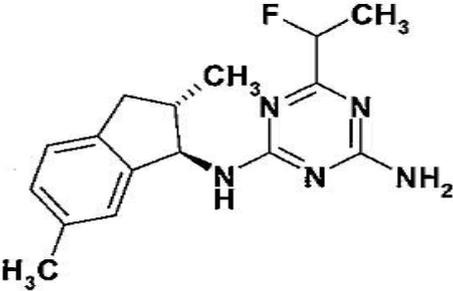


水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料（案）

インダジフラム

・評価対象農薬の概要

1．物質概要

化学名	N - [(1R, 2S) - 2, 3 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - 1H - インデン - 1 - イル] - 6 - [(1RS) - 1 - フルオロエチル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジアミン				
分子式	C ₁₆ H ₂₀ FN ₅	分子量	301.4	CAS No.	950782-86-2
構造式					

2．作用機構等

インダジフラムは、アルキルアジン系化合物の除草剤であり、その作用機構は、植物の細胞壁を構成する不溶性セルロースの生合成の阻害と考えられている。本邦では未登録である。

製剤は水和剤が、適用作物は芝として登録申請されている。

3 . 各種物性

インダジフラムの各種物性を表 1 に示した。

表 1 インダジフラムの物理化学的性状

外観・臭気	白色粉末、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}OC} = 400 - 740$ (20) $K_{F^{ads}OC} = 500 - 1,000$ (25)
融点	183 - 184	オクタノール / 水分配係数	$\log Pow = 2.0$ (pH2) $= 2.8$ (pH4、7、9)
沸点	320	生物濃縮性	-
蒸気圧	2.5×10^{-8} Pa (20) 6.8×10^{-8} Pa (25)	密度	1.2 g/cm^3 (20)
加水分解性	半減期 >1 年 (pH4、7、9 ; 25)	水溶解度	4.4 mg/L (pH4) 2.8 mg/L (pH7、pH9)
水中光分解性	半減期 1.4 日 (東京春季太陽光換算 8.1 日) (pH7 滅菌緩衝液、25 、564-573W/m ² 、300-800nm) 5.7 時間 (東京春季太陽光換算 2.5 日) (pH8.0 滅菌自然水、25 、1,040W/m ² 、300-800nm)		

・試験結果概要

インダジフラムの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物 / 分解物等の略称及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1 . 動物体内運命試験

Wistar ラットにインダジフラムのインダン環の 3 位の炭素を ¹³C 又は ¹⁴C で標識したもの（以下「I 標識体」という。）並びにトリアジン環の 2 位及び 4 位の炭素を ¹⁴C で標識したもの（以下「T 標識体」という。）を単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

(1) 吸収

血中濃度推移

Wistar ラット(一群雌雄 3-4 匹)を用い、I 標識体及び T 標識体について、雄で 13.7 - 17.0 mg/kg 体重、雌で 13.3 - 13.6 mg/kg 体重の量を単回経口投与し、血中濃度推移が測定された。

血中放射能濃度は、表 2 のとおりである。いずれの投与群においても投与 1 時間後までに最高濃度に達し、その後速やかに消失して投与 24 ~ 48 時間後には 0.1 ppm 未満まで減少した。血中からの消失は速やかであり、再吸収はないと考えられた。

表 2 血中放射能濃度

標識体	I 標識体		T 標識体	
	雄	雌	雄	雌
性別				
投与量 (mg/kg)	13.7	13.3	16.3	13.2
T_{max} (h)	0.446	0.613	0.654	0.720
C_{max} (mg/L)	1.87	0.961	1.73	1.79
$t_{1/2}$ (h) (第 1 相)	0.092	0.113	0.151	0.178
$t_{1/2}$ (h) (第 2 相)	31.2	33.3	13.2	17.6
AUC (mg·h/L)	9.45	6.19	11.7	13.3

吸収率

胆汁排泄試験 [1 . (4) ; 7 頁] において、胆汁中、尿中排泄率（^{せつ} ケージ洗浄液を含む。）及び組織中残留率を合計した吸収率は約 90% であった。

(2) 体内分布 分布-1

Wistar ラット（一群雄 4-5 匹）を用い、I 標識体及び T 標識体について、11.5 - 15.0 mg/kg 体重の量を単回経口投与する試験（以下、この項及び(3)において「低用量」という。）及び胆汁排泄試験 [1 . (4) ; 15 頁] において、臓器及び組織における分布が測定された。また、Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）を用い、I 標識体及び T 標識体について雌で 4.84 - 8.85 mg/kg 体重（以下、この項及び(3)において「低用量」という。）及び雄で 559 - 723 mg/kg 体重（以下、この項及び(3)において「高用量」という。）の量をそれぞれ単回経口投与する試験において、臓器及び組織における分布が測定された。

低用量投与試験では 3 日後まで、高用量投与試験では 4 日後までの、臓器及び組織における分布は表 3 のとおりである。

低用量投与群では、雌雄とも胃腸管、肝臓及び皮膚、高用量投与群の雄では肝臓及び皮膚における濃度が比較的高かった。

低用量投与群及び高用量投与群のいずれにおいても、臓器及び組織における分布に標識位置による違いは認められなかった。

また、胆汁排泄試験での投与 2 日後までの臓器及び組織における分布は表 4 のとおりである。低用量投与群及び高用量投与群と同様、胃腸管及び肝臓における濃度が比較的高かった。

表 3 臓器及び組織における分布

投与群	低用量		低用量		高用量	
	I 標識体	T 標識体	I 標識体	T 標識体	I 標識体	T 標識体
性別	雄	雄	雌	雌	雄	雄
投与量 (mg/kg 体重)	11.5	15.0	4.84	8.85	559	723
組織・臓器 ($\mu\text{g/mL}$)	胃腸管(0.084) 腎臓(0.014) 肝臓(0.056) 皮膚(0.024) 甲状腺(0.012) 血液(0.008)	胃腸管(0.063) 腎臓(0.012) 肝臓(0.050) 皮膚(0.025) 甲状腺(0.025) 血液(0.009)	胃腸管(0.029) 肝臓(0.014) 皮膚(0.011) 甲状腺(0.008) 血液(0.007)	胃腸管(0.032) 肝臓(0.016) 皮膚(0.013) 血液(0.009)	肝臓(1.10) 皮膚(0.539) 血液(0.495)	肝臓(0.502) 肺(0.355) 皮膚(0.522) 血液(0.344)

