

(案)

農薬評価書

インドキサカルブ

2008年2月

食品安全委員会農薬専門調査会

# 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 血中濃度推移.....	8
(2) 排泄.....	9
(3) 体内分布.....	9
(4) 代謝物同定・定量.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) ワタ.....	11
(2) レタス.....	12
(3) ブドウ.....	13
(4) トマト.....	13
(5) レタス、ニンジン、コムギ、ダイズを用いた後作物への吸収・移行試験.....	14
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	14
(2) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	16
(1) 加水分解試験.....	16
(2) 水中光分解試験(緩衝液).....	16
(3) 水中光分解試験(自然水).....	18
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物残留試験.....	19

7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	20
(1)急性毒性試験	20
(2)急性神経毒性試験(ラット)	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	22
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
(3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2)2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)	27
(3)18ヵ月間発がん性試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1)2世代繁殖試験(ラット)	29
(2)発生毒性試験(ラット)	30
(3)発生毒性試験(ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	31
Ⅲ. 食品健康影響評価	33
・別紙1:代謝物/分解物略称	36
・別紙2:検査値等略称	38
・別紙3:作物残留試験成績	39
・別紙4:推定摂取量	41
・参照	42

## <審議の経緯>

- 2001年 4月 26日 「インドキサカルブ MP」（ラセミ体制剤）初回農薬登録
- 2005年 7月 11日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び  
基準設定依頼（新規：キャベツ、はくさい、だいこん等）
- 2005年 11月 8日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に  
ついて要請（厚生労働省発食安第 1108003 号）、関係書類  
の接受（参照 1～42）
- 2005年 11月 10日 第 119 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 43）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 44）
- 2006年 6月 26日 第 1 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 45）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定（暫定基準）に係る食品健  
康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第  
0718034 号）、関係書類の接受（参照 46）
- 2006年 7月 20日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 47）
- 2006年 12月 5日 追加資料受理（参照 48）
- 2007年 3月 28日 第 9 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 49）
- 2007年 10月 16日 追加資料受理（参照 50）
- 2008年 1月 18日 第 18 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 51）
- 2008年 2月 15日 第 35 回農薬専門調査会幹事会（参照 52）
- 2008年 2月 28日 第 228 回食品安全委員会（報告）

## <食品安全委員会委員名簿>

(2006年 6月 30日まで)	(2006年 12月 20日まで)	(2006年 12月 21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\* : 2007年 2月 1日から  
\*\* : 2007年 4月 1日から

## <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年 3月 31日まで)

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真

江馬 眞  
太田敏博

津田修治  
津田洋幸

平塚 明  
吉田 緑

(2007年3月31日まで)

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

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

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

(2007年4月1日から)

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

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

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

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

## 要 約

オキサジアジン系殺虫剤であるインドキサカルブ (CAS No. 173584 -44-6) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (ワタ、レタス、ブドウ、トマト、ニンジン、コムギ及びダイズ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、インドキサカルブ投与による影響は、主に溶血性貧血及びそれに伴う変化であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 1.04 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200 で除した 0.0052 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：インドキサカルブ

英名：indoxacarb

(注) ISO名の「インドキサカルブ」は、光学異性体のうち殺虫活性を有する *S*体のみを示すが、本評価書において「インドキサカルブ」は、今回登録申請があった農薬原体である MP062 を示す。「インドキサカルブ MP」は日本でのみ登録があるラセミ体である。各化合物のまとめは表1に示されている。

なお、3. 化学名と6. 構造式には *S*体のみを記載した。

表1 インドキサカルブ各化合物のまとめ

コード名	一般名	ISO名	異性体比	備考
KN128	インドキサカルブ	インドキサカルブ	<i>S</i> 体のみ	殺虫活性あり
KN127	なし	なし	<i>R</i> 体のみ	殺虫活性なし
JW062	インドキサカルブ MP	インドキサカルブ MP	<i>S</i> 体： <i>R</i> 体=50：50	ラセミ体 日本でのみ登録及び 供給されている
MP062	インドキサカルブ	なし	<i>S</i> 体： <i>R</i> 体=75：25	海外で供給 されている原体

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：メチル(*S*)-*N*-[7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-4a  
-(メトキシカルボニル)インデノ[1,2-*e*][1,3,4]オキサジアジン-2  
-イルカルボニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)カルバニラート

英名：methyl (*S*)-*N*-[7-chloro-2,3,4a,5-tetrahydro-4a  
-(methoxycarbonyl)indeno[1,2-*e*][1,3,4]oxadiazin-2  
-ylcarbonyl]-4'-(trifluoromethoxy)carbanilate

#### CAS (No. 173584-44-6)

和名：メチル(4a*S*)-7-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-[[[(メトキシカルボニル)  
[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]インデノ  
[1,2-*e*][1,3,4]オキサジアジン-4a(3*H*)-カルボキシラート

英名：methyl (4a*S*)-7-chloro-2,5-dihydro-2-[[[(methoxycarbonyl)  
[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]indeno  
[1,2-*e*][1,3,4]oxadiazine-4a(3*H*)-carboxylate

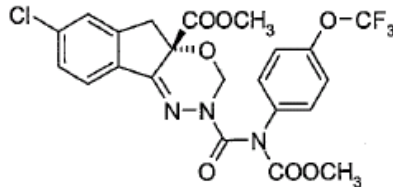
#### 4. 分子式



#### 5. 分子量

527.8

#### 6. 構造式



#### 7. 開発の経緯

インドキサカルブは、1990年に米国デュポン社により開発されたオキサジアジン系殺虫剤である。作用機構は、昆虫の神経軸索に作用し、神経膜のナトリウムチャネルの機能を阻害して神経系を麻痺させ、昆虫を死に至らしめるものとされている。日本では、1992年よりデュポン株式会社により「インドキサカルブ MP」（ラセミ体：コード名 JW062）に関する基礎試験が開始され、2001年に初回農薬登録された。

開発当初は、全世界的にラセミ体の原体が供給される予定であったが、その後、殺虫活性を示す光学異性体である *S* 体の比率を上げた「インドキサカルブ」（コード名：MP062）がラセミ体に替わり供給されることが決定された。諸外国においては、「インドキサカルブ MP」の安全性評価用データパッケージを核として、MP062 の数種類の試験成績を加えたもので登録申請を行い、「インドキサカルブ」が登録された。一方、日本においては、MP062 の試験を実施する間に「インドキサカルブ MP」の登録申請が行われた。現在、インドキサカルブ MP が原体として供給されているのは日本のみである。

今回、「インドキサカルブ」について、農薬取締法に基づく新規登録申請（キャベツ、はくさい、だいこん等）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II-1~4）は、インドキサカルブ及びインドキサカルブ MP のインダノン環 1 位炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[ind- $^{14}\text{C}$ ]インドキサカルブ及び [ind- $^{14}\text{C}$ ]インドキサカルブ MP）及びトリフルオロメトキシフェニル基のフェニル炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]インドキサカルブ及び [phe- $^{14}\text{C}$ ]インドキサカルブ MP）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はインドキサカルブ（またはインドキサカルブ MP）に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

なお、以下の試験については、インドキサカルブ MP を用いた試験を用いて評価を実施した。（参照 3）

- ① 植物体内運命試験 [2]
- ② 水中光分解試験（自然水）[4. (3)]
- ③ 土壌残留試験 [5]
- ④ 作物残留試験 [6]
- ⑤ 一般薬理試験 [7]
- ⑥ 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）[10. (2)]
- ⑦ 慢性毒性試験及び発がん性試験 [11]
- ⑧ 2 世代繁殖試験（ラット）[12. (1)]
- ⑨ 発生毒性試験（ウサギ）[12. (3)]

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 血中濃度推移

頸静脈カニューレーション処置した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [ind- $^{14}\text{C}$ ] インドキサカルブを低用量（5 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び赤血球中放射能濃度推移は表 2 に示されている。血漿中最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）は雌雄 7.3~8.0 時間であった。血漿中消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は雄で 39 時間、雌で 49 時間であり、雌の方が遅かった。また、性別に関係なく、血漿よりも赤血球で減衰が遅かった。これらは、[ind- $^{14}\text{C}$ ]インドキサカルブ MP による試験結果と相違は認められなかった。（参照 4）

表 2 血漿及び赤血球中放射能濃度推移

試料	血漿		赤血球	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	8.0	7.3	8.7	6.0
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	2.3	2.9	1.1	1.4
$T_{1/2}$ (時間)	39	49	91	74

## (2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[<sup>14</sup>C]インドキサカルブまたは[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を低用量単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ投与群では、総投与放射能 (TAR) の 72.8～76.8% が投与後 96 時間の尿及び糞中に排泄された。また、投与 168 時間後の組織内残留は雄 (4.4% TAR) と比較して雌 (12.9% TAR) が高かった。(参照 4)

表 3 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

被験物質	[ <sup>14</sup> C]インドキサカルブ				[ <sup>14</sup> C]インドキサカルブ MP			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
投与後 168 時間	34.6	46.6	45.3	33.3	40.7	44.8	37.3	44.3

\*ケージ洗浄液を含む。

## (3) 体内分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[<sup>14</sup>C]インドキサカルブを低用量単回経口投与し、体内分布試験が実施された。なお、得られたデータを、[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を同量ラットに投与した場合の組織内濃度データと比較したところ、血漿及び赤血球における残留放射能の薬物動態は極めて類似していたため、本試験では T<sub>max</sub> 時の測定は実施されなかった。

