435	0.271	0.055	3.71	2.98	1.14	0.21
	頸部脊髄	0.168	0.195	0.064	0.012	3.40	1.83	0.54	0.12
	胸部脊髄	0.173	0.218	0.092	0.018	3.49	1.91	0.49	0.17
	腰部脊髄	0.173	0.213	0.083	0.024	3.09	1.89	0.50	0.15
	リンパ節	0.76	1.14	0.52	0.07	20.0	11.7	3.5	0.5
	褐色脂肪	0.597	0.819	0.437	0.067	23.0	15.5	2.40	0.44
	脂肪	0.790	0.823	0.489	0.092	24.3	17.6	6.22	1.42
皮膚	0.346	0.465	0.324	0.084	8.34	6.76	2.88	0.65	
卵巣	0.678	1.22	0.699	0.111	11.3	7.75	3.61	0.67	
子宮	0.426	0.746	0.716	0.118	8.89	6.29	3.75	0.73	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

		組織内濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/g}$ または $\text{mL}$ )							
		雄				雌			
性		5				5			
投与量		5				5			
投与後経過時間		1	4	24	168	1	4	24	168
「 「 イン ダ ノ フ ア ン	全血	1.15	1.93	0.835	0.157	0.96	1.40	0.717	0.130
	血漿	3.33	5.62	2.20	0.227	2.55	4.32	1.68	0.180
	大脳	0.088	0.080	0.034	0.005	0.102	0.097	0.032	0.007
	小脳	0.093	0.094	0.040	0.007	0.111	0.102	0.033	0.007
	下垂体	0.6	1.0	0.5	0.1	0.8	1.1	2.3	0.4
	眼球	0.085	0.185	0.112	0.015	0.086	0.163	0.083	0.019
	顎下腺	0.352	0.674	0.354	0.055	0.446	0.615	0.368	0.132
	甲状腺	0.7	0.9	0.5	0.1	0.7	0.8	0.8	0.2
	胸腺	0.147	0.259	0.166	0.024	0.191	0.264	0.139	0.026
	肺	0.761	1.26	0.533	0.071	0.860	1.17	0.520	0.104
	心臓	0.483	0.798	0.310	0.039	0.448	0.681	0.272	0.042
	肝臓	4.57	5.26	1.38	0.406	4.69	5.30	1.34	0.631
	腎臓	2.62	2.27	0.770	0.235	2.63	2.79	0.761	0.362
	副腎	0.59	0.78	0.35	0.05	0.73	1.00	0.43	0.08
	脾臓	0.323	0.503	0.219	0.043	0.311	0.446	0.206	0.056
	膵臓	0.682	1.06	0.567	0.092	0.835	1.30	0.856	0.244
	筋肉	0.129	0.146	0.106	0.019	0.130	0.181	0.085	0.024
	骨	0.262	0.378	0.210	0.032	0.253	0.389	0.189	0.044
	頸部脊髄	0.091	0.102	0.052	0.008	0.112	0.109	0.041	0.007
	胸部脊髄	0.109	0.117	0.060	0.009	0.115	0.125	0.058	0.009
	腰部脊髄	0.098	0.102	0.052	0.013	0.116	0.144	0.050	0.015
	リンパ節	0.85	1.23	0.38	0.05	0.72	0.88	0.41	0.06
	褐色脂肪	0.405	0.554	0.249	0.039	0.586	0.706	0.263	0.049
	脂肪	0.467	0.555	0.207	0.031	0.643	0.535	0.304	0.062
	皮膚	0.188	0.311	0.265	0.059	0.271	0.306	0.264	0.063
	前立腺	0.801	0.777	0.215	0.041				
精巣	0.258	0.699	0.280	0.043					
卵巣					0.692	1.17	0.650	0.090	
子宮					0.340	0.630	0.458	0.068	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

組織内  $^{14}\text{C}$  分布率測定結果の概要を下表に示す。

性		投与 $^{14}\text{C}$ 量に対する組織内分布率、%							
		雄							
投与量		5				50			
投与後経過時間		1	4	24	168	1	4	24	168
「 ライン ダ ノ フ ァ ン	全血	3.41	2.93	1.30	0.24	1.75	2.61	0.98	0.25
	血漿	4.06	3.56	1.51	0.20	2.19	3.48	1.11	0.14
	大脳	0.02	0.01	0.01	<0.01	0.02	0.03	0.01	<0.01
	小脳	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	眼球	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	顎下腺	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	甲状腺	0.02	0.02	0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	胸腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	肺	0.10	0.10	0.04	0.01	0.08	0.11	0.04	0.01
	心臓	0.05	0.05	0.02	<0.01	0.04	0.05	0.02	<0.01
	肝臓	3.95	2.92	1.34	0.31	2.81	2.87	1.01	0.19
	腎臓	0.41	0.29	0.12	0.03	0.24	0.27	0.08	0.02
	副腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脾臓	0.03	0.02	0.01	<0.01	0.01	0.02	0.01	<0.01
	膵臓	0.05	0.05	0.02	0.01	0.04	0.06	0.01	<0.01
	筋肉	1.72	1.40	0.94	0.16	1.63	2.02	0.70	0.22
	骨	0.02	0.02	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	頸部脊髄	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胸部脊髄	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腰部脊髄	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	リンパ節	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	褐色脂肪	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.94	0.44	0.18	0.03	0.97	0.88	0.20	0.04
皮膚	1.84	1.55	1.41	0.26	1.57	2.04	1.19	0.25	
精巣	0.09	0.14	0.07	0.01	0.06	0.15	0.04	0.01	
前立腺	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
胃*	16.0	9.85	0.10	0.01	34.0	7.10	0.07	0.01	
小腸*	83.3	33.2	4.07	0.07	41.5	46.8	3.92	0.05	
大腸*	0.10	7.30	0.78	0.03	0.07	10.0	1.43	0.04	
盲腸*	0.53	39.1	3.85	0.07	8.55	25.7	3.11	0.07	

\* 内容物を含む。

全血、血漿、脂肪、筋肉および皮膚の全重量は、各々体重の 7、4、5、40 および 22%を占めるものと仮定して算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

