

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 (暫定基準) 設定に係る食品健
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)
2008年 2月 28日 より 2008年 3月 28日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 4月 1日 農薬専門調査会より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 4月 3日 第 232 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<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	津田修治	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友惠
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	
三枝順三	布柴達男	

*: 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)、土壤中運命、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

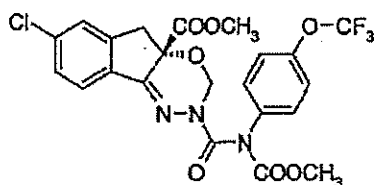
4. 分子式



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}C で標識したもの（[ind- ^{14}C]インドキサカルブ及び [ind- ^{14}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}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]インドキサカルブ及び [phe- ^{14}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}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}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 [ind-¹⁴C] インドキサカルブまたは [ind-¹⁴C] 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。

[ind-¹⁴C] 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	[ind- ¹⁴ C] インドキサカルブ				[ind- ¹⁴ C] インドキサカルブ MP			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
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 [ind-¹⁴C] 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、[ind-¹⁴C] 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_{max} 時の測定は実施されなかった。

[ind-¹⁴C] インドキサカルブまたは [ind-¹⁴C] 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、[ind-¹⁴C] インドキサカルブ投与群（雄：2.6% TAR、雌：8.8% TAR）及び [ind-¹⁴C] 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、[ind-¹⁴C] インドキサカルブ MP 投与群より [ind-¹⁴C] 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 _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
[ind- ¹⁴ 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)、心臓(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

[ind- ¹⁴ 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)	臓(0.10)、血漿(0.10) 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 [ind-¹⁴C] 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 [ind-¹⁴C] インドキサカルブ MP または [phe-¹⁴C] 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。[ind-¹⁴C] 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- ¹⁴ C] インドキサカルブ	雄	糞	1.4	Ⅱ(0.4)、Ⅲ ^③ (16.6)、未同定 ^① (18.2)
		尿	—	Ⅶ ^④ (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 ^② (8.6)
	雌	糞	1.8	Ⅱ(1.8)、Ⅲ ^③ (7.4)、未同定 ^① (13.3)
		尿	—	Ⅶ ^④ (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 ^② (8.9)
[ind- ¹⁴ C] インドキサカルブ MP	雄	糞	5.7	Ⅱ(0.8)、Ⅲ ^③ (12.2)、未同定 ^① (16.8)
		尿	—	Ⅶ ^④ (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 ^② (12.2)
	雌	糞	19.2	Ⅱ(2.2)、Ⅲ ^③ (5.1)、未同定 ^① (10.5)

	尿	-	VII ⁴⁾ (11.9)、VIII(1.7)、IX(3.1)、X-抱(1.3)、XI(2.7)、XI-抱(2.5)、XIII(1.4)、XIII-抱(3.3)、未同定 ²⁾ (8.5)
--	---	---	---

- : 検出されず。¹⁾ : クロマトグラフィー上、4~5領域の合計。²⁾ : クロマトグラフィー上、5領域の合計。
³⁾ : クロマトグラフィー上の2領域A3とA4の合計。[ind-¹⁴C]インドキサカルブの代謝物は5-HO-MP062、[ind-¹⁴C]インドキサカルブMPの代謝物は5-HO-JW062。⁴⁾ : 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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]インドキサカルブMPまたは[phe-¹⁴C]インドキサカルブMPを500 g ai/ha(通常最大の施用量)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-¹⁴C]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-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]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、