

<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 X VII 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 ¹⁾
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	雄：0.569 雌：0.685	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 ₁ 雄：2.66 F ₁ 雌：1.28 児動物 P雄：1.32 P雌：1.54 F ₁ 雄：1.07 F ₁ 雌：1.28	親動物 P雄：6.46 P雌：4.44 F ₁ 雄：4.21 F ₁ 雌：3.21 児動物 P雄：3.92 P雌：4.44 F ₁ 雄：2.66 F ₁ 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-オキソ-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-オキソ-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
XI (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
XIII (MX829)	5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2 <i>H</i> -インデン-2-オン
XIV (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
XV (MY795)	メチル(4-ヒドロキシフェニル)=カーバマート
XVI (MZ369)	メチル(4-スルフォキシ=フェニル)-カーバマート
XVII (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
XIX (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
XX (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
XXII (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-1H-インデン-1-イリデン)-N-[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]-3H-インデノ[2,1-e]-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-e][1,3,4]=オキサジアジン-4a(3H)-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-e][1,3,4]=オキサジアジン-1(2H)-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 _{max}	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 ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均血色素量
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 _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	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	75~100	2	7	0.014	0.010	0.014	0.010	0.03	0.02*
	2			14	0.006	0.006*	0.007	0.006*	0.01	0.01*
	1			19	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1			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	100	2	7	/	/	/	/	0.03	0.02*
	1			14	/	/	/	/	<0.02	<0.02
	1			15	/	/	/	/	0.03	0.03
	2			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	150	2	14	0.363	0.222	0.363	0.223	0.73	0.44
	2			21	0.332	0.136*	0.334	0.138*	0.67	0.28*
	1			28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1			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 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/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(μg/人/日)。