[<sup>14</sup>C]インドキサカルブまたは[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP 投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 168 時間後では、いずれの検体も脂肪中への残留量が最も高かった。雌雄で比較すると、[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ投与群（雄：2.6% TAR、雌：8.8% TAR）及び[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP 投与群（雄：1.8% TAR、雌：4.7% TAR）のいずれも雌が高かった。また、[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP 投与群より[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ投与群の方が、残留放射能濃度がわずかに高い傾向が認められた。(参照 4)

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

被験物質	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	最終試料採取時間 <sup>2)</sup>
[ <sup>14</sup> C] インドキサカルブ	雄		脂肪(1.25)、副腎(0.29)、肝臓(0.26)、赤血球(0.15)、腎臓(0.15)、肺(0.13)、カーカス(0.12)、皮膚(0.11)、消化管内容物(0.10)、心(0.09)、消化管(0.08)、脳(0.05)、脾臓(0.04)、全血(0.04)、血漿(0.04)
	雌		脂肪(6.47)、副腎(1.63)、卵巣(1.02)、肝臓(0.45)、カーカス(0.41)、消化管(0.34)、消化管内容物(0.34)、皮膚(0.31)、腎臓(0.29)、肺(0.29)、赤血球(0.19)、心臓(0.16)、脳(0.10)、筋肉(0.10)、脾

			臓(0.10)、血漿(0.10)
[ind- <sup>14</sup> C] インドキサカルブ MP	雄	消化管内容物(18.5)、 消化管(4.25)、肝臓 (4.09)、脂肪(3.55)、腎 臓(3.45)、血漿(2.83)	脂肪(0.87)、肝臓(0.26)、副腎(0.21)、赤血球(0.19)、 全血(0.14)、腎臓(0.14)、肺(0.13)、カーカス(0.12)、 消化管内容物(0.10)、消化管(0.08)、心臓(0.08)、 皮膚(0.08)、血漿(0.08)
	雌	消化管内容物(22.7)、 脂肪(8.19)、肝臓 (5.03)、腎臓(4.74)、消 化管(4.58)、血漿(3.46)	脂肪(3.16)、副腎(0.56)、卵巣(0.36)、肝臓(0.35)、 カーカス(0.34)、消化管内容物(0.24)、腎臓(0.24)、 皮膚(0.23)、肺(0.19)、赤血球(0.18)、消化管(0.18)、 全血(0.13)、子宮(0.13)、心臓(0.11)、血漿(0.11)

1) 雌雄とも投与6時間後 2) 雌雄とも投与168時間後

#### (4) 代謝物同定・定量

SD ラット（一群雌雄各5匹）に[<sup>14</sup>C]インドキサカルブを低用量単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。また、得られたデータを[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP または[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を同量ラットに投与した場合のデータと比較した。

投与168時間後において、総残留放射能（TRR）の96%以上が脂肪から抽出された。その大部分はⅡが占めており、親化合物は検出されなかった。一部のラットでは1種類の代謝物（1~6%TRR）が検出された。また、Ⅱの*S*体代謝物（Ⅱ-*S*）の濃度は、*R*体代謝物（Ⅱ-*R*）濃度と比較して高く、Ⅱの動態には立体選択的な代謝・分布がなされると考えられた。

投与後168時間の糞及び尿中代謝物は表5に示されている。

糞中の主要成分は親化合物、Ⅱ及びⅢであった。

尿中の各代謝物は0.3~10%*TAR*を占めていた。[<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP のデータと比較した結果、これらの代謝物はインドキサカルブ分子のインダノン環部分のみを持った物質であった（インドキサカルブ MP を用いた代謝物定量及び同定において、尿中代謝物は各標識体に固有な代謝物であることが確認されている）。主要代謝物はⅦ及びⅩⅢ硫酸塩（それぞれ約6~10%*TAR*）であった。

表5 糞及び尿中代謝物（%*TAR*）

検体	性別	試料	親化合物	代謝物
[ind- <sup>14</sup> C] インドキサカルブ	雄	糞	1.4	Ⅱ(0.4)、Ⅲ <sup>3)</sup> (16.6)、未同定 <sup>1)</sup> (18.2)
		尿	—	Ⅶ <sup>4)</sup> (6.7)、Ⅷ(0.9)、Ⅸ(3.1)、Ⅹ-抱(1.8)、ⅩⅠ(3.2)、ⅩⅠ-抱(2.7)、ⅩⅢ(2.2)、ⅩⅢ-抱(5.6)、未同定 <sup>2)</sup> (8.6)
	雌	糞	1.8	Ⅱ(1.8)、Ⅲ <sup>3)</sup> (7.4)、未同定 <sup>1)</sup> (13.3)
		尿	—	Ⅶ <sup>4)</sup> (10.2)、Ⅷ(2.0)、Ⅸ(4.2)、Ⅹ-抱(2.0)、ⅩⅠ(4.8)、ⅩⅠ-抱(3.4)、ⅩⅢ(3.5)、ⅩⅢ-抱(6.9)、未同定 <sup>2)</sup> (8.9)
[ind- <sup>14</sup> C] インドキサカルブ MP	雄	糞	5.7	Ⅱ(0.8)、Ⅲ <sup>3)</sup> (12.2)、未同定 <sup>1)</sup> (16.8)
		尿	—	Ⅶ <sup>4)</sup> (12.3)、Ⅷ(0.9)、Ⅸ(3.1)、Ⅹ-抱(1.4)、ⅩⅠ(2.5)、ⅩⅠ-抱(2.1)、ⅩⅢ(2.2)、ⅩⅢ-抱(4.1)、未同定 <sup>2)</sup> (12.2)
	雌	糞	19.2	Ⅱ(2.2)、Ⅲ <sup>3)</sup> (5.1)、未同定 <sup>1)</sup> (10.5)

		尿	—	VII <sup>4)</sup> (11.9)、VIII(1.7)、IX(3.1)、X-抱(1.3)、X I (2.7)、X I -抱(2.5)、X III(1.4)、X III-抱(3.3)、未同定 <sup>2)</sup> (8.5)
--	--	---	---	---

—：検出されず。<sup>1)</sup>：クロマトグラフィー上、4～5領域の合計。<sup>2)</sup>：クロマトグラフィー上、5領域の合計。  
<sup>3)</sup>：クロマトグラフィー上の2領域A3とA4の合計。[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブの代謝物は5-HO-MP062、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブMPの代謝物は5-HO-JW062。<sup>4)</sup>：X IIの硫酸抱合体及びその他の微量代謝物を含む。

インドキサカルブの主要代謝経路として、II、III及びVを経由した代謝が考えられた。IIは、親化合物のトリフルオロメトキシフェニル環のアミノ基に置換しているカルボキシメチル基が酸化分解されて生成すると考えられ、脂肪、糞及び肝臓から検出された。IIIは、親化合物のベンジル部分の水酸化により生成され、糞で認められた。Vは肝ミクロソーム酵素でオキサジアジン環が開裂した代謝物であり、Vは分子内縮合及び加水分解されてVIとXVIを生成すると考えられた。VIは代謝物としては検出されなかったが、さらに加水分解されて、尿の主要代謝物であるVII（VIのカルボン酸体）が生成すると考えられた。

なお、[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブMPの主要代謝物はXIX及びXXであった。その他、XVII及びその類縁体/抱合体、XVI、XV及びXIV水酸化体の抱合体が認められた。[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブMPの主要代謝経路は、XIVのカルボキシメトキシ基が脱離し、XVIIが生成する経路であると考えられた。（参照2、4）

## 2. 植物体内運命試験

本試験は、インドキサカルブMPを用いた試験成績で代替した。（参照3）

### (1) ワタ

ワタ（品種：DPL51）のさく果期に、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブMPまたは[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブMPを500 g ai/ha（通常の最大施用量）散布し、植物体内運命試験が実施された。また、代謝物同定のため、別途5倍量散布区（625 g ai/ha、約10日間隔で計4回散布）も設定した。さらに、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブMPを用いた葉面上光分解試験が実施された。

散布直後、[ind-<sup>14</sup>C]及び[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブMPの総残留放射能濃度は7.07 mg/kg及び13.6 mg/kgであり、散布59日後にそれぞれ0.820 mg/kg及び0.501 mg/kgに減少した。収穫期（散布90日後）の植物体ではそれぞれ0.019 mg/kg及び0.053 mg/kgとなり、種子への残留量は0.01 mg/kg未満のごく低濃度であった。

親化合物は、散布直後でそれぞれ98.2%TRR及び97.0%TRR、散布59日後でそれぞれ83.8%TRR及び82.5%TRR、成熟期でそれぞれ60.5%TRR及び83.7%TRRであった。極微量の代謝物が数種類認められたが、1～3%TRR（<0.02 mg/kg）であり同定されなかった。子実中の残留放射能は微量であり、

分析は行なわれなかった。5 倍量散布試験においても同様、認められた化合物の大部分は親化合物であり、代謝物は 5%TRR であった。また、通常処理区及び 5 倍量散布区の散布 30 日後に採取した試料では、異性体の濃度比率は 1 : 1 で初期の濃度比率と同一であったことから、インドキサカルブの光学異性体間に吸収、移行、代謝及び分解に差は認められなかった。

ワタの葉面に標識体を塗布し、石英ガラス容器内で栽培した葉面上光分解試験では、0.7%TAR が二酸化炭素として捕集された。一方、エチレングリコール捕集装置には有意な放射能は認められなかった。また、ガラス容器の内側に付着した水分には約 6%TAR の放射能が含まれ、その約 4%TAR が二酸化炭素であった。残りの約 93%TAR は葉面上に残留しており、約 90%TAR が親化合物であった。