表 4 臓器及び組織における分布

標識体	胆汁排泄試験	
	I 標識体	T 標識体
性別	雄	雄
投与量 (mg/kg 体重)	14.0	13.4
組織・臓器 ($\mu\text{g/mL}$)	脂肪 (0.084) 胃腸管 (6.78) 腎臓 (0.177) 肝臓 (0.411) 肺 (0.074) 皮膚 (0.140) ひ 脾臓 (0.077) 甲状腺 (0.066) 血液 (0.061)	骨 (0.126) 脂肪 (0.263) 胃腸管 (8.02) 心臓 (0.398) 腎臓 (0.445) 肝臓 (0.711) 肺 (0.357) 皮膚 (0.300) ひ 脾臓 (0.248) 甲状腺 (0.314) 精巢 (0.160) 血液 (0.110)

分布-2 (全身オートグラフィ)

Wistar ラット (一群雄 9 匹) を用い、うち 8 匹に I 標識体及び T 標識体について 3mg/kg 体重、1 匹に非標識体について 3mg/kg 体重の量をそれぞれ単回経口投与して、全身オートグラフィ試験が実施された。

放射能は投与 1 時間後にほとんど全ての臓器に分布した。臓器及び組織中の濃度は、いずれの投与群も投与 1 時間後までにピークに達した。1 時間後の放射能濃度が最も高いのは肝臓 (10.8 ~ 12.1 mg/kg) であり、次いで、腎髄質 (1.84 ~ 2.50 mg/kg)、腎皮質 (1.08 ~ 1.35 mg/kg) が高かった。その

他の臓器・組織は 0.1 ~ 0.9mg/kg の範囲であった。

各臓器中の放射能濃度は、速やかに減衰し、投与 24 時間後には肝臓、腎髄質、腎皮質、甲状腺、鼻粘膜及び硝子体を除き定量限界未満となった。腎髄質、腎皮質、甲状腺、鼻粘膜及び硝子体中の放射能は 48 時間後までに、肝臓中の放射能は I 標識体投与群で 72 時間後、T 標識体投与群で 120 時間後までに定量限界未満となった。

(3) 代謝

(2) に掲げる各試験において、尿、糞及び胆汁中代謝物の測定も行われた。各試験における尿、糞及び胆汁中代謝物の種類及び投与に対する割合は表 5 のとおりである。

インダジフラムは主に糞中から検出された。高用量投与後の雄では未変化のインダジフラムが糞から多く検出されたが、これは未吸収のまま排泄されたためと推察された。

主要代謝物はカルボン酸[M02]であり、全ての試験群において、尿、糞及び胆汁のいずれからも多く検出された。3-ヒドロキシインダン-カルボン酸[M04]及びジヒドロキシ [M03] が投与量の 10% TAR 以上検出された。ヒドロキシメチル-GA[M08]及び 3-ヒドロキシインダン-GA[M09]の混合物は胆汁で 10% TAR 以上検出された。

主要代謝経路としては、吸収された親化合物のインダン環の芳香環メチル基部分が酸化され、ヒドロキシメチルを経てカルボン酸を生成する経路が推定され、カルボン酸[M02]がラットにおける主要代謝物と考えられた。

表 5 ラット排泄物中における代謝物の分布（%TAR）

投与群	低用量		低用量		高用量		胆汁排泄試験		
	I 標識体	T 標識体	I 標識体	T 標識体	I 標識体	T 標識体	I 標識体	T 標識体	
性別	雄	雄	雌	雌	雄	雄	雄	雄	
投与量 (mg/kg)	11.5	15.0	4.84	8.85	559	723	14.0	13.4	
インダジフラム	糞	1.78	8.11	ND	0.81	38	36.5	11.6	4.95
	胆汁	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4.00	ND
カルボン酸[M02]	尿	22.9	22.3	26.2	29.4	4.09	2.13	15.8	25.0
	糞	39.9	44.4	31.0	29.6	49	46.4	2.70	1.06
	胆汁	NR	NR	NR	NR	NR	NR	18.5	13.2
3-ヒドロキシイン ダン-カルボン酸 [M04]	尿	2.16	1.47	3.28	2.91	1.01	0.31	1.73	1.30
	糞	8.38	10.6	0.98	4.20	0.14	0.08	0.52	0.50
	胆汁	NR	NR	NR	NR	NR	NR	ND	1.41
3-ヒドロキシイン ダン-カルボン酸 [M04]のエピマー	尿	ND	6.93	2.61	3.29	0.95	0.46	1.81	2.24
	糞	ND	4.32	ND	1.11	ND	0.04	ND	ND
ジヒドロキシ [M03]	尿	6.14	ND	6.73	5.05	1.09	0.68	9.83	8.85
	胆汁	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2.84	1.78
[M08]と[M09]の 混合物	糞	0.75	ND	ND	ND	ND	ND	0.90	ND
	胆汁	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10.1	13.3
同定率	90.1	102	75.0	83.2	105	94.2	85.2	82.1	

NR：該当せず、ND：検出されず

(4) 排泄

尿中及び糞中排泄

(2)に掲げる各試験において、経路別排泄率及び体内残留率が測定された。各投与群の72時間又は96時間後までにおける経路別排泄率及び体内残留率は表6のとおりである。

放射能の回収は投与量の約94～111%TARであった。低用量群においては、雄では尿に35～38%TAR、糞に62～70%TARが、雌では尿と糞にほぼ等量が排泄された。高用量群の雄の主要排泄経路は糞であり、約90%TAR以上が糞中に排泄された。

いずれの試験でも排泄は速やかで、主要排泄経路に標識位置による違いは認められなかった。呼気排泄はほとんど認められなかった。

表 6 排泄物及び動物体における放射能残留（%TAR）

投与群	低用量		低用量		高用量	
	I 標識体	T 標識体	I 標識体	T 標識体	I 標識体	T 標識体
性別	雄	雄	雌	雌	雄	雄
投与量 (mg/kg 体重)	11.5	15.0	4.84	8.85	559	723
投与後日数 (日)	3	3	3	3	4	4
尿	38.1	34.6	43.7	49.4	10.3	6.1
糞	62.2	70.4	49.1	42.3	101	89.6
臓器・組織	0.2	0.2	0.2	0.3	<0.1	<0.1
ケージ洗浄液	1.1	1.5	2.7	1.5	0.3	0.2
呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	NA	NA
合計	102	107	95.5	93.5	111	95.4