		投与 $^{14}\text{C}$ 量に対する組織内分布率、%							
		雌							
性		5				50			
投与量		5				50			
投与後経過時間		1	4	24	168	1	4	24	168
「 」 イン ダ ノ フ ア ン	全血	1.61	2.60	1.57	0.23	1.41	1.46	0.97	0.22
	血漿	1.84	3.48	1.89	0.22	1.87	2.05	1.04	0.15
	大脳	0.03	0.04	0.01	$\leq 0.01$	0.06	0.03	0.01	<0.01
	小脳	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
	下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	眼球	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	顎下腺	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	甲状腺	0.02	0.03	0.02	0.01	0.05	0.03	0.01	<0.01
	胸腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	肺	0.08	0.13	0.07	0.01	0.17	0.13	0.06	0.01
	心臓	0.03	0.05	0.03	$\leq 0.01$	0.07	0.05	0.01	<0.01
	肝臓	2.43	2.91	1.35	0.57	2.47	2.08	0.63	0.19
	腎臓	0.31	0.42	0.18	0.01	0.39	0.29	0.08	0.02
	副腎	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	脾臓	0.02	0.03	0.02	$\leq 0.01$	0.04	0.02	0.01	<0.01
	膵臓	0.04	0.09	0.06	0.03	0.12	0.06	0.02	0.01
	筋肉	1.54	2.29	1.08	0.33	3.86	2.37	0.68	0.23
	骨	0.01	0.02	0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
	頸部脊髄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胸部脊髄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腰部脊髄	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	リンパ節	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	褐色脂肪	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.04	0.02	0.01	<0.01
	脂肪	0.79	0.83	0.49	0.10	2.44	1.77	0.67	0.16
	皮膚	1.52	2.05	1.43	0.42	3.69	2.97	1.38	0.33
	卵巣	0.01	0.02	0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
子宮	0.01	0.03	0.03	0.01	0.04	0.02	0.01	<0.01	
胃*	51.4	15.1	2.8	0.03	24.0	14.7	0.05	0.02	
小腸*	33.5	31.0	3.37	0.07	34.0	27.4	2.90	0.05	
大腸*	0.07	9.20	8.28	0.04	7.02	8.01	1.25	0.03	
盲腸*	0.13	26.1	8.59	0.07	9.68	25.8	2.31	0.06	

\* 内容物を含む。

全血、血漿、脂肪、筋肉および皮膚の全重量は、各々体重の7、4、5、40 および22%を占めるものと仮定して算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

		投与 $^{14}\text{C}$ 量に対する組織内分布率、%							
		雄				雌			
性		5				5			
投与量		5				5			
投与後経過時間		1	4	24	168	1	4	24	168
「 イン ダ ノ フ ァ ン	全血	1.60	2.70	1.26	0.25	1.34	1.97	1.08	0.21
	血漿	2.66	4.49	1.90	0.21	2.05	3.47	1.44	0.17
	大脳	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.02	0.02	0.01	<0.01
	小脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	眼球	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	顎下腺	<0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	甲状腺	0.01	0.02	0.01	<0.01	0.02	0.03	0.02	<0.01
	胸腺	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	肺	0.06	0.11	0.04	<0.01	0.09	0.12	0.05	0.01
	心臓	0.03	0.06	0.02	<0.01	0.03	0.05	0.02	<0.01
	肝臓	2.75	3.16	1.38	0.36	2.82	3.22	1.25	0.50
	腎臓	0.38	0.33	0.11	0.04	0.41	0.44	0.12	0.06
	副腎	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	脾臓	0.02	0.03	0.01	<0.01	0.02	0.03	0.01	<0.01
	膵臓	0.03	0.05	0.03	0.01	0.06	0.11	0.05	0.02
	筋肉	1.03	1.16	0.91	0.17	1.05	1.45	0.73	0.23
	骨	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.02	0.01	<0.01
	頸部脊髄	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	胸部脊髄	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	腰部脊髄	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	リンパ節	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	褐色脂肪	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
	脂肪	0.47	0.56	0.22	0.04	0.65	0.54	0.33	0.07
	皮膚	0.83	1.37	1.26	0.30	1.20	1.35	1.25	0.32
	前立腺	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
精巣	0.07	0.19	0.08	0.01					
卵巣					0.01	0.01	0.01	<0.01	
子宮					0.01	0.03	0.01	<0.01	
胃*	47.1	7.91	0.03	0.01	42.8	8.93	0.01	0.01	
小腸*	49.3	37.1	3.01	0.06	38.8	25.6	1.74	0.06	
大腸*	0.04	5.64	0.65	0.04	0.06	6.49	1.56	0.03	
盲腸*	0.09	50.9	1.31	0.06	1.06	25.8	2.93	0.05	

\* 内容物を含む。

全血、血漿、脂肪、筋肉および皮膚の全重量は、各々体重の7、4、5、40および22%を占めるものと仮定して算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

吸収された放射能は体循環系を経て各組織へ速やかに移行、分布した。多くの組織では血液中濃度推移と同様投与後 1~4 時間に最高濃度を示した。そのうち、肝臓では血漿中よりも高い濃度で推移したが、高くても 2 倍程度の分布濃度であり、他に著しく高い濃度を示す組織は認められなかった。

一方、分布後の減衰は速やかであり、最も高濃度に分布した肝臓においても 168 時間後までには最高濃度の 1/7 以下にまで低下した。投与後 168 時間目において、投与量の 1.3~2.1% に相当する放射能が体内に残存していたが、その多くは肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、皮膚等の組織に分布しており、特定の組織に残存している傾向は認められなかった。

これらの分布挙動に、標識位置、性あるいは用量による顕著な差は認められなかった。

結論:  $^{14}\text{C}$  標識インダノファンをラットに経口投与した場合、標識体に係らず 60~80% の  $^{14}\text{C}$  が消化管吸収を受け、吸収された  $^{14}\text{C}$  は種々の組織に分布したのち、大部分が胆汁中に、一部が尿中に排泄された。消化管内に分泌された胆汁中  $^{14}\text{C}$  は糞中に排泄されるが、一部は消化管内で再吸収される腸肝循環が存在した。投与 168 時間後までの尿、糞中排泄率の総和は各投与群とも 93% を超えており、排泄は速やかであった。

組織中の  $^{14}\text{C}$  濃度は血液中濃度に並行して投与後 1~4 時間に最高濃度を示したが、最も高い肝臓でも血漿中濃度の 2 倍程度の分布濃度であり、著しく高濃度に分布する組織は認められなかった。その後の減衰も速やかであり、168 時間後の体内残存が僅かであることから、残留傾向は認められなかった。

尿中排泄率が雌において比較的高い結果となったことを除き、上記の体内動態に顕著な性差、用量差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. 5. $^{14}\text{C}$ 標識インダノファンの単回投与ラットにおける代謝

(資料 M-4)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1997年

供試標識：(1) インダノファン(純度 )  
化合物 (2) インダノファン(純度 )

供試動物：Fischer 系ラット(F344 Crj:Du, SPF)、1群雌雄各4匹

投与時 7~8週令(体重範囲:雄 170~207 g、雌 115~139 g)

方法:

### 1) 代謝物の定量およびコ・クロマトグラフィーによる同定

尿、胆汁試料を凍結乾燥し、乾燥残渣のメタノール抽出物を二次元 TLC 法により分析した。糞試料はメタノールおよび含水メタノールにより抽出したのち、同様に分析した。血漿は有機溶媒を加えて除タンパクしたのち、上清の乾燥残渣をメタノールに溶解して二次元 TLC 法により分析した。肝臓はホモジナイズし、有機溶媒で抽出したのち、ODS-カラムクロマトグラフィーにより精製し、二次元 TLC に供した。TLC 上の  $^{14}\text{C}$  成分はバイオイメーjingアナライザーで検出、定量した。また、同時に展開した標品との比較により各代謝物を同定した。分析用試料は、ラットにおける吸収、分布、排泄試験(資料 M-3)において採取した排泄物および組織を以下のように各群毎にプールして用いた。

┌	排泄試験	尿/糞	0~48hr(投与量の約 90%排泄時)
	胆汁中排泄試験	胆汁/尿/糞	0~48hr
	分布試験	血漿/肝臓	4hr ( $C_{\max}$ 時点)