ワタに散布されたインドキサカルブ MP の大部分は植物体の表面に留まり、植物体内への移行は微量であった。残留濃度は経時的に減少し、その減少の要因として、植物による代謝は重要性が低く、流亡を伴う生育による希釈が考えられた。また、残留した放射能の大部分は親化合物であり、急性毒性が強い代謝物 II は検出されなかった。（参照 5）

## （2）レタス

レタス（品種：Pritzhead）の 4～5 葉期に、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP または[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を 500 g ai/ha（通常の最大施用量）散布し、植物体内運命試験が実施された。なお、[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP に関しては、代謝物同定のため、別途 5 倍量散布区（最初の散布後 7、14 及び 21 日後の計 4 回散布）も設定した。

散布直後の[ind-<sup>14</sup>C]及び[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP の総残留放射能濃度はそれぞれ 12.0 mg/kg 及び 10.5 mg/kg であり、散布 35 日後にはそれぞれ 0.489 mg/kg 及び 0.201 mg/kg に減衰した。

植物体に付着した放射能は、散布直後では 36.4～48.9%TRR がアセトニトリル洗浄で脱落したが、35 日後では 10.9～15.3%TRR に減少した。回収率の減少は、本剤が植物体表面組織へ吸着したことによると考えられた。

試験開始時点では親化合物がほぼ 99%TRR 以上を占め、35 日試料では [ind-<sup>14</sup>C]及び[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP でそれぞれ 99.2%TRR 及び 94.6%TRR を占めた。5 倍量散布区の残留放射能からも親化合物以外のものは検出されず、代謝物 II も検出されなかった。

レタスに散布されたインドキサカルブ MP は、ワタと同様、大部分は植物体の表面に留まり、植物体内への移行は微量であると考えられた。残留濃度は経時的に減少し、その減少の主要因は植物の生長による希釈であった。（参照 6）

### (3) ブドウ

ブドウ（品種：Chardonnay）の果実肥大初期に、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP または[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を 500 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

果実における散布直後の総残留放射能濃度は、[ind-<sup>14</sup>C]及び[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP でそれぞれ 3.0 mg/kg 及び 3.67 mg/kg であり、散布 66 日後ではそれぞれ 0.38 mg/kg 及び 0.34 mg/kg であった。アセトニトリル洗浄により、散布直後では 89.8～93.5%TRR、散布 66 日後では 53.0～75.5%TRR が回収された。

葉における総残留放射能濃度は、[ind-<sup>14</sup>C]及び[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP の散布直後でそれぞれ 111 mg/kg 及び 76.5 mg/kg、散布 66 日後ではそれぞれ 9.0 mg/kg 及び 7.6 mg/kg であった。果実と同様、アセトニトリル洗浄により、散布直後ではそれぞれ 81.3%TRR 及び 77.3%TRR、散布 66 日後ではそれぞれ 57.8%TRR 及び 70.0%TRR が回収された。

植物体に付着した残留放射能は、ほとんどが植物の表面ないしは表皮組織に留まり、内部への浸透は少なかった。また、果実と葉のいずれにおいても、洗浄液と洗浄後の抽出液から代謝物は認められず、親化合物のみが認められた。

ブドウに散布されたインドキサカルブ MP は、ワタ及びレタス同様、大部分が植物体の表面に留まり、植物体内への移行は微量であると考えられた。残留濃度は経時的に減少し、その減少の要因として、植物の生長による重量増加及び降雨等による流亡が考えられた。（参照 7）

### (4) トマト

トマト（品種：Heinz 8892）に[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を 4 葉期に 1 回目、続いて 6、14 及び 24 日後の合計 4 回、各 150 g ai/ha の施用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。散布日の採取に関しては、散布の前後とした。

果実における総残留放射能濃度は、2 回目散布直前及び直後で 0.04 mg/kg 及び 0.14 mg/kg であった（1 回目散布時点では果実を採取できなかった）。最終収穫時（1 回目の散布から 38 日後）には 0.08 mg/kg が検出され、うち 0.07 mg/kg が親化合物であった。葉では 4.23（最終収穫時）～11.4 mg/kg（2 回目処理直後）が検出された。

葉及び果実における親化合物は、葉では 1 回目散布時で 94.3%TRR、最終収穫時で 97.3%TRR、果実では 2 回目散布後で 96.7%TRR、最終収穫時で 87.3%TRR を占めた。2 回目散布直前及び最終収穫時の葉、及び 2 回目散布直前の果実に残留するインドキサカルブの異性体比は 1：1 であった。放射能の大半は植物表面上に留まり、植物体への移行量は極めて少なかった。また、代謝物は認められず、残留放射能の大部分は親化合物であった。（参照 8）

### (5) レタス、ニンジン、コムギ、ダイズを用いた後作物への吸収・移行試験

レタス（品種：Prizehead）、ニンジン（品種：Fontana）、コムギ（品種：Katepawa）及びダイズ（品種：A2242）を用い、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP 及び[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP の後作物吸収・移行試験が実施された。

各標識体を、直径 28cm のポットに詰めた Sassafras 砂質土壌（デラウェア州、Milford）に 600 g ai/ha の施用量で散布し、圃場条件下で 30、60 または 90 日間エージングさせた後、室温内で作物を播種、栽培し、収穫した。

インドキサカルブ MP 相当量で 0.01 mg/kg 以上の濃度で作物に含まれる親化合物及び代謝物は認められなかった。従って、土壌に散布された検体が後作物に吸収及び蓄積する可能性は低いと考えられた。（参照 9）

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験

[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブまたは[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブを壤質砂土（ドイツ レインランド）に 0.5 mg/kg の濃度で添加し、25°C の暗所で 12 ヶ月間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

両標識体とも、試験開始時での抽出性放射能は 95.4～96.5% TAR であった。処理 12 ヶ月後では、抽出性放射能、二酸化炭素及び土壌結合性残留物としてそれぞれ 19.8～22.1% TAR、8.8～19.1% TAR 及び 61.8～66.1% TAR が回収された。親化合物は、試験開始時に 95.4～96.5% TAR 認められたが、3 日後に 42.9～43.9% TAR、12 ヶ月後に 7.8～9.7% TAR に減衰した。

インドキサカルブの好氣的土壌における推定半減期は 6 日であった。これはインドキサカルブ MP を用いた試験結果（推定半減期 3 日）とほぼ同じであった。

試験期間中に 10% TAR 以上生成した主要分解物は、両標識体ともに II 及び X X VIII であった。II は処理 7 日後に 14.3～18.6% TAR に達した後、12 ヶ月後には 2.1～2.4% TAR に減少した。X X VIII は処理 3～7 日後に最大 13.3～18.4% TAR に達した後、269 日後には 2.2～2.6% TAR に減少した。その他、少量分解物（10% TAR 未満）として両標識体に共通な 5 種類（X X IV、X X X III、V、X X X IV 及び X X II）と、[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ処理土壌にのみ X X VII が同定された。他に 6 種類の未同定分解物が検出されたが、いずれも 5.8% TAR 以下であった。II の推定半減期は 6 日であった。

親化合物の異性体比は、試料採取日により変動が認められ、R 体：S 体は概ね 1：3～1：4 の範囲であった。II の異性体比は更に変動しやすく、R 体：S 体は 1：1.1～1：25 と幅広い比率を示したが、変動幅が大きかった理由は不明であった。（参照 10）

## ＜参考＞インドキサカルブ MP の好氣的土壤条件における分解

[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP または [phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP をシルト質埴壤土 (米国イリノイ州) に 7 mg/kg の濃度で添加し、25℃の暗所で 12 ヶ月間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

試験期間中の放射能の回収率は 79～116% であり、二酸化炭素の累積発生量は [ind-<sup>14</sup>C] 及び [phe-<sup>14</sup>C] インドキサカルブ MP でそれぞれ 37.1% TAR 及び 9.5% TAR であった。抽出放射能は、処理直後にはいずれの標識体も 100% TAR であったが、12 ヶ月後には [ind-<sup>14</sup>C] 及び [phe-<sup>14</sup>C] インドキサカルブ MP でそれぞれ 16.0% TAR 及び 25.2% TAR に減少し、非抽出放射能がそれぞれ 46.9% TAR 及び 65.4% TAR を占めた。

両標識体とも、親化合物は処理直後に 94.2～97.3% TRR (6.40～6.61 mg/kg) を占めたが、12 ヶ月後には不検出～0.9% TRR (<0.01～0.06 mg/kg) に減少した。親化合物の分解には二相性が認められ、推定半減期は 3 日であった。

主要分解物として、II が 3～5 日に最高値 13.7～13.9% TRR (0.93～0.95 mg/kg) に達し、6 ヶ月後に検出限界未満 (<0.01 mg/kg) になった。II の推定半減期は 24 日であった。V 及び X X II がそれぞれ 3 日以内に最大値 7.5～18.2% TRR (0.51～1.24 mg/kg) 及び 5.3～9.0% TRR (0.36～0.61 mg/kg) に達したが、12 ヶ月後には 1% TRR 以下の極めて低濃度 (0.05～0.07 mg/kg) または検出限界未満となった。X X III は試験期間中検出され、6 ヶ月後に最大値 11.9～12.8% TRR (0.81～0.87 mg/kg) に達したが、12 ヶ月後には 3.6%～4.7% TRR (0.24～0.32 mg/kg) に減衰した。X X IV は、処理後 1 週間以内に最大値 4.9～7.2% TRR に達し、12 ヶ月後には 0.02～0.19 mg/kg が検出された。