NA 実施せず

胆汁排泄

Wistar ラット（一群雄 4-5 匹）を用い、I 標識体及び T 標識体について、13.4 - 14.0 mg/kg 体重の量を単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間に、胆汁中に 38 ~ 48%TAR、尿中に 37 ~ 49%TAR、糞中に 10 ~ 20%TAR が排泄され、尿及び胆汁中への排泄が主要排泄経路と考えられた。

表 7 経路別排泄及び体内残留率（%TAR）

標識体	胆汁排泄試験	
	I 標識体	T 標識体
性別	雄	雄
投与量 (mg/kg 体重)	14.0	13.4
投与後日数(日)	2	2
尿	37.0	48.8
糞	20.4	10.3
胆汁	48.3	37.9
臓器・組織	4.9	3.9
ケージ洗浄液	0.1	0.1
合計	111	101

2. 環境中運命試験

I 標識体及び T 標識体を用い、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果の概要は表 8 のとおりである。

インダジフラムの土壌中における半減期は好氣的条件で 27.7～41.3 日、嫌氣的条件で 180 日以上と推定された。また、水中では加水分解しないものと考えられるが、光照射下においては速やかに分解した。

表 8 インダジフラムの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
好氣的土壌中 運命試験 [GLP、2007 年]	砂壤土(ドイツ) 壤土(ドイツ) 壤土(ドイツ) シルト質壤土(ドイツ)	I 標識体 暗条件、122 日間	27.7～41.3 日	[M10]: 14.3% TAR (58 日後) [M02]: 21.7% TAR (30 日後)
好氣的土壌中 運命試験 [GLP、2007 年]	砂壤土(ドイツ) 壤土(ドイツ) 砂壤土(ドイツ) 壤土(ドイツ)	T 標識体 暗条件、120 日間	21.7～51.6 日	[M10]: 15.8% TAR (38 日後) [M02]: 16.8% TAR (59 日後) [M01]: 31.6% TAR (120 日後)
嫌氣的土壌中 運命試験 [GLP、2006 年]	シルト質壤土 (ドイツ)	I 標識体、T 標識体 好氣条件下(暗条件) で 30 日間静置後、 嫌氣条件下(暗条件) で 180 日間静置	180 日以上	-
加水分解試験 (緩衝液) [GLP、2007 年]	50、7 日間	T 標識体 pH 4: 酢酸緩衝液 pH 7: トリス緩衝液 pH 9: ほう酸緩衝液	加水分解しない	-
水中光分解試験 (緩衝液) [GLP、2006 年]	光強度: 573 W/m ² 波長: 300～800nm	I 標識体 リン酸緩衝液 pH7、25	8.1 日 ²⁾	[M11]: 53.5% TAR (72 時間後) [M12]: 20.3% TAR (72 時間後)
	光強度: 564 W/m ² 波長: 300～800nm	T 標識体 リン酸緩衝液 pH7、25		[M11]: 49.9% TAR (72 時間後) [M12]: 16.6% TAR (72 時間後)
水中光分解試験 (自然水) [GLP、2008 年]	光強度: 1044 W/m ² 波長: 300～800nm	I 標識体 滅菌自然水 (ドイツ ライン川) pH 8.0、25	2.5 日 ²⁾	[M11]: 54.8% TAR (19.6 時間後) [M12]: 24.1% TAR (19.6 時間後)
		T 標識体 滅菌自然水 (ドイツ ライン川) pH 8.0、25		[M11]: 54.9% TAR (19.6 時間後) [M12]: 23.8% TAR (19.6 時間後)

1) 処理量に対する割合、CO₂を除く

2) 4～6月の東京の自然太陽下における半減期

3. 土壤残留性試験

火山灰軽^{しよく} 埴土及び洪積砂壤土を用い、インダジフラムの土壤残留性試験が実施された。分析はインダジフラム、代謝物[M01]、[M02]及び[M10]を対象に行われた。

推定半減期は表 9 のとおりである。

表 9 インダジフラムの土壤残留性

試験条件と分析対象			推定半減期
試験形態	土壤	分析対象	
ほ 圃場試験 フロアブル (19.1%) 0.1L/10a 2 回散布	火山灰軽埴土	インダジフラム	約 31 日
		インダジフラム及び 代謝物 (M01、M02、M10)	約 66 日
	洪積砂壤土	インダジフラム	約 8 日
		インダジフラム及び 代謝物 (M01、M02、M10)	約 12 日

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

インダジフラムの原体について、マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は、表 10 のとおりである。

表 10 インダジフラムの一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	投与経路	無毒性量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般状態 [Irwin 法]	SD ラット (一群雄 5 匹)	経口 200 (600)	姿勢の変化 (腹臥位), 振戦
	自発運動量	ICR マウス (一群雄 6 匹)	経口 6 (20)	運動量低下
	けいれん 痙攣誘発作用	ICR マウス (一群雄 6 匹)	経口 60 (-)	検体投与による影響なし
	正常体温	SD ラット (一群雄 5 匹)	経口 600 (2,000)	体温低下
循環器系	血圧・心拍数 [Tail-cuff 法]	SD ラット (一群雄 5 匹)	経口 600 (2,000)	心拍数増加
腎機能	尿量・電解質・浸透圧	SD ラット (一群雄 5 匹)	経口 600 (2,000)	尿量減少、ナトリウム総排泄量減少、塩素総排泄量減少
自律神経系	瞳孔径	SD ラット (一群雄 5 匹)	経口 200 (600)	散瞳

(2) 急性毒性試験**急性毒性試験**

インダジフラムの原体及び製剤について、Wistar ラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）が実施された。本試験の結果の概要は表 11 のとおりである。

表 11 インダジフラムの急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間 /投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/m ³)		GLP 実施年
			雄	雌	
インダジ フラム 原体	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌 3 匹)	-	>5,000	2006 年
	経皮/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	2006 年
	吸入/14 日間/ 2,300 mg/m ³	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,300 mg/m ³	>2,300 mg/m ³	2007 年
インダジ フラム 製剤	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌 3 匹)	-	>5,000	2009 年
	経皮/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	2009 年

急性神経毒性試験

インダジフラム原体について、Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、97、501 及び 2,020 mg/kg 体重）による急性神経毒性試験が実施された。97 mg/kg 体重投与群で投与による影響が認められた雌については、追加試験（0、24、47 mg/kg 体重）が実施された（投与 1~2 日目で終了した）。本試験及び追加試験において認められた毒性所見は表 12 のとおりである。