### 2) 代謝物の機器分析による構造推定

尿、糞、胆汁中代謝物を精製し、マススペクトルを測定して構造を推定した。測定に際しては必要に応じて、誘導體化、酵素加水分解等を行った。試料はラットにおける吸収、分布、排泄試験(資料 M-3)において採取した 50 mg/kg 投与群のものをを用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果： [ID-<sup>14</sup>C]インダノファン投与での排泄試験における尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

代謝物		投与 <sup>14</sup> C 量に対する代謝物含有率、%											
		5 mg/kg 投与群						50 mg/kg 投与群					
		雄			雌			雄			雌		
No.	同定	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
M-0	インダノファン	--	3.3	3.3	--	2.0	2.0	--	11.5	11.5	--	10.2	10.2
	TLC 原点部	2.8	15.5	18.3	3.7	2.0	5.7	2.5	3.7	6.2	3.3	2.6	5.9
	非抽出分等	0.4	27.8	28.2	0.5	25.0	25.5	0.7	24.6	25.3	0.6	16.2	16.8
	総計	13.5	79.8	93.3	25.2	62.8	88.0	17.5	72.9	90.4	32.5	60.3	92.8

--: 検出せず、あるいは投与量の 0.1%未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

インダノファン投与での排泄試験における尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

代謝物		投与 <sup>14</sup> C 量に対する代謝物含有率、%											
		5 mg/kg 投与群						50 mg/kg 投与群					
		雄			雌			雄			雌		
No.	同定	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
M-0	インダノファン	--	2.0	2.0	--	1.4	1.4	--	20.9	20.9	--	14.3	14.3
	TLC 原点部	1.8	5.7	7.5	3.4	2.6	6.0	1.7	2.7	4.4	2.3	1.0	3.3
	非抽出分等	0.7	32.2	32.9	0.5	18.6	19.1	0.6	20.7	21.3	0.6	17.0	17.6
	総計	14.9	78.4	93.3	27.0	63.0	90.0	22.2	70.7	92.9	34.7	58.8	93.5

-- : 検出せず、あるいは投与量の 0.1%未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿中には未変化のインダノファンは検出されず、代謝物が成分見出された。尿中の主代謝物の分析結果に顕著な性差は認められなかった。主要代謝物は抱合型代謝物と推定される未同定の高極性代謝物等であり、これらは両標識体ともに認められた。これらの主要代謝物では変化しなかったが、  
では増加した。

は約30%がに変化した。  
は および(資料 M-11)にて推定した

であることが示唆された。

はインダノファンに固有の、はインダノファンに固有の代謝物であったことから、これらは両標識位置が開裂し、それぞれ異なった挙動をしていることが示された。

糞中  $^{14}\text{C}$  は 60~70%が抽出され、未変化のインダノファンおよび成分の代謝物が検出された。未変化インダノファンの含有率は高用量群で高い傾向であった。代謝物には標識化合物による差が認められず、何れも両標識位置を保持しているものであった。主要代謝物であり、低用量、高用量群ともに雄に比べ雌での含有率が高い傾向であった。次いで、が比較的多く検出されたが、これら多数の微量代謝物については性差、用量差の有無を明確に判断することが出来なかった。なお、は および(資料 M-11)にて推定した

を含む複数の代謝物の混合物およびは  
(資料 M-11)にて推定した  
であることが示唆された。

代謝物の同定については、定量的な基準は設けず、全ての代謝物を対象としてMSでの同定の検討をした。まず、TLCでの粗分画を行い、HPLCで精製してMSの測定に供した。したがって、HPLCで良好に精製されなかったもの、または明確なマススペクトルが得られなかった成分については推定構造が得ることが出来ず、同定率の低い原因となった。以降の代謝物の同定については、同様な操作を行った。

コ・クロマトグラフィーあるいはマススペクトルにより、各代謝物の構造を前述の表中に示したように同定あるいは推定した。

(尚、(資料 M-4)で未同定の代謝物のうち比較的含有率の多い代謝物は(資料 M-11)にて詳細な同定を行い、(資料 M-4)の抄録に(資料 M-11)の結果も記載した。)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[ ]インダノファン 5 mg/kg 投与での胆汁中排泄試験における胆汁および尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

代謝物		投与 <sup>14</sup> C 量に対する代謝物含有率、%							
No.	同定	雄				雌			
		胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
M-0	インダノファン	--	--	0.9	0.9	--	--	0.2	0.2
	TLC 原点部	15.6	0.8	0.2	16.6	9.3	0.7	0.1	10.1
	非抽出分等	5.1	0.1	2.9	8.1	2.4	0.1	1.0	3.5
	総計	76.4	4.4	5.8	86.6	67.2	9.3	1.8	78.3

--:検出せず、あるいは投与量の 0.1%未満



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[ ]インダノファン 5 mg/kg 投与での胆汁中排泄試験における胆汁および尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

代謝物		投与 $^{14}C$ 量に対する代謝物含有率、%							
No.	同定	雄				雌			
		胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
M-0	インダノファン	—	—	0.5	0.5	—	—	0.1	0.1
	TLC 原点部	7.4	0.6	0.6	8.6	5.8	0.4	—	6.2
	非抽出分等	3.7	0.1	6.4	10.2	0.9	0.1	0.4	1.4
	総計	56.0	8.1	11.1	75.2	42.9	7.9	0.7	51.5

— : 検出せず、あるいは投与量の 0.1%未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

胆汁中にも成分と多数の代謝物が検出されたが、未変化のインダノファンは認められなかった。代謝物には標識化合物による明確な差が認められず、大部分の代謝物が両標識位置を保持したものであることが示唆された。主要代謝物は抱合型代謝物と推定される高極性の  $^{14}\text{C}$  の  $\text{C}_1$  を占めた。(  $\text{C}_2$  についての代謝物は排泄試験の尿に記載したものと同一である。)

の結果から および  $\text{C}_1$  はともに  $\text{C}_2$  であることが示され、それぞれ  $\text{C}_1$  の一方の  $\text{C}_2$  が結合したものと推察された。したがって、胆汁中代謝物の多くは  $\text{C}_1$  または  $\text{C}_2$  として存在することが明らかとなった。その他の代謝物はコ・クロマトグラフィあるいは前述した排泄試験での尿、糞中代謝物との比較により、それぞれ表中に示したように同定あるいは推定したが、いずれも微量であった。胆汁中代謝物の分析結果に顕著な性差は認められなかった。

胆汁中排泄試験における尿中代謝物の多くは排泄試験時の尿中代謝物と共通のものであったが、微量ではあるが新たに  $\text{C}_3$  が検出された。

胆汁中排泄試験における糞は胆汁由来の代謝物を含まないため、全てが吸収を受けずに消化管を通過したものと考えられるが、未変化のインダノファン以外にも代謝物が検出されており、消化管内で代謝、分解を受けていることが示唆された。しかし、胆汁中排泄試験での糞中排泄率が低いため、含有率は最も高いものでも投与量の0.8%と僅かであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分布試験における血漿、肝臓中代謝物の分析結果を下表に示す。