さらに、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP では、処理 14 日後に 5 成分以上の未同定物質を含む極性分解物が 19% TRR 認められた。[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP では X IV 及び X X V が認められ、X IV は処理 3 日後に最大値 10.8% TRR (0.73 mg/kg) に達し、処理 21 日後には検出限界未満、X X V は処理 6 ヶ月後に最大 12.3% TRR (0.845 mg/kg) に達し、処理 12 ヶ月後には 7.3% TRR (0.49 mg/kg) に減衰した。

主要分解経路は、尿素骨格部分のメトキシカルボニル基を失い II を生成する経路であった。さらに、II はオキサジアジン環の加水分解による開裂を受け X X II を生成し、X X II はエステル及びインデン環の加水分解を受けて X X III を生成するか、あるいはインデン環 2 位の脱エステル化及び脱水酸化、アミノ化、トリアジン環の生成を経て X X IV を生成した。また、親化合物のオキサジアジン環の加水分解による開裂により V が生成する経路も考えられた。(参照 11)

## (2) 土壤吸着試験

インドキサカルブの土壤吸着試験が 4 種類の国内土壤 (砂土: 宮崎、埴土: 埼玉、栃木及び茨城) を用いて実施された。



Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 28.8~72.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 1,380~4,570 であった。(参照 12)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[ind- $^{14}C$ ]インドキサカルブまたは[phe- $^{14}C$ ]インドキサカルブを pH 5 (酢酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) の各滅菌緩衝液にそれぞれ 0.1 mg/L となるように加えた後、pH 5 及び 7 は 30 日間、pH 9 は 4 日間、 $25 \pm 1^\circ C$  の暗所でインキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5、7 及び 9 における推定半減期はそれぞれ 607 日、21.7 日及び 0.25 日であった。

pH 5 では安定であり、10%TAR を上回る分解物は検出されなかった。pH 7 及び 9 では、10%TAR を上回る主な分解物は X X VIII であった。さらに pH 7 の [phe- $^{14}C$ ]インドキサカルブ処理水でのみ X X X II が検出された。

また、pH 5 の処理直後及び 3 日後、pH 7 の 15 日後の試料を分析した結果、異性体比は試験期間中にわたって安定であったことから、S 体及び R 体は同じ速度で加水分解すると考えられた。(参照 13)

##### <参考>インドキサカルブ MP の加水分解試験

[ind- $^{14}C$ ]インドキサカルブ MP または[phe- $^{14}C$ ]インドキサカルブ MP を、pH 5 (酢酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) の各滅菌緩衝液にそれぞれ 150 mg/L の濃度で添加し、 $25^\circ C$  の暗所で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

試験期間中の放射能回収率は 96.6~108% であった。推定半減期は pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 401 日、38.2 日及び 1.03 日であった。pH 5 では、30 日後に親化合物が 94.0~94.3%TAR を占め、ほとんど分解はみられなかった。pH 7 では、30 日後に親化合物が 57.2~57.7%TAR 残存し、主要分解物として X X VIII が 25~26%TAR、その他 6 及び 8%TAR を占める分解物が検出された。pH 9 では、30 日後に 10.3~13.8%TAR の親化合物が残存し、主要分解物 X X VIII が 43~48%TAR を占めた他、20%TAR を超える極性分解物が検出された。(参照 14)

##### (2) 水中光分解試験 (緩衝液)

[ind- $^{14}C$ ]インドキサカルブまたは[phe- $^{14}C$ ]インドキサカルブを pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に 0.1 mg/L となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ C$ 、キセノンアークランプ (光強度: 16.3 W/m<sup>2</sup>、波長: 284~386 nm) で 15 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

親化合物は、試験開始時には 93.6~96.5%TAR であったが、処理 15 日後に

は 5.8~6.3%TAR となり、光照射により速やかに分解した。分解物として、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブではX X IX、X X X 及びX X X I (15 日後でそれぞれ 32.3、15.4、及び 10.2%TAR)、[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブではX X X II 及びX IV (15 日後でそれぞれ 37.6 及び 15.0%TAR) が認められた。他に、両標識体とも未同定の極性及び非極性物質がいずれも単体で 7%TAR 未満、二酸化炭素が 15 日後で 10.4~12.1%TAR 認められた。

推定半減期は 3 日 (東京、春の太陽光下換算で 6.28 日) であった。

水中光分解での S 体と R 体の異性体比は一定であり、S 体及び R 体は光分解条件下において同じ速度で分解すると考えられた。(参照 15)

### <参考>インドキサカルブ MP の水中光分解試験 (緩衝液)

[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP または[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に 150 mg/L の濃度で添加し、25°C、15 日間人工光を照射する水中光分解試験が実施された。

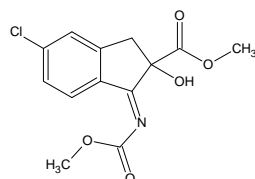
親化合物は、処理直後には 98.3~98.7%TAR であったが、処理 1 日後には 50.3~55.4%TAR、15 日後には 0.52~0.66%TAR に減少した。自然太陽光に換算した推定半減期は 3.16 日であった。

[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP 処理区では、主要分解物としてX X IXが 2 日後に 19.9%TAR 認められ、15 日間で二酸化炭素が 10.5%TAR 発生した。また、分子量 297 の分解物 (以下、uk1 とする) が処理 1 日後に 14.1%TAR、15 日後に 8.2%TAR 認められたが、この分解物は標準品が合成できなかったため同定できなかった (推定される化学構造が下図に示されている)。その他、極性ピーク群が処理 15 日後に 33~58%TAR を占めた。これらは多数の成分からなり、そのうちX X X 及びX X X I が同定された。

[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP 処理区では、X X X II が処理 8 日後に 37.8% TAR に達し、処理 15 日後に 32.8%TAR になった。X IV が処理 15 日後に 22.1% TAR、その他は処理 8 日後に最大 15.9%TAR に達した。処理 15 日後に 33%TAR に達した強極性物質群 (酸性成分) が確認されたが、同定はできなかった。15 日間の二酸化炭素発生量は 14.8%TAR であった。

インドキサカルブ MP の推定光分解経路は、分子中心核の開裂により uk1、X X IX、X X X II、X IV が生成し、さらに分解されて酸性分解物及び二酸化炭素にまで分解されると考えられた。(参照 16)

### <分子量 297 の推定分解物 uk1 の構造式>



### (3) 水中光分解試験（自然水）

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP または[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を自然水（米国デラウェア州、pH 8.25）に 150 mg/L の濃度で添加し、25℃、人工太陽光を 15 日間にわたり照射し、水中光分解運命試験が実施された。

親化合物は、処理直後には 98.0% TAR であったが、1 日後に 41.6～45.6% TAR、15 日後に 0.20～0.67 % TAR となり、光照射により速やかに分解した。暗所では同様に 99.1～97.1% TAR、76.4～80.2% TAR、25.8～13.6% TAR と変化した。

分解物として X X X II、X IV、X X IX、X X X 及び X X X I が検出された。また、二酸化炭素が照射区及び暗所対照区でそれぞれ 10.5～14.8% TAR、24～36% TAR 認められた。

uk1 及び X X IX が各 10% TAR 以下で認められた。暗所対照区でのみ X X VIII が認められた。照射区での生成量は 10% TAR 以下であり、暗所区ほどには生成しなかったのは、生成した X X VIII が光分解を受けたものと考えられた。

自然水中の光分解物の組成は、X X VIII が生成した以外は緩衝液での分解物と類似していた。

自然水におけるインドキサカルブ MP の推定半減期は 2.34～2.52 日であり、東京、春期の太陽光下換算で 1.76～1.88 日であった。暗所対照における半減期は 2.07～2.94 日であった。（参照 16）

## 5. 土壌残留試験

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壤土（高知）を用いて、インドキサカルブ MP を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。なお、定量は殺虫活性を有する *S* 体及び不活性である *R* 体に分けて実施し、その合計を親化合物の残留値とした。

推定半減期は表 6 に示されている。（参照 17）

表 6 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	インドキサカルブ MP
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰・軽埴土	3 日
		沖積・埴壤土	8 日
圃場試験	300g ai/ha	火山灰・軽埴土	3 日
		沖積・埴壤土	32 日

1) : 容器内試験で原体、圃場試験で 10%フロアブル剤を使用

## 6. 作物残留試験

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

インドキサカルブ MP を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、定量は *S* 体及び *R* 体に分けて実施し、その合計を親化合物の残留値とした。

結果は別紙 3 に示されている。インドキサカルブ MP の最大値は、最終散布 7 日後に収穫しただいこん（葉）の 5.05 mg/kg であった。（参照 18）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、インドキサカルブ MP を暴露評価対象化合物として食品中より摂取される推定摂取量が表 7 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からインドキサカルブ MP が最大の残留を示す使用条件で全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 7 食品中より摂取されるインドキサカルブ MP の推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児(1~6 歳) (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	37.6	17.1	29.2	40.4

## 7. 一般薬理試験

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

マウス、ラット及びモルモットを用い、インドキサカルブ MP の一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。（参照 19）

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、128、320、800、 2,000、5,000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上で症状発現 (興奮性症状や後肢協調性の低下を混在した非特異的な抑制性の症状) 2,000 mg/kg 体重以上で死亡
	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雌 6	0、128、320、800、 2,000、5,000 (経口)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重で体重減少(投与後 1~3 日、後に回復)
	睡眠時間 (ヘキソシル ピタール睡眠)	ICR マウス	雄 8	0、128、320、800、 2,000、5,000 (腹腔内)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重で睡眠時間延長