2,020 mg/kg 体重投与群の雌では死亡及び強度振戦が認められ、試験は投与当日で中止された。

本試験において、501 mg/kg 体重投与群の雄で着色尿及び口部着色が、97 mg/kg 体重投与群の雌で振戦、自発運動量減少等が認められたことから、本試験における無毒性量は、雄で 97 mg/kg 体重、雌で 47 mg/kg 体重であると考えられた。

また、2,020 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量低下、神経線維変性等が、97 mg/kg 体重投与群の雌で振戦、自発運動量減少等が認められたことから、神経毒性に関する無毒性量は、雄で 501 mg/kg 体重、雌で 47 mg/kg 体重であると考えられた。

表 12 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重)		雄	雌
初回試験	2,020	<ul style="list-style-type: none"> ・肛門周囲着色 ・着色尿、口部着色 ・自発運動量、移動運動量減少 ・ガッセル神経節及び末梢神経(坐骨、脛骨、腓骨)の神経線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡、強度振戦 ・着色尿 ・流涎、腹部の濡れ/着色 ・反応性増加、活動性低下 ・自発運動量、移動運動量減少
	501	<ul style="list-style-type: none"> ・着色尿、口部着色 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、反応性増加、活動性低下 ・自発運動量、移動運動量減少
	97	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量、移動運動量減少
追加試験	47	-	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし
	24	-	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

-: 実施せず

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

インダジフラムの原体及び製剤について、NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びに CBA/J マウス及び Hartley 系モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果の概要は表 13 のとおりである。

原体及び製剤のいずれにも皮膚刺激性、眼刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。

表 13 インダジフラムの皮膚・眼に対する刺激性、皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類/観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果	GLP 実施年
原体	皮膚刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群雌 3 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし	2006 年
	眼刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群雌 3 匹)	点眼/0.1g/匹	刺激性なし	2006 年
	皮膚感作性 /72 時間	CBA/J マウス (一群雌 5 匹)	LLNA 法 局所施用 0、10、25、50、100 (%)	感作性なし	2006 年
製剤	皮膚刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群雌 3 匹)	塗布/0.5mL/匹	刺激性なし	2009 年
	眼刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群雌 3 匹)	点眼/0.1 mL/匹	刺激性なし	2009 年
	皮膚感作性 /48 時間	Hartley 系 モルモット (感作群: 雌 10 匹 非感作群; 雌 10 匹)	Buehler 法/ 感作: 100%液 0.5 mL 惹起: 100%液 0.5 mL	感作性なし	2009 年

(4) 亜急性毒性試験

インダジフラム原体について、ラット及びイヌを用いた亜急性毒性試験並びにラットを用いた亜急性反復経口神経毒性試験が実施された。

90 日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、5,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、対照群及び 10,000 ppm 投与群については、投与終了後、28 日間の回復期間が設けられた。

表 14 90 日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		200	5,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	338	689
	雌	16	410	806

各投与群で認められた毒性所見は、表 15 のとおりである。

血液学的検査では、回復期間において、10,000 ppm 投与群の雌で白血球数及びリンパ球数が対照群に比べ増加したが、投与期間中に同様の変化が認められていないことから偶発的变化であると考えられた。

生化学的検査では、10,000 ppm 投与群の雌でナトリウム濃度及びカルシウム濃度の増加が認められたが、変動の程度はわずかであり、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、グロブリン濃度の上昇及び A/G 比の低下が認められたが、総蛋白濃度及びアルブミン濃度に影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

肉眼的病理検査では、5,000 及び 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓腫大が、10,000 ppm 投与群の雌雄で腎臓腫大の発生頻度が増加傾向を示したが、病理組織学的変化が認められなかった。

本試験において、5,000ppm 投与群の雄で、TSH 増加、甲状腺濾胞細胞肥大及び腎臓間質性単細胞浸潤が認められ、10,000ppm 投与群の雌で、体重増加抑制、摂餌量減少等が認められた。したがって、無毒性量は雄で 200 ppm（14 mg/kg 体重/日）、雌で 5,000 ppm（410 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 15 90 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> 色素涙 体重増加抑制 TSH 増加 肝臓絶対重量又は相対重量（対体重比）増加、腎臓相対重量増加 甲状腺濾胞細胞肥大 腎臓間質性単細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸音、衰弱、色素涙 切迫と殺（1 例） 体重増加抑制、摂餌量減少 TBIL 減少、CHOL 増加 尿量増加 肝臓絶対重量又は相対重量（対体重比）増加、腎臓相対重量増加
5,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> TSH 増加 甲状腺濾胞細胞肥大 腎臓間質性単細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし
200ppm	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし

90 日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、7.5、15 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 16 のとおりである。

尿検査で、55 日目の尿量が全投与群で増加したが、同様の傾向は投与前にも認められていたことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。雌の全投与群で 27 日目の蛋白濃度が増加したが、検査期間を通じて一貫した変化ではなく、また測定値は背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

生化学的検査において、15 及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で乳酸脱水素酵素の低値が観察されたが、これらの群では投与前より低値であったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験において、15mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、痙攣発作、脊髄後索及び坐骨神経の神経軸索変性が認められた。したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の毒性所見

投与群	雄	雌
30mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 切迫と殺（1 例） 痙攣発作及び関連する一般状態の変化（攻撃性、振戦、運動失調、瞳孔反射の低下又は消失） 脊髄後索、坐骨神経の神経軸索変性 	<ul style="list-style-type: none"> 切迫と殺（2 例） 痙攣発作及び関連する一般状態の変化（攻撃性、振戦、努力性呼吸、運動失調、活動性の低下、回転行動、瞳孔反射の低下又は消失） 脊髄後索、脳、坐骨神経の神経軸索変性
15mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 痙攣発作 脊髄後索及び坐骨神経の神経軸索変性 	<ul style="list-style-type: none"> 痙攣発作 脊髄後索、脳及び坐骨神経の神経軸索変性
7.5mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし

90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（雄：0、200、400 及び 10,000 ppm、雌：0、200、400 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 17 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		200	4,000	8,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.2	244	—	586
	雌	15.1	307	581	—

各投与群で認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

一般症状では、対照群を含む 4,000 ppm 以下の用量で一時的な鼻部や肛門周囲の着色、歯列不整及び脱毛が少数の動物に認められたが、いずれも、その程度がわずかであり単発的である又は対照群にも認められていることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重減少傾向、摂餌量減少等が認められ、4,000 ppm 投与群の雌で体重減少及び体重増加抑制が認められた。したがって、本試験における一般毒性に関する無毒性量は雄では 4,000 ppm（244mg/kg 体重/日）雌では 200 ppm（15.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。