代謝物		代謝物含有濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/g}$ または mL)											
		インダノファン								インダノファン			
No.	同定	5 mg/kg 投与群				50 mg/kg 投与群				5 mg/kg 投与群			
		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
		血漿	肝臓	血漿	肝臓	血漿	肝臓	血漿	肝臓	血漿	肝臓	血漿	肝臓
	TLC 原点部	0.32	0.35	0.54	0.16	2.1	2.7	1.4	0.6	--	0.40	--	0.17
	非抽出分等	2.13	2.34	1.95	2.74	19.6	27.6	10.2	16.1	2.38	3.29	1.97	3.02
	総計	4.44	4.06	4.34	4.96	43.5	45.6	25.6	33.7	5.62	5.26	4.32	5.30

— : 検出せず、あるいはインダノファン換算の  $0.01 \mu\text{g/g}$  (5 mg/kg)  $0.1 \mu\text{g/g}$  (50 mg/kg)、または mL 未満

血漿中では 種類の代謝物が検出され、未変化のインダノファンは認められなかった。代謝物では のみが と一致し同定された。尿、糞と異なり、低極性の が比較的高い含有率を占めたが、いずれも標品とは一致せず、同定出来なかった。

肝臓中においても 種類の代謝物が検出され、血漿と同様に未変化のインダノファンは認められなかった。主要代謝物は と一致して同定された であった。その他に と一致し同定された。

血漿、肝臓中代謝物についても性差、用量差の有無を明確に判断することは出来なかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結論:  $^{14}\text{C}$  標識インダノファンをラットに単回経口投与した場合、消化管吸収を受けたインダノファンは肝臓で速やかに代謝され、  
に変化したのち、主に として胆汁中に排泄された。  
その後、消化管内で となったのち、腸肝循環の過程を経てさらに酸化された多数の代謝物として尿、糞中に排泄された。胆汁、糞中の代謝物としては、 および  
がさらに が見出された。未同定代謝物も含め、これらは両標識体に共通のものであり、いずれの代謝物も および  
の双方を保持したものであった。一方、尿中代謝物の一部には標識体による差が認められ、両標識位置が開裂し、より極性化が進行した代謝物まで変化していることが示された。

以上の結果および(資料 M-11)の結果も含め、インダノファンのラットにおける推定代謝経路を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

インダノファンのラット単回経口投与における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. 6. $^{14}\text{C}$ 標識インダノファンを 14 日間反復投与したラットにおける

(資料 M-5)

### 吸収・分布・代謝および排泄

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1997 年

供試標識： [        ]インダノファン(純度        )  
化合物

供試動物： Fischer 系ラット(F344 Crj:Du, SPF)、1 群雌雄各 4 匹

投与開始時 7 週令(体重範囲：雄 179~200 g、雌 122~137 g)

方法： 0.5%CMC-Na+0.5%Tween 80 水溶液に懸濁した標識化合物を 5 mg/kg/day[単回投与試験(資料 M-3)の低用量群と同一用量]の用量で 1 日 1 回合計 14 日間反復強制経口投与した。

#### 1) 吸収・排泄

- ①血中濃度：最終投与 168 時間後まで尾静脈から経時的に採血し、全血中の  $^{14}\text{C}$  濃度推移を測定した。
- ②尿・糞中排泄：自然排泄尿(ケージ洗浄液を含む)、糞を最終投与 168 時間後まで経時的に採取し、 $^{14}\text{C}$  排泄率を測定した。単回投与試験(資料 M-3)での呼気中排泄が僅かであったことから、呼気についての測定は実施しなかった。

#### 2) 組織内分布

最終投与後 1、4 および 24 時間に各組織を摘出し、各々への  $^{14}\text{C}$  分布濃度、分布率を測定した。また、排泄試験終了時(最終投与後 168 時間)のラットについても同様の測定を行い、この場合のみ組織摘出後の屍骸についても  $^{14}\text{C}$  残存率を測定した。

#### 3) 代謝

1) 項で得られた最終投与後 0~48 時間の尿、糞および 2) 項で得られた最終投与後 4 時間の血漿、肝臓試料を二次元 TLC 法により分析し、代謝物の定量およびコ・クロマトグラフィーによる同定を行った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果:

1) 吸収・排泄

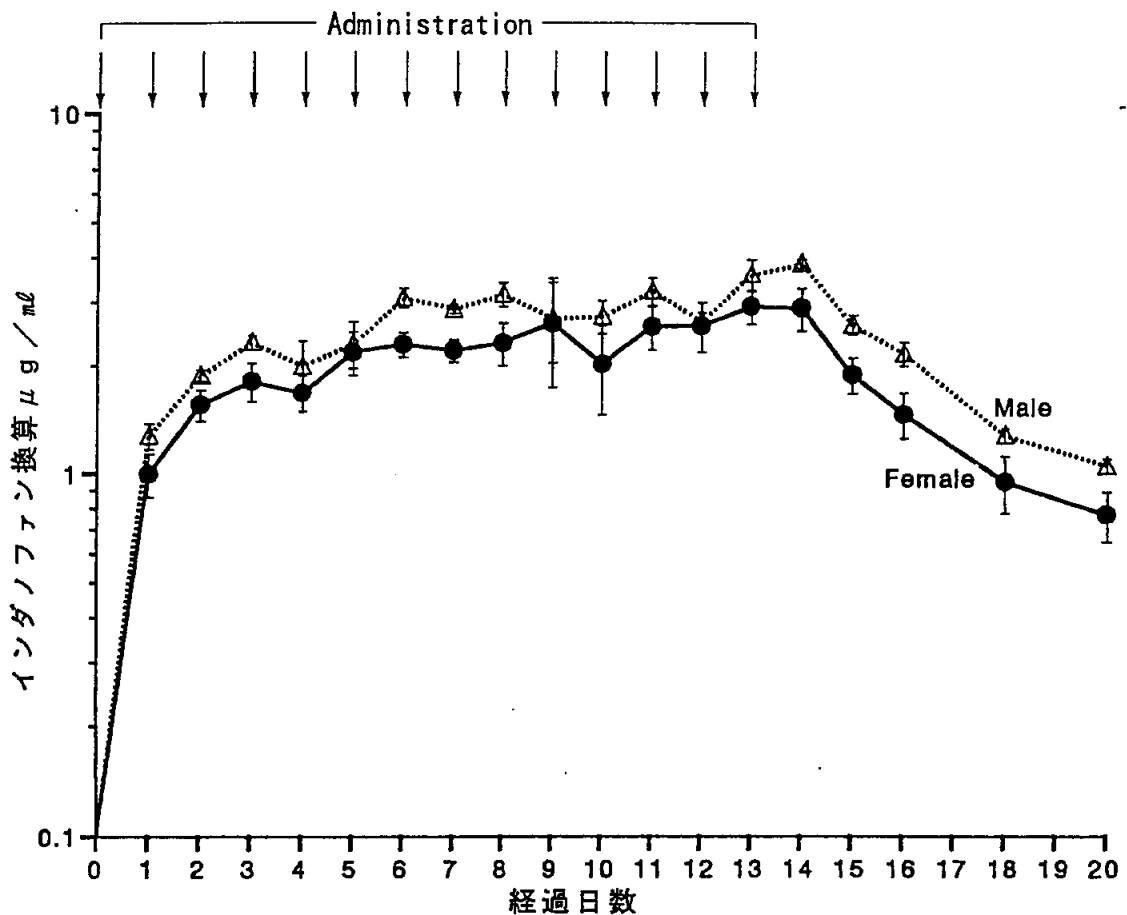
① 血中濃度推移

全血中 <sup>14</sup>C 濃度推移を下表に示す。

投与回数	投与後 経過時間	血中濃度(インダノファン換算 μg/mL)	
		雄	雌
1	0.5	0.8	0.9
	1	1.1	1.2
	2	1.3	1.3
	4	1.7	1.4
	8	2.0	1.5
	12	2.1	1.6
	24	1.3	1.0
2	24	1.9	1.6
3	24	2.3	1.8
4	24	2.0	1.7
5	24	2.3	2.2
6	24	3.1	2.3
7	24	2.9	2.2
8	24	3.2	2.3
9	24	2.7	2.6
10	24	2.7	2.0
11	24	3.2	2.6
12	24	2.7	2.6
13	24	3.6	2.9
14	0.5	4.5	3.7
	1	4.5	4.1
	2	5.0	4.1
	4	4.9	4.0
	8	5.3	4.1
	12	5.0	3.9
	24	3.8	2.9
	48	2.6	1.9
	72	2.2	1.5
	120	1.3	1.0
168	1.1	0.8	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以下に血中濃度推移曲線を示す。



各投与後 24 時間の血中濃度は投与回数が増すにつれて上昇し、6~7 回投与でほぼプラトーに達した。濃度は単回投与と同様に雄が比較的高い濃度を示した。最終投与後は雌雄とも 8 時間後に最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) に達し、初回投与後の  $C_{\max}$  の 2.5~2.6 倍に相当した。その後、最終投与後 48 時間までは比較的速やかに、その後はやや緩やかに減衰し、168 時間後には  $C_{\max}$  の約 20% まで低下した。48 時間以降の減衰相を一次式と仮定して求めたみかけの半減期は、雄が 88.8 時間、雌が 92.4 時間であり、単回投与 (雄: 63.4 時間、雌: 57.7 時間) よりもやや緩やかな減衰であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## ②尿、糞中排泄

尿、糞中  $^{14}\text{C}$  排泄率を下表に示す。

投与回数	hr	総投与 $^{14}\text{C}$ 量に対する累積排泄率、%					
		雄			雌		
		尿*	糞	合計	尿*	糞	合計
1	~24	0.8	3.7	4.4	1.5	2.4	3.8
2	~24	1.7	8.7	10.4	3.2	7.3	10.5
3	~24	2.6	13.6	16.1	4.8	11.5	16.4
4	~24	3.5	18.8	22.3	6.6	15.7	22.3
5	~24	4.4	23.5	27.9	8.5	19.6	28.1
6	~24	5.4	29.4	34.8	10.6	24.8	35.3
7	~24	6.4	35.0	41.9	12.7	30.6	43.3
8	~24	7.5	40.8	48.3	14.7	35.3	50.0
9	~24	8.5	46.0	54.4	16.6	39.8	56.4
10	~24	9.5	52.0	61.5	18.9	45.1	64.0
11	~24	10.5	57.8	68.4	21.0	50.6	71.7
12	~24	11.5	63.5	75.0	23.0	55.5	78.5
13	~24	12.6	69.4	82.0	24.8	60.5	85.3
14	~24	13.7	76.0	89.7	27.0	66.3	93.3
	~48	14.1	78.7	92.8	27.6	68.6	96.1
	~72	14.3	79.3	93.6	27.8	69.1	96.9
	~120	14.4	79.6	94.1	27.9	69.4	97.4
	~168	14.5	79.8	94.3	28.0	69.5	97.5

\*ケージ洗浄液中の  $^{14}\text{C}$  を含む

(各データとも各群 4 匹の個体別データを平均しているため、合計の数値が±0.1%の範囲内で尿、糞および呼気の数値と乖離する場合がある。)

雌雄とも主要排泄経路は糞中であつたが、単回投与と同様に尿中排泄率は雌で比較的高い結果であつた。最終投与 168 時間後までの尿、糞を合わせた総排泄率は雌雄ともに高く、反復投与により排泄が遅延する傾向は認められなかつた。

次項で述べる最終投与 168 時間後における各組織および屠体中の残存  $^{14}\text{C}$  を含めた総回収率は、雄が 98.5%、雌が 103%であり、投与  $^{14}\text{C}$  はほぼ完全に回収された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2) 組織内分布

組織内濃度を下表に示す。

性	組織内濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/g}$ または mL)							
	雄				雌			
投与後時間	1	4	29	168	1	4	24	168
全血	5.10	5.45	4.03	1.21	4.80	5.34	3.35	1.20
血漿	7.40	7.93	5.30	0.91	6.85	7.73	5.26	0.93
大脳	0.17	0.14	0.09	<0.05	0.20	0.18	0.09	<0.05
小脳	0.18	0.17	0.09	<0.05	0.21	0.21	0.11	<0.05
下垂体	2	1	<1.0	<1.0	2	2	1	<1.0
眼球	0.32	0.34	0.25	0.06	0.33	0.37	0.25	0.06
甲状腺	1.7	1.5	1.2	<0.5	2.1	1.7	1.1	0.5
胸腺	0.57	0.59	0.50	0.09	0.59	0.62	0.41	0.10
肺	2.09	2.23	1.57	0.44	2.41	2.72	1.94	0.59
心臓	1.14	1.21	0.80	0.19	1.19	1.31	0.84	0.22
肝臓	8.77	7.76	4.93	1.53	8.21	8.10	4.90	1.90
腎臓	3.60	3.80	2.51	0.85	3.87	4.31	2.49	1.06
副腎	1.20	1.1	0.8	0.2	1.4	1.4	0.9	0.3
脾臓	0.96	0.99	0.74	0.33	0.98	1.03	0.79	0.42
膵臓	2.20	1.75	1.16	0.24	2.58	2.27	1.88	0.85
筋肉	0.37	0.37	0.29	0.07	0.41	0.43	0.29	0.08
骨	0.60	0.55	0.41	0.12	0.51	0.70	0.46	0.15
頸部脊髄	0.20	0.26	0.11	0.03	0.24	0.22	0.11	0.03
胸部脊髄	0.20	0.23	0.13	0.03	0.25	0.26	0.14	0.04
腰部脊髄	0.23	0.22	0.14	0.05	0.26	0.29	0.15	0.04
リンパ	1.7	1.7	0.9	0.2	1.7	1.6	1.0	0.2
褐色脂肪	0.93	0.92	0.57	0.13	1.17	1.31	0.77	0.21
脂肪	0.56	0.53	0.34	0.09	0.94	0.94	0.68	0.2
皮膚	1.11	1.19	0.99	0.28	1.31	1.14	1.11	0.33
前立腺	0.90	1.24	0.52	0.09				
精巣	0.95	0.92	0.67	0.16				
卵巣					1.68	1.90	1.30	0.34
子宮					1.67	2.02	1.40	0.38