循環器系	血圧・心拍数	SDラット	雌 6	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
自律神経系	瞳孔径	SDラット	雌 6	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
消化器系	小腸炭末輸送能	ICRマウス	雄 8	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (腹腔内)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重で小腸炭末輸送能低下
	摘出回腸収縮	Hartleyモルモット	雄 4	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL (in vitro)	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	投与による影響なし
骨格筋	握力	SDラット	雌 6	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	横隔膜神経筋収縮	SDラット	雌 4	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL (in vitro)	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	投与による影響なし
血液	溶血・血液凝固	SDラット	雌 12	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL (in vitro)	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	投与による影響なし
		SDラット	雌 6	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	2,000	5,000	5,000 mg/kg 体重でAPTTの軽度な減少

—：作用量は設定できなかった

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

Fischer ラットを用いた急性経口毒性試験、SD ラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 9 に示されている。(参照 20～22)

表 9 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>1,500	>1,500	雌雄：円背位、鎮静 雄：肛門周囲部の被毛の汚れ 雌：削瘦、横臥位、起立不能、昏迷、昏睡、自発運動低下、挙尾、よろめき歩行、つま先歩行、後肢麻痺、拘縮、呼吸緩徐、体温低下、流涙、眼瞼下垂、眼球退色、眼周囲・鼻吻・顔・頭部及び外陰部の被毛の汚れ
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：鼻部の赤色分泌物、会陰部の黄色汚染 雄：会陰部の湿り 雌：眼の赤色分泌物、嗜眠、円背位、衰弱、歩行異常、呼吸困難、不動
		>5.5	>5.5	

\*：1%メチルセルロース (MC) に懸濁

## (2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：雄 0、25、100 及び 200 mg/kg 体重、雌 0、12.5、50 及び 100 mg/kg 体重、溶媒：PEG）投与による急性神経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 10 に示されている。

一群雌雄各 6 匹の剖検及びそのうち最高用量群（雄：200 mg/kg 体重投与群、雌：100 mg/kg 体重投与群）の病理組織学的検査が実施されており、検体投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重投与群の雄及び 50 mg/kg 体重以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重、雌で 12.5 mg/kg 体重であると考えられた。また、200 mg/kg 体重投与群の雄で前肢握力及び後肢開脚幅の減少、100 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量の一過性の低下が認められたことから、神経毒性に対する無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 23）

表 10 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
200 mg/kg 体重 (雄のみ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（2～8 日）*</li> <li>・ 摂餌量低下（1～2 日）</li> <li>・ 前肢握力及び後肢開脚幅減少</li> </ul>	/
100 mg/kg 体重	以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡(1 匹、死因不明)</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量低下（8～15 日）</li> <li>・ 自発運動量低下（一過性）</li> <li>・ 蒼白</li> </ul>
50 mg/kg 体重 (雌のみ)		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（2～8 日）</li> <li>・ 摂餌量低下（1～2 日）</li> <li>・ 脱毛</li> </ul>
25 mg/kg 体重 (雄のみ)		/
12.5 mg/kg 体重 (雌のみ)		毒性所見なし

\*：投与後の日数 /：この濃度での投与なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対し軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 24 及び 25）

Hartley モルモット（雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陽性であった。（参照 26）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いたインドキサカルブの混餌（原体：雄は0、10、50、100、及び200 ppm、雌は0、10、25、50及び100 ppm：平均検体摂取量は表11参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表11 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	25 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.62	/	3.09	6.01	15.0
	雌	0.76	2.13	3.78	8.94	/

/：この濃度での投与なし

各投与群で認められた毒性所見は表12に示されている。

雄では50 ppm以上投与群のRBC、Hb及びHt、雌では10 ppm以上投与群のHt、25 ppm以上投与群のHb、50 ppm以上投与群のRBCにおいて用量及び投与期間依存性の軽度な減少が認められ、高用量群ではMCV及びMCHの軽度な増加を伴っていた。網状赤血球及びハインツ小体の出現は認められなかった。また、個体別データをもとに、RBC、Hb、Htのうち2項目以上が減少したものを貧血として、それらの値を試験実施機関の背景データと比較した結果、雄では100 ppm以上投与群、雌では50 ppm以上投与群に貧血と考えられる個体が認められた。

50 ppm以上投与群の雄及び10 ppm以上投与群の雌では、肝及び脾のヘモジデリン沈着、赤脾髄での髄外造血亢進（赤芽球系）が認められたが、雌の脾のヘモジデリン沈着、髄外造血亢進は発生頻度に用量相関性が認められなかった。

100 ppm投与群の雌における死亡及び切迫と殺動物（計5匹）で、脾、胸腺（1匹を除く）及び骨髄の萎縮が認められ、腎尿細管及び管腔にヘモグロビンが認められたことから、血流中における顕著な溶血が示唆された。

本試験において、100 ppm以上投与群の雄及び50 ppm以上投与群の雌で貧血（RBC、Hb及びHt減少）等が認められたことから、無毒性量は雄で50 ppm（3.09 mg/kg 体重/日）、雌で25 ppm（2.13 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照27）

表12 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
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・ MCV、MCHの増加</li> <li>・ TP及びGlob低下</li> </ul>	/

100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ 脾のヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡 3 匹、切迫と殺 2 匹</li> <li>・ MCV 及び MCH 増加</li> <li>・ 肝比重量<sup>1)</sup> 増加</li> <li>・ 肝のヘモジデリン沈着増加</li> <li>・ 腎尿細管腔内及び上皮内のヘモグロビン沈着（死亡・切迫屠殺動物）</li> </ul>
50 ppm 以上	50 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht の減少</li> </ul>
25 ppm	／	25 ppm 以下毒性所見なし

／：この濃度での投与なし

### <参考>インドキサカルブ MP の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いたインドキサカルブ MP の混餌（原体：雄は 0、30、60、125 及び 250 ppm、雌は 0、15、30、60 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	30 ppm	60 ppm	125 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	／	1.9	3.9	8.0	16
	雌	0.99	2.3	4.6	9.5	／

／：この濃度での投与なし

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

125 ppm 投与群の雄 1 例が死亡したが、検体投与に関連した剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

30 ppm 投与群の雌雄で RBC 及び Hb 減少、雄で Ht 減少が認められたが、用量及び投与期間に対する一貫性が認められなかった。また、個体別データをもとに、RBC、Hb、Ht のうち 2 項目以上が減少したものを貧血として、それらの値を試験実施機関の背景データと比較した結果、雌雄とも 60 ppm 以上の投与群で貧血と考えられる個体が増加した。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で貧血（RBC、Hb 及び Ht 減少）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.9 mg/kg 体重/日、雌：2.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 14 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
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び食餌効率低下</li> </ul>	／

<sup>1)</sup>：体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。



	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着</li> <li>・骨髓過形成</li> </ul>	
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・MCV 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・Ht 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・TP 及び Glob 低下</li> <li>・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着</li> <li>・骨髓過形成</li> </ul>
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 及び Hb 減少</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：この濃度での投与なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたインドキサカルブ MP の混餌(原体: 0、40、80、160 及び 640 ppm: 平均検体摂取量は表 15 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	80 ppm	160 ppm	640 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1	2	5	18
	雌	1	3	5	17

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

640 ppm 投与群の雌において、統計学的有意差のない体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたが、これはこの群の 1 例にのみ認められた顕著な摂餌量低下及び体重増加抑制に起因していた。この個体を除外すると、この群と対照群に差は認められなかったが、この個体においては血液学的検査項目に検体に関連した影響が認められたことから、640 ppm 投与群の雌における摂餌量低下及び体重増加抑制が検体に関連した影響であることを否定することはできなかった。

病理組織学的検査において、80 ppm 以上投与群の雄及び 40 ppm 以上投与群の雌で脾臓の髓外造血亢進及び骨髓過形成が認められた。また、40 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓、腎臓、脾臓または骨髓におけるヘモジデリン沈着が認められた。これらの変化について 2000 年にピアレビューが実施された(変化

が明らかな雌雄の高用量群を除く)。その結果、40 ppm 投与群の雌雄に観察された病理組織学的変化については、その病変の質及び程度において対照群との間に有意差はなく、ほぼ正常範囲に含まれる軽度なものであることから、40 ppm に投与の影響は認められないと結論されている。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で溶血性貧血に伴う変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm(雄:1 mg/kg 体重/日、雌:1 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 29)

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
640 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・MCH 増加、MCHC 減少</li> <li>・ハインツ小体出現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 (1 例)</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・Bil 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
160 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・Bil 増加</li> <li>・肝クッパー細胞、腎尿細管へモジデリン沈着</li> <li>・骨髄、脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ハインツ小体出現</li> <li>・肝クッパー細胞、腎尿細管へモジデリン沈着</li> <li>・骨髄、脾髄外造血亢進</li> </ul>
80ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾へモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾、骨髄マクロファージのへモジデリン沈着</li> </ul>
40ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いたインドキサカルブの混餌 (原体: 雄は 0、10、100 及び 200 ppm、雌は 0、10、50 及び 100 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17 90 日間神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量		10 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.569	/	5.62	11.9
	雌	0.685	3.30	6.09	/

/: この濃度での投与なし

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

一般状態、機能観察総合検査 (FOB)、自発運動量、神経系の病理組織学的検査のいずれにも検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 50 ppm 以上投与群の雌で体

重低下等が認められたことから、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 : 0.569 mg/kg 体重/日、雌 : 0.685 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 30)

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	雄	雌
200 ppm		
100 ppm 以上	・ 体重低下、体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下	・ 3 例死亡(または切迫と殺)(病理組織学的検査実施せず)
50 ppm 以上		・ 体重低下及び体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

／：この濃度での投与なし

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたインドキサカルブ MP の混餌 (原体 : 0、40、80、640 及び 1,280 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量		40 ppm	80 ppm	640 ppm	1,280 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	2.3	17.5	33.6
	雌	1.3	2.4	18.9	36.1