また、10,000ppm 投与群の雄で振戦が、8,000ppm 投与群の雌で振戦、自発運動量減少等が認められたため、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm（雄：244mg/kg 体重/日、雌：307 mg/kg 体重/日）と考えられた。

表 18 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群 (ppm)	雄	雌
10,000	<ul style="list-style-type: none"> 着色尿による汚れ、鼻部着色、肛門周囲着色、反復性咀嚼行動、振戦、下痢 体重減少、体重増加抑制 摂餌量減少 	-
8,000	-	<ul style="list-style-type: none"> 肛門周囲着色、振戦、着色尿 体重減少、体重増加抑制 摂餌量減少 自発運動量、移動運動量減少
4,000	・ 毒性所見なし	・ 体重減少、体重増加抑制
200	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

- : 該当なし

(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験

インダジフラム原体について、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた 2 年間発がん性試験及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験が実施された。

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 60 匹、12 ヶ月中間と殺一群各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000 及び 10,000 /6,000 ppm¹⁾、平均検体摂取量は表 19 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 19 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

投与量 (ppm)		300	3,000	10,000/6,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	118	-	414
	雌	17	167	452	-

各投与群に認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

血液学的検査では、3,000 及び 10,000/6,000 ppm 投与群において、投与 3、6、12 ヶ月目の総白血球数及びリンパ球数が対照群に比べ増加又は増加傾向を示したが、その程度はわずかであり、2 年目の検査で同様の結果が見られなかったため、毒性学的意義は低いものと考えられた。他に Hg、Ht、RET、PLT、PT、MCH、MCHC に変化が散見されたが、その程度がわずかであ

¹⁾ 雌の高用量については、当初 10,000ppm で投与したが、一般状態の変化が顕著であったため投与 41 週より 6,000ppm に減量した。

ること、又は単発的であることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

10,000 ppm 投与群雄で K（24 ヶ月）が上昇したが、個体間の変動を反映したものであり毒性学的意義は低いものと考えられた。

10,000 ppm 投与群雄の 4 及び 12 ヶ月時の尿 pH が軽度に低下し、一方、同群雌の 4 ヶ月目の pH が上昇したが、他の検査時に同様の変化が見られず、雌雄で逆方向の変化であったため毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量では、中間と殺群の 10,000 ppm 投与群の雄の精巢上体重量（絶対重量及び相対重量（対体重比））及び精巢相対重量（対体重比）が増加したが、対照群における自然発生の精巢萎縮並びに精巢上体精子減少による精巢及び精巢上体重量の減少によるものであり、毒性変化ではないと考えられた。また、10,000 ppm 投与群の雄に腎臓相対重量（対体重比）の増加が認められたが、同群における体重の減少によるものと考えられ、毒性学的意義は低いものと考えられた。雌の 10,000/6,000 ppm 投与群に見られた、脳相対重量（対体重比）の増加、心臓の絶対重量の減少及び対脳重量比の減少、脾臓相対重量（対体重比）の減少及び対脳重量比の減少、腎臓相対重量（対体重比）の減少並びに副腎相対重量（対体重比）の減少については、いずれも体重増加抑制による変動と考えられた。

肉眼的病理検査では、最終と殺群の途中死亡動物において、3,000 ppm 投与群の雌で腎臓の暗色化が見られたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、10,000 ppm 投与群の雄で精嚢の萎縮/小型化の頻度が増加したが、関連する病理組織学的変化が認められなかった。3,000 及び 10,000 ppm 投与群雄で精嚢^{のう}の萎縮/小型化の発生頻度が増加したが、病理組織学的変化が認められなかった。

本試験において、3,000ppm 投与群の雌雄で、肝細胞肥大、甲状腺コロイド変化、下垂体空胞化等が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄 12 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。

表 20 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 (ppm)	雄	雌
雄 : 10,000 雌 : 10,000/6,000	<ul style="list-style-type: none"> 一般状態の変化(散瞳、四肢の使用減少、振戦、後肢開脚、敏捷性の低下、被毛、鼻部、肛門性器部の着色、衰弱、立毛) 体重減少、体重増加抑制 摂餌量減少 散瞳、瞳孔反射の消失 PHOS 上昇、TBIL 低下 肝臓相対重量(対体重比)増加 肝腫大 小葉中心性肝細胞肥大、汎小葉性肝細胞肥大 肝臓暗調化、腎臓暗調化 肝細胞巨大空胞 甲状腺濾胞細胞肥大、コロイド変化 脳正中隆起限局性空胞化 下垂体後葉空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡率増加 一般状態の変化(散瞳、四肢の使用減少、振戦、後肢開脚、敏捷性の低下、被毛、鼻部、肛門性器部の着色、衰弱、呼吸音の増加、努力性呼吸、蒼白) 体重減少、体重増加抑制 摂餌量減少 散瞳、瞳孔反射の消失 PHOS、CHOL、TRIG、TG 上昇、TBIL、GLUC、TP、ALB 低下 尿量増加 肝臓相対重量(対体重比)増加 肝腫大 小葉中心性肝細胞肥大、汎小葉性肝細胞肥大 肝臓暗調化、腎臓暗調化 肝臓多核肝細胞、肝細胞巨大空胞 胆管周囲性肝細胞巨大空胞減少 甲状腺コロイド変化 下垂体後葉空胞化 甲状腺濾胞細胞肥大 脳中正中隆起限局性空胞化 眼網膜萎縮、辺縁部網膜萎縮 腎臓皮質尿細管褐色色素沈着 肝細胞褐色色素沈着、単細胞壊死
3,000	<ul style="list-style-type: none"> TBIL 低下 肝臓相対重量(対体重比)増加 肝腫大 小葉中心性及び汎小葉性肝細胞肥大 甲状腺濾胞細胞肥大、コロイド変化 下垂体後葉空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 一般状態の変化(散瞳、四肢の使用減少、振戦、後肢開脚、敏捷性の低下) 体重減少、体重増加抑制 摂餌量減少 TBIL 低下 CHOL 増加 尿量増加 肝腫大 小葉中心性及び汎小葉性肝細胞肥大 肝臓多核肝細胞、肝細胞巨大空胞 胆管周囲性肝細胞巨大空胞減少 甲状腺コロイド変化 下垂体後葉空胞化
300	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし

2 年間発がん性試験(マウス)