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

組織内  $^{14}\text{C}$  分布率を下表に示す。

性 経過時間, hr	最終投与時の投与 $^{14}\text{C}$ 量に対する組織内分布率, %							
	雄				雌			
	1	4	29	168	1	4	24	168
全血	7.02	7.61	5.58	1.77	6.74	7.49	5.35	1.73
血漿	5.82	6.33	4.19	0.76	5.50	6.20	4.73	0.76
大脳	0.02	0.02	0.01	<0.01	0.03	0.03	0.02	<0.01
小脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
眼球	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胸腺	0.02	0.02	0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	<0.01
肺	0.15	0.17	0.12	0.03	0.23	0.25	0.19	0.06
心臓	0.07	0.07	0.05	0.01	0.08	0.08	0.06	0.02
肝臓	6.41	5.60	3.71	1.10	5.93	5.53	3.65	1.30
腎臓	0.48	0.51	0.33	0.12	0.56	0.62	0.38	0.15
副腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	0.05	0.05	0.04	0.02	0.06	0.06	0.04	0.02
膵臓	0.10	0.10	0.07	0.01	0.14	0.18	0.16	0.07
筋肉	2.91	2.96	2.27	0.58	3.27	3.47	2.65	0.65
骨	0.02	0.02	0.02	<0.01	0.03	0.03	0.02	<0.01
頸部脊髄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胸部脊髄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腰部脊髄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
リンパ	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
褐色脂肪	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.03	0.01	<0.01
脂肪	0.55	0.53	0.34	0.09	0.94	0.94	0.77	0.23
皮膚	4.82	5.23	4.30	1.26	5.78	5.03	5.49	1.50
前立腺	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
精巣	0.22	0.23	0.16	0.04				
卵巣					0.02	0.02	0.01	<0.01
子宮					0.08	0.08	0.06	0.02
胃	2.08	0.68	0.09	0.01	2.58	1.14	0.12	0.03
胃内容物	43.8	12.5	1.60	0.01	48.3	15.5	1.13	0.01
小腸	7.29	5.31	1.20	0.08	5.84	4.45	1.14	0.08
小腸内容物	42.1	42.8	7.83	0.23	29.9	28.6	5.78	0.08
盲腸*	9.80	39.5	10.2	0.33	11.7	41.0	9.07	0.23
大腸*	9.19	10.4	6.98	0.22	12.8	17.3	9.80	0.17
屠体	—	—	—	2.85	—	—	—	3.46

\* 内容物を含む。

— 測定せず。

全血、血漿、脂肪、筋肉および皮膚の全重量は、各々体重の 7、4、5、40 および 22% を占めるものと仮定して算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

各組織とも最終投与後 1 時間あるいは 4 時間後に最高濃度に達したのち減衰する推移を示した。分布濃度は肝臓が最も高く、次いで腎臓、脾臓、肺等が比較的高かった。肝臓中濃度の血漿中濃度に対する比は最大でも 1.2 倍程度であり、肝臓以外では血漿中濃度を超える組織は認められなかった。

各組織の分布濃度を単回投与(資料 M-3)と比較した倍率は血液で最も高く、最終投与後 1~24 時間では 4~5 倍程度であった。しかし、その後の減衰が緩やかであるため、168 時間後には 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。

最終投与時の投与量に対する 24 時間後までの分布率は消化管および消化管内容物が最も高く、次いで肝臓に多く分布した。168 時間後の各臓器および屠体を合わせた体内残存率は雄で 5.1%、雌で 5.7%であり、この時点までに 94~95%が体外に排泄されたことが確認された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

標品あるいは単回投与試験での結果との比較により、

および が同定された。

が比較的多く検出されたことから、単回投与試験と同様にこれらを生成する経路が主要代謝経路であると推定された。

単回投与と同様に が雌で高い傾向であった。I にも僅かに性差が認められたが、その他の代謝物は微量であり、性差の有無を明確に判断することは出来なかった。

血漿、肝臓中代謝物の分析結果を下表に示す。

代謝物		代謝物含有濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/g}$ または mL)			
No.	同定	雄		雌	
		血漿	肝臓	血漿	肝臓
	TLC 原点部	1.2	--	--	--
	非抽出分等	1.8	4.6	1.5	4.3
	合計	7.9	7.8	7.7	8.1

--: 検出せず、あるいはインダノファン換算濃度の  $0.1 \mu\text{g/g}$  または mL 未満

血漿中では雌雄合わせて 成分の代謝物が検出された。これらのうち、 のみが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、肝臓では雌雄とも 成分の代謝物が検出され、いずれも単回投与試験においても検出された代謝物であった。

肝臓中に認められた および血漿中に認められた 標品と一致し、同定された。

血漿、肝臓中代謝物ともいずれも微量であり、顕著な性差は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

上記のように、尿、糞中代謝物および組織中代謝物とも単回投与とほぼ類似したパターンであった。反復投与に固有の代謝物も尿、糞中に 成分、血漿中に 1 成分が検出されたが、いずれも微量であり、反復投与による代謝パターンの変化を示唆するものではないと考えられた。

以上のことから、反復投与においても単回投与と同様の代謝経路を経るものと推定された。推定代謝経路を次頁に示す。

結 論：<sup>14</sup>C 標識インダノファンをラットに 14 日間反復投与した場合、血中濃度は単回投与時の 2.5～2.6 倍まで高まった。組織中濃度も単回投与の 4～5 倍程度まで高まったのみであり、顕著な蓄積性は認められなかった。組織からの減衰は単回投与よりもやや緩やかであったが、排泄は速やかであり、残留性も認められなかった。代謝物のパターンも単回投与とほぼ同様であり、反復投与による顕著な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

インダノファンのラット反復経口投与における推定代謝経路

2.7.  $^{14}\text{C}$  標識インダノファンの単回投与マウスにおける吸収・分布・代謝および排泄 (資料 M-6)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1997年

供試標識：インダノファン(純度 )

化合物

供試動物：ICR系マウス(Crj:CD-1, SPF)、1群雌雄各4匹

投与時9週令(体重範囲:雄28~36g、雌22~29g)

方法：標識化合物を0.5%CMC-Na+0.5%Tween 80水溶液に懸濁して

5mg/kg[ラット単回投与試験(資料 M-3)の低用量群と同一用量]

の用量で単回強制経口投与した。マウスは投与前夜(投与前約16時間)から絶食し、投与8時間後から給餌を開始した。水は自由に摂取させた。

1) 吸収・排泄

①血中濃度：投与168時間後まで各時点雌雄各4匹のマウスから経時的に心臓採血し、全血中および血漿中の $^{14}\text{C}$ 濃度推移を測定した。

②尿・糞中排泄：雌雄各4匹のマウスを用いて自然排泄尿(ケージ洗浄液を含む)、糞を投与168時間後まで経時的に採取し、それぞれへの $^{14}\text{C}$ 排泄率を測定した。試料採取が完了したマウスは、①項の168時間の採血に供した。ラット単回投与試験(資料 M-3)での呼気中排泄が僅かであったことから、呼気についての測定は実施しなかった。