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

血液学的検査において、640 ppm 以上投与群では、RBC、Hb 及び Ht 減少を伴ったハインツ小体の出現及び網状赤血球の増加が認められ、多くの個体が臨床学的に貧血であると判断された。ハインツ小体の出現により、これらの血液学的影響は、赤血球オキシダントである代謝物 X VII による酸化的ストレスに起因していることが示唆された。

病理組織学的検査において認められた脾臓の髄外造血亢進は、主として赤芽球系の増数であった。骨髄増生は骨髄脂肪組織の量が減少していることで確認され、赤芽球系及び顆粒球系が混合して形成されていた。

また、40 ppm 以上投与群の雌雄においては、肝臓、腎臓、脾臓または骨髄におけるヘモジデリン沈着が認められた。これらの変化について 2000 年にピアレビューが実施された (変化が明らかな雌雄の高用量群を除く)。その結果、40 ppm 投与群の雌雄に観察された病理組織学的変化については、その病変の

質及び程度において対照群との間に有意差はなく、ほぼ正常範囲に含まれる軽度なものであることから、40 ppm 投与群に投与の影響は認められないと結論されている。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で溶血性貧血に伴う変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：1.1 mg/kg 体重/日、雌：1.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 20 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,280 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制（1 例）</li> <li>摂餌量及び食餌効率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制（投与開始後 2 ヶ月まで）</li> <li>摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
640 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>網状赤血球増加、ハイツ小体出現</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>網状赤血球増加、ハイツ小体出現</li> </ul>
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>Bil 増加</li> <li>肝クッパー細胞、腎尿細管上皮細胞、脾、骨髄へモジデリン沈着</li> <li>骨髄過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>Bil 増加</li> <li>肝クッパー細胞、腎尿細管上皮細胞、脾、骨髄へモジデリン沈着</li> <li>骨髄過形成</li> </ul>
40 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>

## （2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

SD ラット（一群雌雄各 72 匹：中間と殺群雌雄各 10 匹）を用いたインドキサカルブ MP の混餌（原体：雄 0、20、40、60、125 及び 250 ppm、雌 0、10、20、40、60 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 21 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 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	40 ppm	60 ppm	125 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄		0.798	1.59	2.40	5.03	10.0
	雌	0.554	1.04	2.13	3.60	7.83	

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

125 ppm 投与群の雌で骨髄萎縮が認められた。この増加は、1 年以内に死亡した 7 例で認められたことに起因した。死因は不明であったが、検体投与に係るものと考えられた。

125 ppm 投与群の雌で認められた体重低下及び体重増加抑制は、統計学的有

意差は認められなかったものの、同群の体重が期間中常に対照群より低かったこと、摂餌量にも変化が認められたこと、ならびに変化の程度から、検体投与の影響であると考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄及び 40 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 60 ppm (2.40 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (1.04 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 32)

表 22 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	・脾比重量増加	／
125 ppm 以上	・体重低下及び体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下	・脱毛 ・体重低下及び体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着 ・骨髓萎縮
60 ppm 以上	60 ppm 以下毒性所見なし	・摂餌量及び食餌効率低下 ・Ht 減少、MCV 増加
40 ppm 以上	／	・体重増加抑制
20 ppm 以下	／	・毒性所見なし

／：この濃度での投与なし

### (3) 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

ICR マウス（一群雌雄各 70 匹：最終と殺群雌雄各 55 匹、中間と殺群雌雄各 10 匹）を用いたインドキサカルブ MP の混餌（原体：0、20、100 及び 200/150/125 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。なお、最高用量投与群については死亡数が多かったため、試験 126～286 日は 150 ppm、試験 287 日～終了までは 125 ppm とした。

表 23 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	200/150/125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.63	13.8	22.1
	雌	3.99	20.3	30.8

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

125 ppm 投与群の雌雄で、梨状葉皮質及び海馬に検体投与に関連した神経細胞の変性及び壊死が観察された。さらに、雌 2 匹の梨状葉皮質に遺残性空胞 (residual vacuolation : 神経細胞が巣状壊死し、その部分が神経膠細胞で置換されず空隙として遺残したもの) が認められた。

また、125 ppm 投与群の雄で、検体投与に関連した軽度から重度な心臓病変 (心筋壊死、出血または炎症) が 13 匹に観察された。これらの心臓病変に関する病因は不明だが、交感神経の過剰反応により心筋にカテコールアミンが放出された結果、同様の所見が生ずることが報告されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 2.63 mg/kg 体重/日、雌: 3.99 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 33)

表 24 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200/150/125 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・歩行及び行動異常、蒼白</li> <li>・胸水 (6 例)</li> <li>・体重低下</li> <li>・脳の神経細胞変性及び壊死 (2 例)</li> <li>・心筋壊死、出血または炎症 (13 例、うち 1 例は軽微)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・うずくまり、過敏</li> <li>・脳の神経細胞変性及び壊死 (2 例)</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛の汚れ (最高用量群は有意差なし)、斜頸、衰弱</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歩行及び行動異常、斜頸</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・体重増加抑制及び体重低下</li> <li>・脳の神経細胞変性及び壊死 (1 例)</li> </ul>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

Cr1 : CD VAF/Plus 系ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いたインドキサカルブ MP の混餌 (原体 : 0、20、60 及び 100 ppm : 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) における平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代 雄	1.32	3.92	6.46
	雌	1.54	4.44	6.91

	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.07	2.66	4.21
		雌	1.28	3.21	5.26

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

100 ppm 投与群の P 世代雌 2 例で、哺育期間中に脱水症状、運動失調、正向反射障害及び痙攣（1 例）が認められたため切迫と殺された。これらの症状と検体投与との関連は不明であった。

親動物の繁殖に関する検査項目に関して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の雄及び 60 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量増加等、児動物では 60 ppm 以上投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 60 ppm（P 雄：3.92 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：2.66 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（P 雌：1.54 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.28 mg/kg 体重/日）、児動物で 20 ppm（P 雄：1.32 mg/kg 体重/日、P 雌：1.54 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.07 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.28 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 34）

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：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	・ 体重低下 ・ 脾絶対及び比重量増加		・ 脾絶対重量増加	・ 体重低下 ・ 脾腫
	60 ppm 以上	60 ppm 以下 毒性所見なし	・ 摂餌量低下 ・ 体重低下 ・ 脾絶対及び比重量増加	60 ppm 以下 毒性所見なし	・ 脾絶対及び比重量増加
	20 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	100 ppm			毒性所見なし	
	60 ppm 以上	・ 低体重			
	20 ppm	毒性所見なし			

## （2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日（交尾確認日を妊娠 1 日とした）にインドキサカルブを強制経口（原体：0、0.5、1.0、2.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒：PEG）投与して発生毒性試験が実施された。

4.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重及び摂餌量低下が認められた。早産動物数、全胚吸収動物数、子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児死亡

数、胎児の性比及び胎盤重量に検体投与の影響は認められなかった。

4.0 mg/kg 体重/日投与群の胎児に低体重が認められた。奇形及び変異の発生頻度に投与に関連した増加は認められなかった。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重低下等、胎児で低体重が認められたことから、母動物及び胎児に対する無毒性量は 2.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 35）

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

NZW ウサギ（一群雌 23 匹）の妊娠 7～28 日にインドキサカルブ MP を強制経口（原体：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：MC に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、2 及び 2 例が挿管による傷のため死亡したが、検体投与に関連した死亡例は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制、摂餌量低下及び緑色便の発現頻度増加が認められた。いずれの用量群においても、妊娠率、流産率、早産率、総胚吸収率、黄体数、着床数、生存胎児数ならびに性比に、検体投与に関連した影響は認められなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重、胸骨分節化骨遅延の発現頻度増加が認められた。

本試験において、母動物及び胎児に対する無毒性量は 500 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

## 1 3. 遺伝毒性試験

インドキサカルブの細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた前進突然変異試験、ラット肝培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ICR マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は全て陰性であり（表 27）、インドキサカルブに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37～41）

表 27 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA97a、TA98 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA / pKM101 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性



	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	250～1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	12.5～250 µg/mL (+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝培養細胞	12.5～200 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	雄 : 3,000、4,000 mg/kg 体重 雌 : 1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「インドキサカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中  $T_{max}$  は雌雄 7.3～8.0 時間であった。 $T_{1/2}$  は雄で 39 時間、雌で 49 時間であり、雌の方が遅かった。また、性別に関係なく、血漿よりも赤血球で減衰が遅かった。雌雄とも、投与後 168 時間の尿中に 34.6%～45.3% TAR、糞中に 33.3%～46.6% TAR が排泄された。組織内残留は雄より雌が高く、脂肪へ最も高く分布し、そのほとんどは代謝物Ⅱであった。糞中の主要成分は親化合物、Ⅱ及びⅢであった。尿中では主にオキサジアジン環開裂生成物が認められ、親化合物は排泄されなかった。主要代謝経路は代謝物Ⅱ、Ⅲ及びⅤを経由した経路と考えられた。

ワタ、レタス、ブドウ及びトマトを用いた植物体内運命試験（インドキサカルブ MP の試験結果で代替）では、処理された放射能は経時的に減少し、その大部分は植物体表面上に留まった。代謝物は認められず、残留放射能の大部分は親化合物であった。また、レタス、ニンジン、ダイズ及びコムギを用いた後作物への吸収・移行試験においても、土壌からの吸収及び蓄積の可能性は低いと考えられた。

キャベツ等を用いて、インドキサカルブ MP（代替）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。最高値は、最終散布 7 日後に収穫しただいこん（葉）の 5.05 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、インドキサカルブ投与による影響は、主に溶血性貧血及びそれに伴う変化であった。ハインツ小体の出現からも、これらの影響は、赤血球オキシダントである代謝物 XⅦによる酸化ストレスに起因していることが示唆された。また、マウスを用いた 18 ヶ月間発がん性試験において、検体投与に関連した軽度から重度の心臓病変（心筋壊死、出血または炎症）が観察された。これらの心臓病変に関する病因は不明だが、交感神経の過剰反応により心筋にカテコールアミンが放出された結果、同様の所見が生ずることが報告されている。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をインドキサカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 28 に示されている。

表 28 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：3.09 雌：2.13	雄：6.01 雌：3.78	雌雄：貧血（RBC、Hb 及び Ht 減少） 等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	（一般毒性） 雄：0.569 雌：0.685	（一般毒性） 雄：5.62 雌：3.30	雌雄：体重低下等  （神経毒性は認められない）
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験*	雄：2.40 雌：1.04	雄：5.03 雌：2.13	雌雄：体重増加抑制等  （発がん性は認められない）
	2世代 繁殖試験*	親動物 P 雄：3.92 P 雌：1.54 F <sub>1</sub> 雄：2.66 F <sub>1</sub> 雌：1.28 児動物 P 雄：1.32 P 雌：1.54 F <sub>1</sub> 雄：1.07 F <sub>1</sub> 雌：1.28	親動物 P 雄：6.46 P 雌：4.44 F <sub>1</sub> 雄：4.21 F <sub>1</sub> 雌：3.21 児動物 P 雄：3.92 P 雌：4.44 F <sub>1</sub> 雄：2.66 F <sub>1</sub> 雌：3.21	親動物：脾絶対及び比重量増加等 児動物：低体重  （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性 試験	母動物及び胎児： 2.0	母動物及び胎児： 4.0	母動物：体重低下等 胎 児：低体重 （催奇形性は認められない）
マウス	18ヵ月間 発がん性 試験*	雄：2.63 雌：3.99	雄：13.8 雌：20.3	雌雄：体重増加量抑制等  （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性 試験*	母動物及び胎児： 500	母動物及び胎児： 1,000	母動物：体重増加抑制等 胎 児：低体重等  （催奇形性は認められない）
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験*	雄：1 雌：1	雄：2 雌：3	雌雄：溶血性貧血に伴う変化
	1年間 慢性毒性 試験*	雄：1.1 雌：1.3	雄：2.3 雌：2.4	雌雄：溶血性貧血に伴う変化

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

\*：インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験で得られた 0.569 mg/kg 体重/日であったが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量は 1.04 mg/kg 体重/日であり、これは用量設定の違いによるものと考えられ、ラットにおける無毒性量は 1.04 mg/kg 体重/日であると判断した。

一方、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた無毒性量は 1 mg/kg 体重/日であったが、より長期の試験であるイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた無毒性量は 1.1 mg/kg 体重/日であったことから、イヌにおける無毒性量は 1.1 mg/kg 体重/日であると判断した。以上のことから、ラット用いた 2 年間

慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量を一日摂取許容量 (ADI) の設定根拠とすることが妥当と考えられた。

また、多くの毒性試験において、インドキサカルブ MP の試験成績を用いて評価したが、インドキサカルブとインドキサカルブ MP の毒性の同等性が完全には証明されていないと判断し、安全係数として 200 を用いることとした。

従って、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 1.04 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200 で除した 0.0052 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.0052 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.04 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号 (略称)	化学名
II (JT333)	メチル 7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2-[(4-トリフルオロメトキシフェニル)=カルバモイル]インデノ=[1,2- <i>e</i> ][1,3,4]オキサジアジン-4a-カルボキシラート
II- <i>S</i> (KN125)	メチル( <i>S</i> )-7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2-[(4-トリフルオロメトキシフェニル)=カルバモイル]インデノ[1,2- <i>e</i> ][1,3,4]オキサジアジン-4a-カルボキシラート
II- <i>R</i> (KN124)	メチル( <i>R</i> )-7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2-[(4-トリフルオロメトキシフェニル)=カルバモイル]インデノ=[1,2- <i>e</i> ][1,3,4]オキサジアジン-4a-カルボキシラート
III (5-HO-JW062) または (5-HO-MP062)	メチル 7-クロロ-2,3,4a, -トリヒドロ-5-ヒドロキシ-2-[メトキシカルボニル(4-トリフルオロメトキシフェニル)=カルバモイル]インデノ=[1,2- <i>e</i> ][1,3,4]=オキサジアジン-4a-カルボキシラート
V (KG433)	メチル 5-クロロ-2-ヒドロキシ-1-[4-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメトキシフェニル)-セミカルバゾノ]-インダン-2-カルボキシラート
VI (MS211)	メチル 7-クロロ-2,5-ジヒドロ-3-オキシインデノ[1,2- <i>e</i> ][1,3,4]=オキサジアジン-4a(3 <i>H</i> )-カルボキシラート
VII (MU716)	7-クロロ-2,5-ジヒドロ-3-オキシインデノ[1,2- <i>e</i> ][1,3,4]=オキサジアジン-4a(3 <i>H</i> )-カルボン酸
VIII (JU874)	メチル 5-クロロ-3-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-1-オキシ-1 <i>H</i> -インデン-2-カルボキシラート
IX (HO-JU874)	メチル 5-クロロ-3-ヒドロ-3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-1-オキシ-1 <i>H</i> -インデン-2-カルボキシラート
X (KL440)	5-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1 <i>H</i> -インデン-1-オン
X I (MA576)	5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-1 <i>H</i> -インデン-1-オン
X III (MX829)	5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2 <i>H</i> -インデン-2-オン
X IV (KB687)	メチル(4-トリフルオロ=メトキシフェニル)-カーバマート
X V (MY795)	メチル(4-ヒドロキシフェニル)=カーバマート
X VI (MZ369)	メチル(4-スルフォキシ=フェニル)-カーバマート
X VII (PO036)	4-トリフルオロメトキシベンゼンアミンまたはトリフルオロメトキシアニリン
X IX (MG195)	2-アミノ-5-トリフルオロ=メトキシフェニルスルホン酸カリウム塩
X X (MC218)	<i>N</i> -(4-トリフルオロメトキシフェニル)-オキサラミン酸
X X II (JU873)	メチル5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[[[4-(トリフルオロメトキシ)=フェニル]アミノ=カルボニル]=ヒドラゾノ]1 <i>H</i> -インデン-2-カーバマート

XXIII (ML437-OH)	(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-x-ヒドロキシ-2-オキソ-1 <i>H</i> -インデン-1-イリデン)- <i>N</i> -[4-トリフルオロメトキシ]=フェニル)ヒドラジン=カルボキサミド
XXIV (ML438)	7-クロロ-2,4-ジヒドロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)=フェニル]-3 <i>H</i> -インデノ[2,1- <i>e</i> ]-1,2,4-トリアジン-3-オン
XXV (MK643)	5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン
XXVII (MK638)	[4-(トリフルオロメトキシ)=フェニル]ウレア
XXVIII (KT413)	7-クロロ-2-[メトキシ=カルボニル-(4-トリフルオロメトキシ=フェニル)-カルバモイル]-2,5-ジヒドロインデノ[1,2- <i>e</i> ][1,3,4]=オキサジアジン-4 <i>a</i> (3 <i>H</i> )-カルボン酸ナトリウム塩
XXIX (MH304)	メチル 6-クロロ-1-オキソ-イソクロラン-3-カーバマート
XXX (MA573)	2-カルボキシメチル-4-クロロ-安息香酸
XXXI (CO639)	4-クロロ-フタル酸
XXXII (MF014)	1-メトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメトキシ=フェニル)-セミカルバジド
XXXIII (MP819)	インデノール[1,2- <i>e</i> ][1,3,4]=オキサジアジン-1(2 <i>H</i> )-カルボン酸,7-クロロ-3,5-ジヒドロ-2[[[4-(トリフルオロメトキシ)=フェニル]アミノ]カルボニル]-メチルエステル
XXXIV (MN969)	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
Bil	ビリルビン
C <sub>max</sub>	最高濃度
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					インドキサカルブMP					
					S体		R体		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
大豆 2001年	2 2 1 1	75~100	2	7	0.014	0.010	0.014	0.010	0.03	0.02*
				14	0.006	0.006*	0.007	0.006*	0.01	0.01*
				19	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				21	0.006	0.006	0.007	0.007	0.01	0.01
大豆 2002年	2	100	2	7					0.06	0.04
				14					0.05	0.03
				21					0.02	0.02*
大豆 2004年	2 1 1 2	100	2	7					0.03	0.02*
				14					<0.02	<0.02
				15					0.03	0.03
				21					<0.02	<0.02
かんしょ (塊根) 1996年	2	75~100	2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
てんさい (根部) 1996年	2	200	2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
だいこん (露地・根部) 1996年	2	130~200	2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
だいこん (露地・葉部) 1996年	2	130~200	2	7	2.72	2.40	2.41	2.19	5.05	4.60
				14	2.27	1.79	2.22	1.67	4.49	3.46
				21	0.999	0.702	0.853	0.638	1.85	1.34
はくさい (露地・茎葉) 1996年	2	150~200	2	7	0.300	0.154	0.269	0.143	0.57	0.3
				14	0.293	0.128	0.265	0.12	0.56	0.24
				21	0.286	0.098*	0.258	0.090*	0.54	0.19*
はくさい (露地・茎葉) 2001年	2	200	2	7					0.10	0.09
				14					0.02	0.02
				21					0.03	0.02
キャベツ (露地・葉球) 1996年	2	200~300	2	7	0.229	0.115	0.224	0.113	0.45	0.23
				14	0.072	0.022*	0.071	0.021*	0.14	0.04*
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
ブロッコリー (露地・花蕾) 1999年	2	174~200	2	7	0.106	0.081	0.103	0.082	0.21	0.16
				14	0.026	0.013*	0.026	0.013	0.05	0.02
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
レタス (施設・茎葉) 1999年	1	100~200	2	7	0.334	0.134	0.339	0.137	0.67	0.28
				14	0.063	0.03	0.063	0.030	0.13	0.06
				21	0.014	0.008*	0.013	0.008*	0.03	0.02*
レタス (施設・茎葉) 2001年	1	100~200	2	7	0.101	0.062	0.102	0.062	0.20	0.12
				14	0.015	0.01*	0.016	0.010*	0.03	0.02*
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
ねぎ (露地・葉ねぎ) 1998年	2 2 1 1	150	2	14	0.363	0.222	0.363	0.223	0.73	0.44
				21	0.332	0.136*	0.334	0.138*	0.67	0.28*
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
				30	0.081	0.074	0.081	0.074	0.16	0.15
ねぎ (露地・根深ねぎ) 1998年	2	150	2	14	0.310	0.178	0.314	0.179	0.62	0.36
				21	0.199	0.100*	0.201	0.100*	0.40	0.2*
				30	0.121	0.625*	0.124	0.064*	0.25	0.12*
トマト (施設・果実) 1998年	2	150	2	1	0.087	0.060	0.088	0.055	0.18	0.11
				3	0.076	0.047	0.076	0.045	0.15	0.09
				7	0.078	0.046	0.078	0.045	0.16	0.09
ピーマン (施設・果実) 1999年	2	90~112	2	1	0.164	0.14	0.164	0.140	0.33	0.28
				3	0.177	0.117	0.175	0.116	0.35	0.23
				7	0.097	0.063	0.098	0.064	0.20	0.13
なす (施設・果実) 1999年	2	125	2	1	0.086	0.043	0.087	0.043	0.17	0.08
				3	0.072	0.037	0.071	0.037	0.14	0.08
				7	0.021	0.011*	0.021	0.012*	0.04	0.02*



作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					インドキサカルブMP					
					S体		R体		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
しょうが 2004年	2	100	2	7					<0.01	<0.01
	1			13					<0.01	<0.01
	1			14					<0.01	<0.01
	2			21					<0.01	<0.01
えだまめ 2001年	2	75~100	2	7	0.170	0.158	0.170	0.158	0.34	0.30
	2			14	0.189	0.133	0.187	0.134	0.38	0.23
	1			20	0.147	0.146	0.147	0.146	0.29	0.22
	1			21	0.041	0.040	0.042	0.042	0.08	0.07
イチゴ (施設・果実) 1999年	2	100	2	1	0.156	0.112	0.155	0.112	0.31	0.22
				3	0.134	0.094	0.133	0.088	0.27	0.18
				7	0.096	0.070	0.095	0.070	0.19	0.14

注) ・散布には 10%フロアブル剤を使用した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界を検出したものとして計算し、\*を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重: 53.3kg)		小児 (1~6歳) (体重: 15.8kg)		妊婦 (体重: 55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重: 54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
大豆 ※加工品	0.04	56.1	2.24	33.7	1.35	45.5	1.82	58.8	2.35
かんしょ	0.1	15.7	1.57	17.7	1.77	13.8	1.38	16.8	1.68
てんさい	0.1	4.5	0.45	3.7	0.37	3.4	0.34	4	0.40
だいこん類 (根) (含ラディッシュ)	0.1	45	4.50	18.7	1.87	28.7	2.87	58.5	5.85
だいこん類 (葉) (含ラディッシュ)	1.34	2.2	2.95	0.5	0.67	0.9	1.21	3.4	4.56
はくさい	0.3	29.4	8.82	10.3	3.09	21.9	6.57	31.7	9.51
キャベツ (含芽キャベツ)	0.23	22.8	5.24	9.8	2.25	22.9	5.27	19.9	4.58
はなやさい (ブロッコリー)	0.16	4.5	0.72	2.8	0.45	4.7	0.75	4.1	0.66
レタス (含チシャ、サ ラダナ)	0.28	6.1	1.71	2.5	0.70	6.4	1.79	4.2	1.18
ねぎ (含リーキ)	0.44	11.3	4.97	4.5	1.98	8.2	3.61	13.5	5.94
トマト	0.11	24.3	2.67	16.9	1.86	24.5	2.70	18.9	2.08
ピーマン	0.28	4.4	1.23	2	0.56	1.9	0.53	3.7	1.04
なす	0.08	4	0.32	0.9	0.07	3.3	0.26	5.7	0.46
しょうが	0.1	0.6	0.06	0.2	0.02	0.7	0.07	0.7	0.07
えだまめ	0.3	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
イチゴ	0.22	0.3	0.07	0.4	0.09	0.1	0.02	0.1	0.02
合計			37.55		17.13		29.22		40.41

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 3)。

・ff: 平成10年~12年の国民栄養調査(参照 53~55)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)。

・摂取量: 残留値及び農産物摂取量から求めたインドキサカルブ MPの推定摂取量( $\mu$ g/人/日)。

<参照>

- 1 農薬抄録インドキサカルブ：デュポン株式会社、2005年、未公表
- 2 農薬抄録インドキサカルブ MP：デュポン株式会社、2005年、未公表
- 3 インドキサカルブの代替理由書：デュポン株式会社、2005年、未公表
- 4 ラット体内におけるインドキサカルブ (MP062) の代謝試験 (GLP 対応)：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 5 ワタにおけるインドキサカルブ MP (JW062) の代謝試験 (GLP 対応)：米国デュポン社中央研究所、1997年、未公表
- 6 レタスにおけるインドキサカルブ MP (JW062) の代謝試験 (GLP 対応)：米国デュポン社中央研究所、1997年、未公表
- 7 ブドウにおけるインドキサカルブ MP (JW062) の代謝試験 (GLP 対応)：米国デュポン社中央研究所、1997年、未公表
- 8 トマトにおけるインドキサカルブ MP (JW062) の代謝試験 (GLP 対応)：米国デュポン社中央研究所、1997年、未公表
- 9 インドキサカルブ MP のレタス、ニンジン、コムギ、ダイズを用いた後作物への吸収・移行試験：米国デュポン社中央研究所、1997年、未公表
- 10 好氣的土壌におけるインドキサカルブ (MP062) の代謝試験 (GLP 対応)：ハンチントン ライフサイエンス Ltd.、2003年、未公表
- 11 好氣的条件下におけるインドキサカルブ MP (JW062) の土壌代謝試験 (GLP 対応)：米国デュポン社中央研究所、1997年、未公表
- 12 インドキサカルブ (KN128) を用いた土壌吸着試験 (GLP 対応)：(財)日本食品分析センター、2003年、未公表
- 13 インドキサカルブ (MP062) の加水分解試験 (GLP 対応)：リセルカバイオサイエンス,LLC、2002年、未公表
- 14 インドキサカルブ MP (JW062) の加水分解試験 (GLP 対応)：米国デュポン社中央研究所、1996年、未公表
- 15 インドキサカルブ (MP062) の水中光分解試験 (GLP 対応)：リセルカバイオサイエンス,LLC、2002年、未公表
- 16 インドキサカルブ MP (JW062) の水中光分解試験 (pH5 の緩衝液及び自然水) (GLP 対応)：米国デュポン社中央研究所、1996年、未公表
- 17 インドキサカルブ MP 土壌残留試験成績：デュポン(株)、1996年、未公表
- 18 インドキサカルブ MP 作物残留試験結果：デュポン(株)、1999年～2005年、未公表
- 19 インドキサカルブ MP における薬理試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1997年、未公表
- 20 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、2003年、未公表
- 21 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応)：米国デュポン社ハスケル研究所、1996年、未公表

- 22 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 23 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 24 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1996年、未公表
- 25 ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1996年、未公表
- 26 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：ホワイトイーグル毒性研究所、1996年、未公表
- 27 ラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 28 インドキサカルブ MP のラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 29 インドキサカルブ MP のイヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口毒性試験（GLP 対応）：米国 WIL 研究所、1997年、未公表
- 30 ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 31 インドキサカルブ MP のイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：米国 WIL 研究所、1997年、未公表
- 32 インドキサカルブ MP のラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 33 インドキサカルブ MP のマウスを用いた 18 ヶ月混餌投与発がん性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 34 インドキサカルブ MP のラットを用いた繁殖試験（GLP 対応）：米国 MPI リサーチ、1997年、未公表
- 35 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 36 インドキサカルブ MP のウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1995年、未公表
- 37 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997年、未公表
- 38 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ Inc.、1996年、未公表
- 39 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた前進突然変異試験（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ Inc.、1997年、未公表
- 40 ラット肝培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ Inc.、1993年、未公表

- 41 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：米国デュポン社ハスケル研究所、1997 年、未公表
- 42 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-171108-indoxacarb.pdf>)
- 43 第 119 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai119/index.html>)
- 44 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 45 第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai1/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai1/index.html))
- 46 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-indoxacarb-180718.pdf>)
- 47 第 153 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 48 インドキサカルブの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：デュポン株式会社、2006 年、未公表
- 49 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai9/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai9/index.html))
- 50 インドキサカルブの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：デュポン株式会社、2007 年、未公表
- 51 第 18 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai18/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai18/index.html))
- 52 第 35 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai35/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai35/index.html))
- 53 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 54 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 55 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年