C57BL/6J マウス（一群雌雄各 50 匹、中間と殺群一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌(原体：0、50、250 及び 1000 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照)投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 21 2 年間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		50	250	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.8	34	142
	雌	8.4	42	168

各投与群で認められた毒性所見は表 22 のとおりである。

1,000 ppm 投与群の雌で認められた MCV 及び MCH の低値は、その変化がわずかであり、赤血球パラメータに変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いものと考えられた。

また、中間と殺群では、50 及び 250 ppm 投与群の雌の腎臓重量が減少したが、減少であること及び病理組織学所見を伴わなかったことから、毒性変化ではないと考えられた。1,000 ppm 投与群の雌雄で、脳、心臓、脾臓及び子宮重量に変化が散見されたが、いずれも偶発的变化又は体重の低値に伴う変動と考えられ、毒性学的意義は低いものと考えられた。最終と殺群においても、脳、心臓、脾臓、精巣、卵巣及び副腎重量に変化が散見されたが、いずれも偶発的变化又は体重の低値による変動と考えられ、毒性学的意義は低いものと考えられた。

最終と殺群では、非腫瘍性所見として、1,000 ppm 投与群の雄に胆嚢の好酸性細胞質変化が認められたが、背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、1,000ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制、肝小葉中心性肝細胞空胞化等が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 34 mg/kg 体重/日、雌 42 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、発がん性は認められなかった。

表 22 2 年間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少、体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht, Hb, RBC 減少 ・ 肝臓重量(絶対重量、対脳重量比)、腎臓重量(絶対重量、対体重比、対脳重量比)減少 ・ 肝臓 小葉明瞭像 ・ 胃 赤色/黒色病巣、腺胃びらん/壊死増加 ・ 腎臓 集合管過形成、腎盂上皮過形成、乳頭壊死、尿細管内黄褐色物質貯留増加、皮質上皮空胞化減少 ・ 肝臓 小葉中心性肝細胞空胞化増加、びまん性肝細胞空胞化減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 衰弱 ・ 体重減少、体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝臓重量(絶対重量、対体重比、対脳重量比)、腎臓重量(絶対重量、対体重比、対脳重量比)減少 ・ 胃 赤色/黒色病巣、腺胃びらん/壊死増加 ・ 肝臓小葉中心性肝細胞空胞化増加、びまん性肝細胞空胞化減少
250ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
50ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

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、60、225 及び 450 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 1 年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		60	225	450
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	6	12
	雌	2	7	11

各投与群で認められた毒性所見は表 24 のとおりである。

血液学的検査では、450 ppm 投与群においてリンパ球又は好中球の絶対数又は相対数に変動が散見されたが、いずれも背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

一般状態の悪化により切迫と殺した 450 ppm 投与群の雄 1 例で側脳室の拡張が観察されたが、この所見は背景データからビーグル犬に時折認められる所見であることから、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において 225ppm 投与群の雌雄で脊髄軸索変性が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 24 1 年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群 (ppm)	雄	雌
450ppm	・ 脳、坐骨神経及び脊髄の軸索変性	・ 脳、坐骨神経及び脊髄の軸索変性
225ppm	・ 脊髄軸索変性	・ 脊髄軸索変性
60ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

(6) 生殖発生毒性試験

インダジフラム原体について、ラットを用いた 2 世代繁殖試験並びにラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

2 世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、150、1,000 及び 8,000/4,000 ppm²⁾、交配前期間中の平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

性	雄			雌		
	150	1,000	8,000/4,000	150	1,000	8,000/4,000
投与量 (ppm)						
P	10.2	68.9	560	12.6	83.2	656
F1	10.6	69.6	317	13.1	87.2	355

親動物（P）及び次世代児（F1、F2）における各投与群で認められた毒性所見は表 26 のとおりである。

P 世代雄の 1,000 及び 8,000 ppm 投与群で、1 週目に摂餌量が一時的に減少したが、2 週目以降は差が認められず、検体に対する嗜好性による影響と考えられることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

生殖機能における精子の測定では、P 世代 8,000 ppm 投与群の精巣精子数が対照群に比べ減少したが、精巣上体精子数及び精巣重量に影響は認められず、また、病理組織学的変化も認められなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。臓器重量では、F1 世代雌の 8,000/4,000 ppm 投与群で下垂体重量（絶対重量及び相対重量）がわずかに減少したが、病理組織学的変化が認められず、生育初期における過剰な毒性影響によるものと考えられることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、P 世代雄の脳、脾臓、副腎及び精巣、P 世代雌の脳、肝臓、胸腺、副腎、甲状腺、腎臓及び卵巣、F1 世代雄の脳、肝臓、胸腺、腎臓、精巣、精巣上体尾部、精囊及び甲状腺並びに F1 世代雌の脳、肝臓、胸腺、副腎及び腎臓にも変化が認められたが、いずれも検査期間を通じて絶対重量若しくは相対重量の一貫した変化が見られない、又は関連する病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

性的成熟では 8,000 ppm 投与群 F1 児及び 4,000 ppm 投与群 F2 児の包皮分離及び膣開口が遅延したが、これらの変化は F1 児の低体重に関連したものと考えられる。

また、F1 児動物の 8,000ppm 投与群及び F2 児動物の 4,000ppm 投与群で、

²⁾ F1 世代離乳後 8,000 ppm 群雌雄で死亡を含む強い毒性症状が見られたため、同群については 3 日間休薬後 4,000 ppm に用量を下げて試験を継続した。

脳、脾臓及び胸腺重量が、F2 児動物の 1,000ppm の雄で脾臓重量が変動したが、これらは児の体重の減少に関連した二次的影響と考えられ、また、剖検及び病理組織学的検査ではいずれの動物にも投与の影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、親動物では、P 世代では、1,000ppm 投与群の雄で肝臓重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が、8000/4000 ppm 投与群の雌で脾臓・子宮重量減少等が認められ、F1 世代では、8000/4000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められた。また、児動物では、F1 世代では、8,000/4,000 ppm 投与群の雌雄で死亡、振戦、体重増加抑制等が認められ、F2 世代でも、1,000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。したがって、親動物に対する無毒性量は P 世代では雄 150 ppm (10.2 mg/kg 体重/日)、雌 1,000ppm(83.2 mg/kg 体重/日)、F1 世代では雄 1,000 ppm (69.6 mg/kg 体重/日)、雌 150 ppm (13.1 mg/kg 体重/日)、児動物に対する無毒性量は F1 世代では雌雄とも 1,000 ppm (雄;68.9 mg/kg 体重/日、雌;83.2 mg/kg 体重/日)、F2 世代では雌雄とも 150 ppm (雄;10.6 mg/kg 体重/日、雌;13.1 mg/kg 体重/日)と考えられた。

繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 26 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群		親動物：P、児動物：F1		親動物：F1、児動物：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	8,000/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓・腎臓重量増加(絶対、相対) ・小葉中心性肝細胞肥大、腎臓ヒアリ変性、尿細管再生 	<ul style="list-style-type: none"> ・粗大振戦 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾臓、子宮重量(絶対、相対)減少 ・小葉中心性肝細胞肥大、副腎細胞質空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・最終体重減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎臓ヒアリ変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大
	1,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓重量増加(絶対、相対) ・小葉中心性肝細胞肥大 	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・体重増加抑制
	150ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
児動物	8,000/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・尿着色、鼻部着色 ・体重増加抑制 ・死亡、活動性亢進、反応性の増加、間代性痙攣、振戦、腹部膨張、努力性呼吸、下痢、軟便、被毛着色 		・体重増加抑制	
	1,000ppm	・毒性所見なし		・体重増加抑制	
	150ppm	・毒性所見なし		・毒性所見なし	

催奇形性試験(ラット)

SD ラット（一群雌 23 匹）に妊娠 6～20 日までの 15 日間、強制経口（検体：0、10、25 及び 200 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。

母動物及び胎児における各投与群で認められた毒性所見は表 27 のとおりである。

母動物において、200 mg/kg 体重/日群の雌 1 例が妊娠 9 日に間代性痙攣の後、死亡したが、剖検の結果、投与過誤によるものと考えられた。

本試験において、200mg/kg 体重/日群で、母動物において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児において体重低値が認められた。したがって、無毒性量は母動物及び胎児に対して 25 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。

表 27 催奇形性試験（ラット）の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
200	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重低値
25	・毒性所見なし	・毒性所見なし
10	・毒性所見なし	・毒性所見なし

催奇形性試験(ウサギ)

NZW ウサギ（一群雌 23 匹）に妊娠 6～28 日までの 23 日間、強制経口（検体：0、10、25 及び 60 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。

母動物及び胎児において認められた毒性所見は表 28 のとおりである。

母動物において、投与に関連した死亡例はみられなかった。

一般状態の観察において、糞量の減少が 10 mg/kg 体重/日投与群においても認められたが、25 mg/kg 体重/日投与群では対照群と同等であることから、本剤投与の影響ではないと考えられた。

骨格検査において、第 13 胸部肋骨（片側/両側）の短縮が認められたが、発現頻度は対照群と同程度であったことから自然発生性のものと考えられた。

本試験において、60mg/kg 体重/日群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められた。胎児に対する投与の影響は認められなかった。したがって、無毒性量は母動物に対して 25 mg/kg 体重/日、胎児に対して 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。

表 28 催奇形性試験（ウサギ）の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
60	・流産（1例） ・粘液状便、糞量減少 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝臓蒼白化、白色病巣	・毒性所見なし
25	・毒性所見なし	・毒性所見なし
10	・毒性所見なし	・毒性所見なし

(7) 遺伝毒性試験

インダジフラム原体について、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-V79細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。また、インダジフラムの代謝物[M01]及び[M02]について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

本試験の結果は表 29 のとおりである。いずれの試験においても陰性であったことから、インダジフラム及びその代謝物に遺伝毒性はないものと考えられた。

表 29 遺伝毒性試験の概要

検体 種類	試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果	GLP 実施年
原体	復帰 突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株)	16 ~ 5000 μ g/plate (+/-S9)	陰性	GLP 2006 年
代謝物 [M01]	復帰 突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株)	16 ~ 5000 μ g/plate (+/-S9)	陰性	GLP 2007 年
代謝物 [M02]	復帰 突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株)	16 ~ 5000 μ g/plate (+/-S9)	陰性	GLP 2007 年
原体	染色体 異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター-V79 細胞	8 ~ 60 μ g/mL (-S9) 50 ~ 160 μ g/mL (+S9)	陰性	GLP 2006 年
原体	小核試験 (<i>in vivo</i>)	NMRI 系マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	0、10、20 及び 40mg/kg 体重 \times 2 回(腹腔内投与)	陰性	GLP 2006 年

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

・総合評価

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたインダジフラムは速やかに吸収され、投与 1 時間以内に最高濃度に達した。

経口投与後の排泄は速やかで、48 時間後にはほとんど全ての放射能が排泄された。主要な排泄経路は低用量群では尿中及び胆汁中、高用量群では糞中であった。組織中の残留は肝臓及び皮膚でやや高かったが、96 時間後にはほとんど消失し、組織残留性及び組織蓄積性は認められなかった。主要代謝経路としては、吸収された親化合物のインダン環の芳香環メチル基部分が酸化され、ヒドロキシメチルを経てカルボン酸を生成する経路が推定され、カルボン酸[M02]がラットにおける主要代謝物であった。

各種毒性試験の結果から、インダジフラム投与における影響は、主に神経（振戦、中枢及び末梢神経の軸索変性等）、体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞空胞化等）が認められ、神経への影響はラット、イヌ及びマウスにおいて観察された。

発がん性、繁殖能への影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量、最小毒性量及び最小毒性量で認められた所見を表 30 に示す。