2) 組織内分布

1)項において投与後1、4、24および168時間の採血を行った各時点雌雄各4匹のマウスから各組織を摘出し、各々への $^{14}\text{C}$ 分布濃度、分布率を測定した。投与168時間後のマウスは組織摘出後の屍骸についても $^{14}\text{C}$ 残存率を測定した。

3) 代謝

1)項で得られた投与後0~48時間の尿、糞および2)項で得られた投与後1時間の血漿、肝臓試料を二次元TLC法により分析し、代謝物の定量およびコ・クロマトグラフィーによる同定を行なった。

結果:

1) 吸収・排泄

① 血中濃度推移

全血中および血漿中  $^{14}\text{C}$  濃度推移の測定結果を下表に示す。

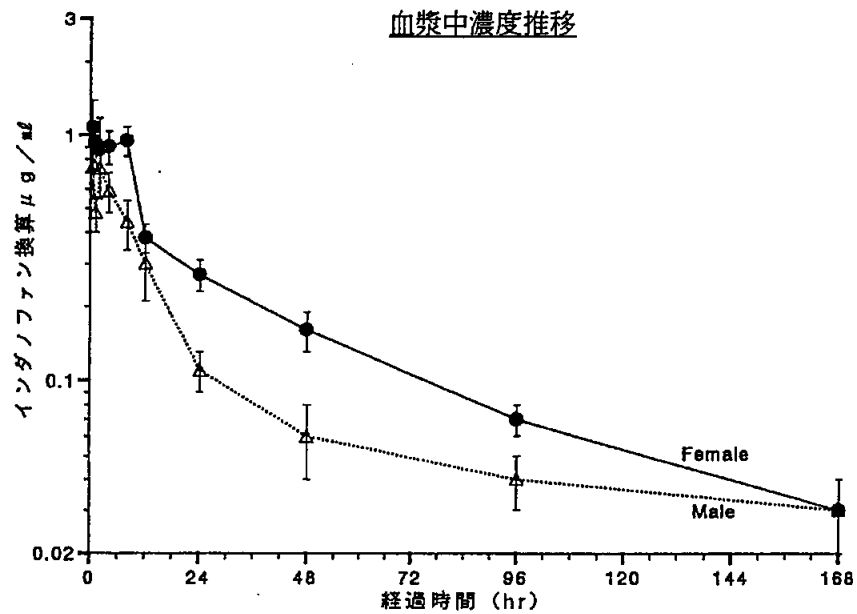
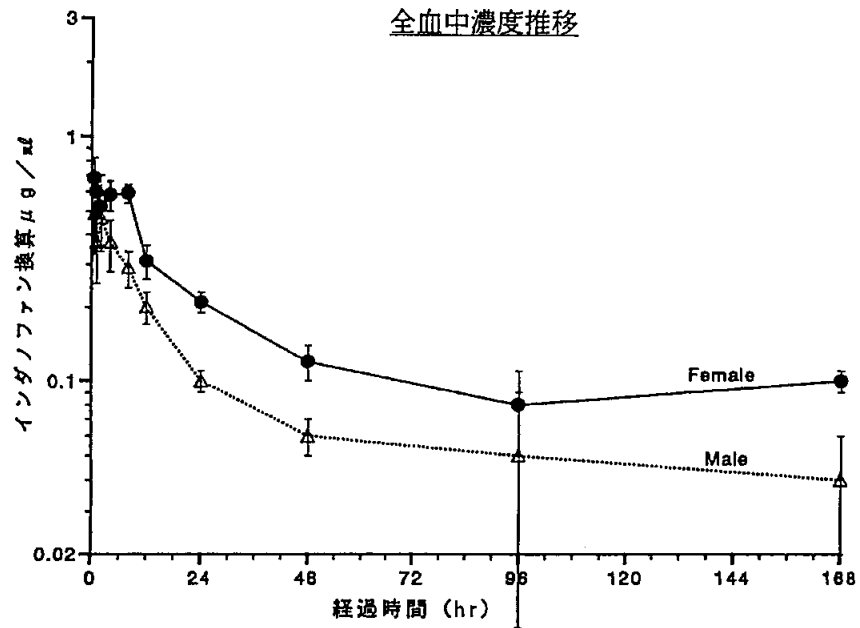
		血中濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/mL}$ )			
		雄		雌	
性	試料	全血	血漿	全血	血漿
経過時間	0.5	0.49	0.75	0.68	1.08
	1	0.37	0.48	0.60	0.94
	2	0.47	0.73	0.52	0.87
	4	0.37	0.59	0.58	0.90
	8	0.29	0.44	0.59	0.95
	12	0.20	0.30	0.31	0.38
	24	0.10	0.11	0.21	0.27
	48	0.06	0.06	0.12	0.16
	96	0.05	0.04	0.08	0.07
	168	0.04	0.03	0.10	0.03

全血中濃度は雌雄とも投与 0.5 時間後に最高濃度を示した。その濃度はラット(資料 M-3)で投与 4~8 時間後に観測された最高血中濃度( $C_{\text{max}}$ )の 1/6(雄)~1/3(雌)程度であり、ラットよりも低い濃度で推移した。その後、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的に減衰した。雄において 2~24 時間の減衰相を一次式と仮定して求めたみかけの半減期( $T_{1/2}$ )は 10.0 時間であった。同様に雌について求めた 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が、投与後初期から低濃度で推移するため、168 時間後には同時点のラットよりも低い濃度まで低下した。血中濃度下面積( $\text{AUC}_{0-168}$ )は雌( $24.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1}$ )が雄( $13.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1}$ )よりも高かったが、雌雄ともにラットでの値[雌( $161 \mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1}$ )]、雄( $106 \mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1}$ )]を大きく下回った。

血漿中濃度は、投与後初期の段階では全血中濃度を上回ったが、12~24 時間以降は全血とほぼ同等の濃度で推移し、 $^{14}\text{C}$  の分布が血球部分に偏る傾向は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以下に全血中および血漿中濃度推移曲線を示す。



[ インダノファン単回経口投与後の血中濃度推移曲線 ]

②尿、糞中排泄

尿、糞中  $^{14}\text{C}$  排泄率の測定結果を下表に示す。

hr	投与 $^{14}\text{C}$ 量に対する累積排泄率、%					
	雄			雌		
	尿*	糞	合計	尿*	糞	合計
0~12	13.1	—	—	23.0	—	—
~24	19.4	72.8	92.2	26.2	69.1	95.2
~48	20.3	75.2	95.5	27.1	70.4	97.5
~72	20.6	77.0	97.6	27.6	70.9	98.5
~120	20.9	77.4	98.3	28.0	71.3	99.4
~168	21.1	77.6	98.6	28.3	71.5	99.8

\* ケージ洗浄液中の  $^{14}\text{C}$  を含む

— 測定せず

(各データとも各群 4 匹の個体別データを平均しているため、合計の数値が±0.1%の範囲内で尿および糞の数値と乖離する場合がある。)

168 時間後までに投与  $^{14}\text{C}$  はほぼ完全に排泄された。主要排泄経路はラットと同様に糞中であつたが、24 時間後までの尿、糞を合わせた総排泄率が雄で 92.2%、雌で 95.2% に達し、ラットよりも排泄は速やかであつた。尿中への排泄率がラットと同様に雌で高い傾向が認められたが、その差はラット(雄:15.1%、雌:27.4%)ほど顕著ではなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2) 組織内分布

組織内濃度測定結果を下表に示す。

性	組織内濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/g}$ または mL)							
	雄				雌			
経過時間	1	4	24	168	1	4	24	168
全血	0.37	0.38	0.10	0.04	0.58	0.55	0.20	0.07
血漿	0.49	0.60	0.12	0.02	0.95	0.91	0.27	0.04
脳	0.063	0.034	0.006	<0.002	0.060	0.033	0.006	0.002
肺	0.32	0.42	0.29	0.03	0.40	0.37	0.11	0.03
心臓	0.154	0.125	0.029	<0.007	0.178	0.152	0.079	0.009
肝臓	4.20	3.97	0.60	0.12	4.72	4.60	1.04	0.16
腎臓	1.46	1.52	0.21	0.02	1.36	1.07	0.23	0.04
副腎	0.4	0.3	<0.2	<0.2	0.3	0.3	<0.2	<0.2
脾臓	0.15	0.13	0.05	<0.01	0.16	0.18	0.06	0.02
筋肉	0.070	0.055	0.012	<0.007	0.109	0.057	0.017	<0.007
骨	0.07	0.07	0.03	<0.01	0.08	0.08	0.03	0.01
脂肪	0.30	0.19	0.04	<0.01	0.20	0.16	0.03	0.01
皮膚	0.24	0.17	0.06	0.02	0.16	0.16	0.07	0.01
精巣	0.098	0.090	0.027	0.007				
卵巣					0.23	0.19	0.10	<0.05
子宮					0.52	0.30	0.12	0.01

組織内  $^{14}\text{C}$  分布率測定結果を下表に示す。

性 経過時間	投与 $^{14}\text{C}$ 量に対する組織内分布率、%							
	雄				雌			
	1	4	24	168	1	4	24	168
全血	0.60	0.60	0.15	0.06	0.93	0.89	0.31	0.12
血漿	0.49	0.59	0.12	0.02	0.96	0.91	0.27	0.04
脳	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
肺	0.04	0.05	0.03	<0.01	0.06	0.05	0.01	<0.01
心臓	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	0.01	<0.01
肝臓	3.89	3.47	0.96	0.15	3.96	3.52	1.25	0.19
腎臓	0.53	0.48	0.07	0.01	0.34	0.24	0.06	0.01
副腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
精巣	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
卵巣					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
子宮					0.04	0.04	0.01	<0.01
胃	4.45	0.77	0.01	<0.01	3.48	0.73	0.02	<0.01
小腸	3.97	22.1	0.19	<0.01	3.21	2.50	0.15	0.01
大腸*	0.17	11.4	0.23	<0.01	0.08	12.1	0.25	0.01
盲腸*	0.16	21.5	0.37	0.01	0.04	19.7	0.30	0.01
胃内容物	40.7	9.50	0.06	<0.01	33.1	5.97	0.06	<0.01
小腸内容物	30.9	25.3	0.50	<0.01	32.7	22.3	0.33	0.01
屠体	—	—	—	0.08	—	—	—	0.16

\* 内容物を含む。

— 測定せず。

全血、血漿、の全重量は、各々体重の 7、4%を占めるものと仮定して算出した。

各組織とも投与 1 時間後あるいは 4 時間後に最高濃度を示し、その後減衰した。投与後 1 時間あるいは 4 時間では肝臓が最も高濃度であり、次いで腎臓に多く分布したが、ともにラットと同等以下の濃度であった。

減衰は速やかであり、168 時間後には多くの組織が検出限界以下となった。肝臓、腎臓、肺、皮膚等には僅かに  $^{14}\text{C}$  が検出されたが、いずれもラットでの残存濃度以下であった。分布率は、投与後初期では消化管、肝臓で高く、ラットと同様の結果であった。

168 時間後の屠体および各臓器を含めた総残存率は 0.25~0.4%であり、ラットでの値 (2.3~3.3%)を下回った。

分布濃度、分布率とも顕著な性差は認められなかった。



3)代謝

尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

代謝物		投与 <sup>14</sup> C 量に対する代謝物含有率、%					
		雄			雌		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
M-0	インダノファン	--	3.4	3.4	--	10.3	10.3
TLC 原点部		2.1	7.6	9.7	3.0	11.6	14.6
非抽出分等		2.0	27.8	29.8	2.2	28.7	30.9
合計		20.3	75.2	95.5	27.1	70.4	97.5

--: 検出せず、あるいは投与量の 0.1%未満

尿においては 成分の代謝物が検出され、主要代謝物は  
 であった。 の 成分はラットでは認められずマウスで新たに見出された  
 ものであり、これらのうち の含有率が最も高かったが、

また、 は TLC の原点近傍にテーリング状に展開した(資料 M-11)にて推定した代謝物  
 であり、

マウスではラットよりも極性化した代謝物の多いことが示唆された。

糞では 成分の代謝物が検出された。 も多く検出され、主要代  
 謝物はラットと同様であった。ラットと異なり、 の含有率は雄で高い傾向であつた  
 が、その他の代謝物では顕著な性差が認められなかった。ラットで認められないマウス固  
 有の代謝物は、 の 成分であった。

血漿、肝臓中代謝物の分析結果を下表に示す。

代謝物		代謝物含有濃度(インダノファン換算 $\mu\text{g/g}$ または $\text{mL}$ )			
No.	同定	雄		雌	
		血漿	肝臓	血漿	肝臓
	TLC 原点部	0.09	0.15	0.42	0.29
	非抽出分等	0.08	2.78	0.051	2.76
	合計	0.49	4.20	0.96	4.72

一： 検出せず、あるいはインダノファン換算濃度の  $0.02 \mu\text{g/g}$  または  $\text{mL}$  未満

血漿では雌雄とも未同定の  $\text{M-1}$  のみが検出された。  $\text{M-2}$  はラットでも認められた代謝物であった。血液中  $^{14}\text{C}$  濃度が低いため、これ以外にラットで認められた約 10 種類の代謝物は全く検出されなかった。

肝臓では  $\text{M-1}$  成分の代謝物が検出され、これらのうち  $\text{M-1}$  はラットでも認められた代謝物であり、  $\text{M-1}$  は主要代謝物である  $\text{M-1}$  に一致した。マウス固有の代謝物である高極性の  $\text{M-1}$  も比較的多く認められた。

結論：  $^{14}\text{C}$  標識インダノファンをマウスに経口投与した場合、吸収、分布および排泄の傾向はラット(資料 M-3)と概ね同様であったが、血中濃度が低く、組織からの消失も速やかであるという特徴が見られた。排泄物、組織中にはラット(資料 M-4)と共通の代謝物およびマウスに固有の代謝物が見出された。主要代謝経路はラットとほぼ同様であり、マウス固有の代謝物は代謝分解が進行し、高極性化したものと推察される。

(資料 M-11)の結果も含め、推定代謝経路を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

インダノファンのマウス単回経口投与における推定代謝経路