表 30 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・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見	国内外での評価 無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：14 (338) 雌：410 (806) 雄：TSH の増加、甲状腺濾胞細胞肥大、腎臓間質性単細胞浸潤 雌：呼吸音、衰弱、色素涙、切迫と殺 (1 例) 体重増加抑制、摂餌量減少、TBIL 減少、CHOL 増加、尿量増加、肝臓絶対重量又は相対重量 (対体重比) 増加、腎臓相対重量増加	なし
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄 7.5 (15) 雌 7.5 (15) 雄：痙攣発作、脊髄後索及び坐骨神経の神経軸索変性 雌：痙攣発作、脊髄後索、脳及び坐骨神経の神経軸索変性	EPA：7.5
ラット	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：244 (586) 雌：15.1 (307) 雄：着色涙による汚れ、鼻部着色、肛門周囲着色、摂餌量減少、体重減少、体重増加抑制、下痢、振戦、反復性咀嚼行動 雌：体重減少、体重増加抑制 神経毒性に対する無毒性量 雄：244 雌：307	EPA：244
ラット	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：12 (118) 雌：17 (167) 雄：TBIL 低下、肝臓相対重量 (対体重比) 増加、肝腫大、小葉中心性肝細胞肥大、汎小葉性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大、コロイド変化、下垂体後葉空胞化 雌：一般状態の変化 (散瞳、四肢の使用減少、振戦、後肢開脚、敏捷性の低下) 体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、TBIL 低下、CHOL 増加、尿量増加、肝腫大、小葉中心性肝細胞肥大、汎小葉性肝細胞肥大、肝臓多核肝細胞、肝細胞巨大空胞、胆管周囲性肝細胞巨大空胞減少、甲状腺コロイド変化、下垂体後葉空胞化 発がん性なし	なし
マウス	2 年間発がん性試験	雄 34 (142) 雌 42 (168) 雄：体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、Ht,Hb,RBC 減少、肝臓重量 (絶対重量、対脳重量比) 減少、腎臓重量 (絶対重量、対体重比、対脳重量比) 減少、肝小葉明瞭像、胃赤色/黒色病巣、腎臓集合管過形成、腎盂上皮過形成、腎臓乳頭壊死、尿細管内黄褐色物質貯留増加、腎臓皮質上皮空胞化減少、小葉中心性肝細胞空胞化増加、びまん性肝細胞空胞化減少、腺胃びらん/壊死増加 雌：衰弱、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓重量 (絶対重量、対体重比、対脳重量比) 減少、腎臓重量 (絶対重量、対体重比、対脳重量比) 減少、胃赤色/黒色病巣、小葉中心性肝細胞空胞化増加、びまん性肝細胞空胞化減少、腺胃びらん/壊死増加 発がん性なし	なし

動物種	試験	無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見	国内外での評価 無毒性量 (mg/kg 体重/日)
イヌ	1 年間慢性毒性試験	雄 2 (6) 雌 2 (7) 雄：脊髄軸索変性 雌：脊髄軸索変性	EPA：2.0 慢性参照用量 (chronic reference dose：cRfD)：0.02
ラット	2 世代繁殖試験	親世代 P 雄：10.2 (68.9)、P 雌：83.2 (656) F1 雄：69.6 (317)、F1 雌：13.1 (87.2) P 雄：肝臓重量増加 (絶対、相対) 小葉中心性肝細胞肥大 P 雌：粗大振戦、体重増加抑制、摂餌量減少、脾臓・子宮重量 (絶対、相対) 減少、小葉中心性肝細胞肥大、副腎細胞質空洞化 F1 雄：体重増加抑制、最終体重減少、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓ヒアリ変性 F1 雌：体重増加抑制 児世代 F1 雄：68.9 (560)、F1 雌：83.2 (656) F2 雄：10.6 (69.6)、F2 雌：13.1 (87.2) F1：尿着色、鼻部着色、体重増加抑制、死亡、活動性亢進、反応性の増加、間代性痙攣、振戦、腹部膨張、努力性呼吸、下痢、軟便、被毛着色 F2：体重増加抑制 繁殖毒性なし	EPA： 親世代：25 児世代：60 繁殖能：69.3
ラット	催奇形性試験	母動物、胎児 25 (200) 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：体重低値 催奇形性なし	EPA： 母動物：25
ウサギ	催奇形性試験	母動物：25 (60) 胎児：60 (>60) 母動物：流産 (1 例) 粘液状便、糞量減少、体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓蒼白化、白色病巣 催奇形性なし	EPA： 母動物：25

各試験で得られた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雌雄における 2 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用一日摂取許容量（非食用 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられる。

以上の結果を踏まえ、インダジフラムに対する非食用 ADI を次のように評価する。

非食用 ADI	0.02 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	慢性毒性試験
動物種	イヌ
期間	1 年間
投与方法	混餌投与
無毒性量	2 mg/kg 体重/日
安全係数	100（種間差、個体差）

なお、海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関	評価結果	
		米国	EPA (2011)
		設定根拠	無毒性量：2.0 mg/kg 体重/日 イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 安全係数：100

<別紙 1> 代謝物/分解物等略称

記号	名称	化学名
	インダジフラム	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1 <i>H</i> -インデン-1-イル]-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
[M01]	ジアミノトリアジン	(<i>R</i>)-6-(1-フルオロエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
[M02]	カルボン酸	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{4-アミノ-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ}-2-メチルインダン-5-カルボン酸
[M03]	ジヒドロキシ	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-({4-アミノ-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルインダン-1-オール
[M04]	3-ヒドロキシインダン-カルボン酸 (両異性体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-({4-アミノ-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)-1-ヒドロキシ-2-メチルインダン-5-カルボン酸
[M05]	3-ケト-ヒドロキシメチル	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-({4-アミノ-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルインダン-1-オン
[M06]	3-ケト-カルボン酸	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-({4-アミノ-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)-2-メチル-1-オキソインダン-5-カルボン酸
[M07]	ヒドロキシエチル-カルボン酸	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-({4-アミノ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)-2-メチルインダン-5-カルボン酸
[M08]	ヒドロキシメチル-GA	[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-({4-アミノ-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-5-イル]メチル α -D-グルコピラノシドuron酸
[M09]	3-ヒドロキシインダン-GA	[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-({4-アミノ-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イル]メチル α -D-グルコピラノシドuron酸
[M10]	インダノン	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-({4-アミノ-6-[(1 <i>R</i>)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)-2,5-ジメチルインダン-1-オン
[M11]	オレフィン	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イル]-6-ビニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
[M12]	1-ヒドロキシエチル	1-{4-アミノ-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イルアミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル}エタノール

<別紙 2> 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALB	アルブミン
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
¹³ C	安定同位体である炭素 13
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
CHOL	コレステロール
Cmax	最高血中濃度
cRfD	慢性参照用量
DT ₅₀	土壌中半減期
EPA	米国環境保護庁
GLP	Good Laboratory Practice
GLUC	グルコース
Hb	ヘモグロビン
Hg	血色素量
Ht	ヘマトクリット
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K	カリウム
K _{F^{ads}_{oc}}	有機炭素吸着定数
K _{F^{ads}}	土壌吸着定数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
LLNA	Local Lymph Node Assay
LogPow	オクタノール/水分配係数
LOQ	定量限界
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容
PHOS	無機リン
PLT	血小板数
ppm	Parts per million
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球
RET	網状赤血球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TBIL	総ビリルビン
TG	中性脂肪
Tmax	最高血中濃度に達する時間
TP	総タンパク質
TRIG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン