

農薬評価書

インドキサカルブ

2008年4月

食品安全委員会

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.....	4
○ 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 (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	根岸友恵
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	根岸友恵
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

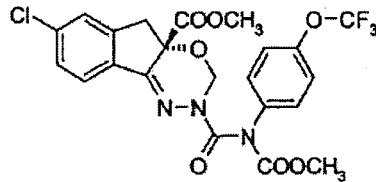
4. 分子式



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ン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[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]インドキサカルブまたは[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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。

[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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	[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]インドキサカルブ				[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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、[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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_{max} 時の測定は実施されなかった。

[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]インドキサカルブまたは[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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、[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]インドキサカルブ投与群（雄：2.6% TAR、雌：8.8% TAR）及び[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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、[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]インドキサカルブ MP 投与群より[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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 ($\mu\text{g/g}$)

被験物質	性別	T_{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
[$\text{ind-}^{14}\text{C}$]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

			臓(0.10)、血漿(0.10)
[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)	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 X III 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500g 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(625g 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、

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-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。なお、[phe-¹⁴C]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-¹⁴C] 及び [phe-¹⁴C] 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-¹⁴C] 及び [phe-¹⁴C] 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-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 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-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]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-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]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-¹⁴C]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 MP 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-¹⁴C]インドキサカルブ MP 及び[phe-¹⁴C]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（米国デラウェア州、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-¹⁴C]インドキサカルブまたは[phe-¹⁴C]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 XXVIII 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。XXVIII 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（XXIV、XXXIII、V、XXXIV 及び XXII）と、[phe-¹⁴C]インドキサカルブ処理土壌にのみ XXVII 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-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°C 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-¹⁴C] 及び [phe-¹⁴C] 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。抽出性放射能は、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-¹⁴C] 及び [phe-¹⁴C] 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、非抽出性放射能がそれぞれ 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-¹⁴C]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-¹⁴C]インドキサカルブ MP では XIV 及び X X V が認められ、XIV 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、 $25 \pm 1^\circ C$ の暗所下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/m²、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-¹⁴C]インドキサカルブではX XIX、X XX及びX XX I (15 日後でそれぞれ 32.3、15.4、及び 10.2%TAR)、[phe-¹⁴C]インドキサカルブではX XX 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-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 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。

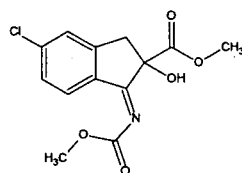
親化合物は、処理直後には 98.3~98.7%TAR であったが、処理 1 日後には 50.3~55.4%TAR、15 日後には 0.52~0.66%TAR に減少した。自然太陽光に換算した推定半減期は 3.16 日であった。

[ind-¹⁴C]インドキサカルブ MP 処理区では、主要分解物として X XIX 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 XX 及び X XX I が同定された。

[phe-¹⁴C]インドキサカルブ MP 処理区では、X XX 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 XIX、X XX 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-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。暗所対照における推定半減期は 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 を分析対象化合物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 ¹⁾	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。(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 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	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 (ヘキソナル 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		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 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁵ 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 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁵ 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 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁵ 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 ₅₀ (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 ₅₀ (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"> ・ 体重増加抑制 (2~8 日) * ・ 摂餌量低下 (1~2 日) ・ 前肢握力及び後肢開脚幅減少 	
100 mg/kg 体重	以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (1 匹、死因不明) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 (8~15 日) ・ 自発運動量低下 (一過性) ・ 蒼白
50 mg/kg 体重 (雌のみ)		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (2~8 日) ・ 摂餌量低下 (1~2 日) ・ 脱毛
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、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0、10、50、100及び200 ppm、雌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。

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、脾臓、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）であると考えられた。（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"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・MCV、MCHの増加 ・TP及びGlob低下 	/
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb及びHt減少 ・脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡3匹、切迫と殺2匹 ・MCV及びMCH増加 ・肝比重量¹⁾増加

¹⁾：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"> ・肝ヘモジデリン沈着 ・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）
50 ppm 以上	50 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・RBC、Hb 及び Ht の減少
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 0、30、60、125 及び 250 ppm、雌 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"> ・体重低下及び体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・骨髓過形成 	／
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少、網状赤血球数増加 ・MCV 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下及び体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・Ht 減少

		<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球数増加 ・TP 及び Glob 低下 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・骨髓過形成
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 及び Ht 減少 ・脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 及び Hb 減少 ・MCV 増加 ・脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進
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"> ・網状赤血球数増加 ・MCH 増加、MCHC 減少 ・ハインツ小体出現 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 (1 例) ・RBC、Hb、Ht 減少 ・網状赤血球数増加 ・Bil 増加 ・肝比重量増加
160 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少 ・MCV 増加 ・Bil 増加 ・肝クッパー細胞、腎尿細管へモジデリン沈着 ・骨髄、脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ハインツ小体出現 ・肝クッパー細胞、腎尿細管へモジデリン沈着 ・骨髄、脾髄外造血亢進
80ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾、骨髄マクロファージのへモジデリン沈着
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 0、10、100 及び 200 ppm、雌 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、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髓外造血亢進は、主として赤芽球系の増数であった。骨髓増生は骨髓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 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"> ・体重増加抑制 (1 例) ・摂餌量及び食餌効率低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与開始後 2 ヶ月まで) ・摂餌量及び食餌効率低下 ・肝絶対及び比重量増加
640 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球増加、ハイツ小体出現 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球増加、ハイツ小体出現
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Bil 増加 ・肝クッパー細胞、腎尿細管上皮細胞、脾、骨髓ヘモジデリン沈着 ・骨髓過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・Bil 増加 ・肝クッパー細胞、腎尿細管上皮細胞、脾、骨髓ヘモジデリン沈着 ・骨髓過形成
40 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

(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 投与群の雌で骨髓萎縮が認められた。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 カ月間発がん性試験（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"> ・生存率低下 ・歩行及び行動異常、蒼白 ・胸水（6 例） ・体重低下 ・脳の神経細胞変性及び壊死（2 例） ・心筋壊死、出血または炎症（13 例、うち 1 例は軽微） 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・うずくまり、過敏 ・脳の神経細胞変性及び壊死（2 例）
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛の汚れ（最高用量群は有意差なし）、斜頸、衰弱 ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行及び行動異常、斜頸 ・食餌効率低下 ・体重増加抑制及び体重低下 ・脳の神経細胞変性及び壊死（1 例）
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 ₁ 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、F₁ 雄：2.66 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（P 雌：1.54 mg/kg 体重/日、F₁ 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、F₁ 雄：1.07 mg/kg 体重/日、F₁ 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		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 (UDS) 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> (TA97a、TA98、 TA100、TA1535 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA / pKM101 株)	10~5,000 µg/7 ⁺ レト (+/-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
UDS 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 (骨髓細胞) (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ⅩⅦ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。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,5-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-オキソインデノ[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-オキソインデノ[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
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-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)。

<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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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

インドキサカルブ (案)

1. 品目名：インドキサカルブ (Indoxacarb)

2. 用途：殺虫剤

オキサダイアジン系の殺虫剤であり、昆虫の神経軸索に作用し、神経膜の Na⁺チャネル活性を阻害することにより作用する。

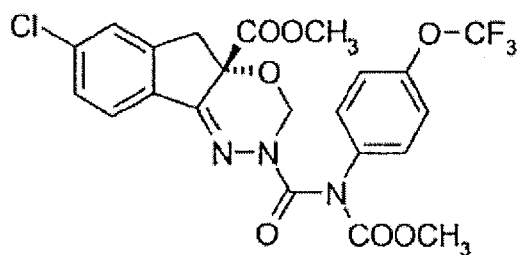
3. 化学名：

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 (IUPAC)

indeno[1,2-*e*][1,3,4]oxadiazine-4a(3*H*)-carboxylicacid, 7-chloro-2,5-dihydro-2-
[[[(methoxycarbonyl)[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]-, methyl
ester, (4a*S*)-(9CI) (CAS)

(注) 本化合物には2種類の光学異性体が存在するが、ISO一般名で「インドキサカルブ」という場合にはS体のみを示している。R体の一般名は申請されておらず、日本において開発された本化合物のラセミ体は、S体と区別するために「インドキサカルブ MP」とされた。また、今回新たに登録申請が行われた「インドキサカルブ」は、S体とR体の比率が約75：25の化合物である。なお、2種の光学異性体のうち、S体が殺虫活性を有するのに対し、R体は殺虫活性はない。

4. 構造式及び物性



分子式 C₂₂H₁₇O₇N₃F₃Cl

分子量 527.8

水溶解度 0.20mg/L (25°C)

分配係数 log₁₀Pow=4.65 (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 10.0%インドキサカルブ MP 水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	インドキサカルブ MP を含む農薬の総使用回数
キャベツ	コナガ アオムシ	1000~2000 倍	100~300 L/10a	収穫 7 日 前まで	2 回 以内	散布	2 回 以内
	ヨトウムシ ハスモンヨトウ タマナギンウワバ ハイマダラノメイガ	2000 倍					
はくさい	コナガ アオムシ	1000~2000 倍		収穫 21 日 前まで			
	ヨトウムシ	2000 倍					
だいこん	コナガ アオムシ	1000~2000 倍		収穫 14 日 前まで			
	ヨトウムシ	2000 倍					
ブロッコリー	コナガ アオムシ	1000~2000 倍		収穫 7 日 前まで			
ねぎ	シロイチモジヨトウ	1000 倍					
いちご	ハスモンヨトウ	2000 倍		収穫前日 まで			
なす	ハスモンヨトウ						
トマト	オオタバコガ						
ピーマン	オオタバコガ						
レタス	ヨトウムシ ハスモンヨトウ オオタバコガ	8~16 倍	800 mL/10a	収穫 7 日 前まで			
だいず	ハスモンヨトウ						
えだまめ		2000 倍	100~300 L/10a	収穫 7 日 前まで	無人ヘリコ プターによ る散布		
てんさい	ヨトウムシ	2000~4000 倍					
かんしょ	ハスモンヨトウ ナカジロシタバ	2000 倍	100~300 L/10a	3 回 以内	散布		
しょうが	ハスモンヨトウ アワノメイガ						

(2) 5.0%インドキサカルブ水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	インドキサカルブを含む農薬の総使用回数					
キャベツ	コナガ アオムシ	2000 倍	150~300 L/10a	収穫 7 日 前まで	2 回 以内	散布	2 回以内					
	ヨトウムシ ハスモンヨトウ タマナギンウワバ ハイマダラノメイガ											
はくさい	コナガ アオムシ											
	ヨトウムシ											
だいこん	コナガ アオムシ			収穫 21 日前まで								
	ヨトウムシ											
ブロッコリー	コナガ アオムシ			収穫 14 日前まで								
ねぎ	シロイチモジヨトウ			1000 倍				100~300 L/10a	収穫前日 まで	2 回 以内	散布	2 回以内
いちご	ハスモンヨトウ											
なす	ハスモンヨトウ											
トマト	オオタバコガ											
ピーマン	オオタバコガ											
レタス	ハスモンヨトウ オオタバコガ											
だいず	ハスモンヨトウ											
えだまめ	ハスモンヨトウ											
かんしょ	ハスモンヨトウ ナカジロシタバ											
さといも	ハスモンヨトウ											

6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- 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 (以下、S体という。)
- メチル=(R)-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 (以下、R体という。)

② 分析法の概要

試料をメタノール・水を用いて抽出し、塩化ナトリウム水溶液を加え、ヘキサン・酢酸エチル混液(1:1)を用いて分配抽出を行う。得られた試料をフロリジルカラム及びシリカゲルカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) により定量する。

HPLC 分析にはキラル分析用カラムを用い、各親化合物 (インドキサカルブ MP 又はインドキサカルブ) を、S 体と R 体とに分離して定量し、その合計を各親化合物の残留値とした。

定量限界 : 0.005~0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

① だいこん

だいこん (根部) を用いた作物残留試験 (2 例) において、10%フロアブルの 1000 倍希釈液を 2 回散布 (200L, 130~150L/10a) したところ、散布後 21 日の最大残留量^{注1)} は<0.01、<0.01 ppm であった。

だいこん (葉部) を用いた作物残留試験 (2 例) において、10%フロアブルの 1000 倍希釈液を 2 回散布 (200L, 130~150L/10a) したところ、散布後 21 日の最大残留量は 1.85、1.03 ppm であった。

② キャベツ

キャベツ (葉球) を用いた作物残留試験 (2 例) において、10%フロアブルの 1000 倍希釈液を 2 回散布 (200L, 300L/10a) したところ、散布後 7~21 日の最大残留量は 0.40、0.45 ppm であった。

③ かんしょ

かんしょ (塊茎) を用いた作物残留試験 (2 例) において、10%フロアブルの 2000 倍希釈液を 2 回散布 (200L, 150L/10a) したところ、散布後 7~14 日の最大残留量は<0.01、<0.01 ppm であった。

④ てんさい

てんさい (根部) を用いた作物残留試験 (2 例) において、10%フロアブルの 1000 倍希釈液を計 2 回散布 (200L/10a) したところ、散布後 7~14 日の最大残留量は<0.01、<0.01 ppm であった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

⑤ いちご

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は0.31、0.23 ppmであった。

⑥トマト

トマト（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液を計2回散布（300L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は0.10、0.17 ppmであった。

⑦なす

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液を2回散布（250L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は0.05、0.17 ppmであった。

⑧ねぎ

ねぎ（葉ねぎ）（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの1000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後14～30日の最大残留量は0.40、0.72 ppmであった。

ねぎ（根深ねぎ）（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの1000倍希釈液を2回散布（150L/10a）したところ、散布後14～30日の最大残留量は0.62、0.09 ppmであった。

⑨ピーマン

ピーマン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液を2回散布（180L, 202～224L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は0.33、0.35 ppmであった。

⑩ブロッコリー

ブロッコリー（花蕾）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの1000倍希釈液を2回散布（174～200L, 200L/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は0.02、0.05 ppmであった。

⑪レタス

レタス（茎葉）を用いた作物残留試験（1例）において、10%フロアブルの1000倍希釈液を2回散布（200L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.67 ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

レタス（茎葉）を用いた作物残留試験（1例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液（200L/10a）を2回散布したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.25

ppm であった。

レタス（茎葉）を用いた作物残留試験（1例）において、10%フロアブルの1000倍希釈液（200L/10a）を2回散布したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.20 ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

レタス（茎葉）を用いた作物残留試験（1例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液（200L/10a）を2回散布したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.05 ppmであった。

⑫はくさい

はくさい（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの1000倍希釈液を2回散布（150L, 200L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.20、0.57 ppmであった。

はくさい（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの1000倍希釈液を2回散布（200L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.10、0.08 ppmであった。

⑬えだまめ

えだまめ（さや）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液を計2回散布（150L, 200L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.38、0.30 ppmであった。

⑭だいず

だいず（乾燥子実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液を計2回散布（150L, 200L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は、0.01、0.03 ppmであった。

だいず（乾燥子実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの8倍希釈液を計2回無人ヘリコプター散布（0.8L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は、0.02、0.06 ppmであった。

だいず（乾燥子実）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの8倍希釈液を計2回無人ヘリコプター散布（0.8L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は、<0.02、0.03 ppmであった。

⑮しょうが

しょうが（根茎）を用いた作物残留試験（2例）において、10%フロアブルの2000倍希釈液を3回散布（200L/10a）したところ、処理後7～21日の最大残留量は

<0.01、<0.01 ppm であった。

⑩ さといも

さといも（塊茎）を用いた作物残留試験（2例）において、5%水和剤の2000倍希釈液を2回散布（200L/10a）したところ、処理後7～21日の最大残留量は<0.01、<0.01 ppm であった。

これらの試験結果の概要については、別紙1-1、海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1-2を参照。

注1）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注2）適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年11月8日付け厚生労働省発食安第1108003号及び同法第24条第2項の規定に基づき、平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718034号により食品安全委員会あて意見を求めたインドキサカルブに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.04 mg/kg 体重/day
（動物種） ラット
（投与方法） 混餌
（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験
（期間） 2年間
安全係数：200
ADI：0.0052 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

2005年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は大豆、キャベツ等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてばれいしょ、おうとう等に、EUにおいて仁果果実類、うり科野菜等に、オーストラリアにおいて豆類、仁果果実等に、ニュージーランドにおいてレタス、ぶどう等に基準値が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

インドキサカルブ（S体とR体の和とする。）

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてインドキサカルブ（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のインドキサカルブが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（推定1日摂取量(EDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	38.1
幼小児 (1~6歳)	70.9
妊婦	30.9
高齢者 (65歳以上)	40.7

注) 作物残留試験成績がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算（基準値案×摂取量）を行った。

なお、高齢者については畜産物、妊婦については家きんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

インドキサカルブ 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【インドキサカルブ】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいこん (根部)	2	10%フロアブル	1000倍散布 200L, 130~150L/10a	2回	21日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
だいこん (葉部)	2	10%フロアブル	1000倍散布 200L, 130~150L/10a	2回	21日	圃場A:1.85 圃場B:1.03
キャベツ (葉球)	2	10%フロアブル	1000倍散布 200L, 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.40 圃場B:0.45
かんしょ (塊茎)	2	10%フロアブル	2000倍散布 200L, 150L/10a	2回	7, 14日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
てんさい (根部)	2	10%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14日	圃場A:<0.01(2回、7日)(#) 圃場B:<0.01(2回、7日)(#)
いちご (果実)	2	10%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.31 圃場B:0.23
トマト (果実)	2	10%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.10 圃場B:0.17
なす (果実)	2	10%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.05 圃場B:0.17
ねぎ(葉ねぎ) (茎葉)	2	10%フロアブル	1000倍散布 150L/10a	2回	14, 21, 28日 14, 21, 30日	圃場A:0.40 圃場B:0.72
ねぎ(根深ねぎ) (茎葉)	2	10%フロアブル	1000倍散布 150L/10a	2回	14, 21, 30日	圃場A:0.62 圃場B:0.09
ピーマン (果実)	2	10%フロアブル	2000倍散布 180L, 202~224L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.33 圃場B:0.35(2回、3日)
ブロッコリー (花蕾)	2	10%フロアブル	1000倍散布 174~200L, 200L/10a	2回	14, 21日	圃場A:0.02 圃場B:0.05
レタス (茎葉)	1	10%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.67(2回、7日)(#)
レタス (茎葉)	1	10%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.25
レタス (茎葉)	1	10%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.20(2回、7日)(#)
レタス (茎葉)	1	10%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.05
はくさい (茎葉)	2	10%フロアブル	1000倍散布 150L, 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.20 圃場B:0.57
はくさい (茎葉)	2	10%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.10 圃場B:0.08
えだまめ (さや)	2	10%フロアブル	2000倍散布 150L, 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.38(2回、14日) 圃場B:0.30
だいず (乾燥子実)	2	10%フロアブル	2000倍散布 150L, 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.01 圃場B:0.03
だいず (乾燥子実)	2	10%フロアブル	8倍無人ヘリコプター散布 0.8L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:0.02 圃場B:0.06
だいず (乾燥子実)	2	10%フロアブル	8倍無人ヘリコプター散布 0.8L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.02 圃場B:0.03
しょうが (根茎)	2	10%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
さといも (塊茎)	2	5%水和剤	2000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

インドキサカルブ 海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【インドキサカルブ】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小豆 (乾燥子実)	2	150g/L フロアブル	0.060 kg ai/ha 散布	1回	28日	圃場A:<0.01
					25日	圃場B:0.02
ひよこ豆 (乾燥子実)	4	150g/L フロアブル	0.045 kg ai/ha 散布	1回	28日	圃場A:0.02 圃場B:0.13 圃場C:0.02
					29日	圃場D:<0.01
リョクトウ (乾燥子実)	4	150g/L フロアブル	0.060 kg ai/ha 散布	1回	28日	圃場A:0.02 圃場B:<0.01 圃場C:<0.01
ばれいしょ (塊茎)	17	30% 顆粒水和剤	0.15 kg ai/ha 散布	4回	7日	圃場A:0.005 圃場B:0.006 圃場C:<0.003 圃場D:<0.003 圃場E:0.005 圃場F:<0.003 圃場G:<0.007 圃場H:<0.003 圃場I:0.003 圃場J:0.011 圃場K:<0.003 圃場L:0.003 圃場M:<0.003 圃場N:0.003 圃場O:<0.003 圃場P:<0.003 圃場Q:<0.003
						圃場A:2.3 圃場B:2.5 圃場C:0.61 圃場D:2.7 圃場E:1.8 圃場F:3.8 圃場G:4.0 圃場H:3.2 圃場I:4.3
						圃場A:0.025 圃場B:0.075 圃場C:0.048 圃場D:0.19 圃場E:0.054 圃場F:0.070 圃場G:0.41 圃場H:0.185 圃場I:0.93
						圃場A:1.2 圃場B:3.4 圃場C:4.7 圃場D:4.1 圃場E:0.68
						圃場A:0.13 圃場B:2.1 圃場C:0.72 圃場D:0.92 圃場E:0.26

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【インドキサカルブ】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
リーフレタス (茎葉)	9	30% 顆粒水和剤	0.12 kg ai/ha 散布	4回	3日	圃場A:8.4
						圃場B:7.4
						圃場C:6.1
						圃場D:4.1
						圃場E:7.2
						圃場F:6.6
						圃場G:8.2
						圃場H:3.6
						圃場I:2.8
リーフレタス (茎葉)	4	30% 顆粒水和剤	0.0665 lb/acre 散布	4回	3日	圃場A:5.9
						圃場B:13
						圃場C:3.4
						圃場D:3.3
キャベツ (外葉あり)	6	30% 顆粒水和剤 (ラセミ)	0.075 kg ai/ha 散布 (270 L/ha)	4回	3日	圃場A:3.8
						圃場B:2.3
						圃場C:1.9
					圃場D:1.3	
					圃場E:1.5	
					4日	圃場F:4.0
キャベツ (外葉なし)	6	30% 顆粒水和剤 (ラセミ)	0.075 kg ai/ha 散布 (270 L/ha)	4回	3日	圃場A:0.15
						圃場B:0.059
						圃場C:0.043
						圃場D:0.16
					圃場E:0.076	
4日	圃場F:0.10					
キャベツ (外葉あり)	4	30% 顆粒水和剤 (3S+1R)	0.075 kg ai/ha 散布 (440, 310, 355, 420 L/ha)	4回	3日	圃場A:0.34
						圃場B:0.21
						圃場C:2.7
						圃場D:0.38
キャベツ (外葉なし)	4	30% 顆粒水和剤 (3S+1R)	0.075 kg ai/ha 散布 (440, 310, 355, 420 L/ha)	4回	3日	圃場A:0.034
						圃場B:0.02
						圃場C:0.054
						圃場D:0.025
キャベツ (外葉あり)	2	30% 顆粒水和剤 (ラセミ)	0.075 kg ai/ha 散布 (355, 420 L/ha)	4回	3日	圃場A:6.4
						圃場B:0.50
キャベツ (外葉なし)	2	30% 顆粒水和剤 (ラセミ)	0.075 kg ai/ha 散布 (355, 420 L/ha)	4回	3日	圃場A:0.32
						圃場B:0.034
からしな (茎葉)	5	30% 顆粒水和剤	0.067 lb/acre 散布	4回	3日	圃場A:4.8
						圃場B:3.5
						圃場C:1.2
						圃場D:10
						圃場E:9.5
サマースカッシュ (果実)	11	30% 顆粒水和剤	0.423-0.466 lb ai/acre 散布	4回	2日	圃場A:0.12
						圃場B:0.11
						圃場C:0.040
					圃場D:0.035	
					圃場E:<0.01	
					圃場F:0.014	
	圃場G:0.034					
圃場H:0.013						
圃場I:0.028						
3日	圃場J:0.022					
4日	圃場K:<0.01					
	1	30% 顆粒水和剤	0.541 lb ai/acre 散布	5回	3日	圃場A:<0.01

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【インドキサカルブ】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
カンタローブ (果実)	11	30% 顆粒水和剤 (3S+1R)	0.4365-0.475 lb ai/acre 散布	4回	1, 3, 5, 12日	圃場A: 0.135 (4回、5日)	
						圃場B: 0.064	
						圃場C: 0.247	
						圃場D: 0.170	
					圃場E: 0.393		
					圃場F: 0.088		
					圃場G: 0.031		
					圃場H: 0.064		
					圃場I: 0.036		
				3日	圃場J: 0.024		
				4日	圃場K: 0.052		
きゅうり (果実)	10	30% 顆粒水和剤 (3S+1R)	0.414-0.463 lb ai/acre 散布	4回	1, 3, 6, 12日	圃場A: 0.031 (4回、1日)	
						圃場B: 0.027 (4回、1日)	
						圃場C: 0.018	
						圃場D: 0.028	
						圃場E: 0.025	
						圃場F: <0.01	
						圃場G: 0.069	
						圃場H: 0.031	
						圃場I: 0.013	
						3日	圃場J: 0.019
りんご (果実)	4	30% 顆粒水和剤 (3S+1R)	0.144-0.245 kg ai/ha 散布	6回	14日	圃場A: 0.50	
				8回		圃場B: 0.85	
				10回		圃場C: 0.56	
						圃場D: 0.45	
西洋なし (果実)	3	30% 顆粒水和剤 (3S+1R)	0.15-0.20 kg ai/ha 散布	6回	14日	圃場A: 0.27	
							圃場B: 0.18
							圃場C: 0.30
おとうとう (果実)	16	30% 顆粒水和剤 (3S+1R)	0.437-0.467 lb ai/acre 散布	4回	5日	圃場A: 0.45	
						圃場B: 0.28	
						圃場C: 0.64	
						圃場D: 0.15	
						圃場E: 0.22	
						圃場F: 0.13	
						圃場G: 0.07	
						圃場H: 0.07	
						圃場I: 0.19	
						圃場J: 0.15	
						圃場K: 0.16	
						圃場L: 0.32	
						圃場M: 0.51	
	12日	圃場N: 0.15					
	13日	圃場O: 0.26					
	14日	圃場P: 0.32					
ブルーベリー (果実)	13	30% 顆粒水和剤 (3S+1R)	0.431-0.459 lb ai/acre 散布	4回	6日	圃場A: 1.04	
						圃場B: 0.38	
						圃場C: 0.84	
						圃場D: 0.28	
						圃場E: 0.52	
						圃場F: 0.59	
						圃場G: 0.63	
						圃場H: 0.55	
						圃場I: 0.38	
						圃場J: 0.81	
	圃場K: 0.81						
	8日	圃場L: 0.30					
		圃場M: 0.58					

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準 値 ppm	
とうもろこし	0.02	0.02		0.02	0.02	アメリカ
大豆	5	0.5	申	5	0.8	アメリカ
小豆類	0.2	0.2			0.2	オーストラリア
えんどう	0.2				0.2	オーストラリア
そら豆	0.2				0.2	オーストラリア
らつかせい	0.02	0.01		0.02	0.01	アメリカ
その他の豆類	0.2	0.2		0.2	0.2	オーストラリア
ばれいしよ	0.2	0.1		0.2	0.01	アメリカ
さといも類	0.05	0.1			0.01	アメリカ
かんしよ	0.05	0.1	申		0.01	アメリカ
やまいも	0.01	0.1			0.01	アメリカ
こんにやくいも		0.1				
その他のいも類	0.01	0.1			0.01	アメリカ
てんさい	0.05	0.1	申			
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.05	0.1	申			
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	5	5	申		5	オーストラリア
かぶ類の根		0.1				
かぶ類の葉		0.5			12	アメリカ
西洋わさび		0.1				
クレソン	14				14	アメリカ
はくさい	1	1	申		12	アメリカ
キャベツ	12	1	申		12	アメリカ
芽キャベツ	12	3		3	12	アメリカ
ケール	12	2			12	アメリカ
こまつな		0.5			12	アメリカ
きょうな		0.5			12	アメリカ
カリフラワー	0.2	3		0.2	12	アメリカ
ブロッコリー	0.2	0.2	申	0.2	12	アメリカ
その他のあぶらな科野菜	12	0.1			12	アメリカ
ごぼう		0.1				
サルシフィー		0.1				
チコリ	14				14	アメリカ
エンダイブ	14				14	アメリカ
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	14	1	申	15	14	アメリカ
その他のきく科野菜	14				14	アメリカ
ねぎ	2	2	申			
にんじん		0.1				
パースニップ		0.1				
パセリ	14				14	アメリカ
セロリ	14				14	アメリカ
その他のせり科野菜	14				14	アメリカ

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現 行 ppm	登録 有 無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
トマト	0.5	0.5	申	0.5	0.50	アメリカ	0.10, 0.17
ピーマン	1	1	申	0.3	0.50	アメリカ	0.33, 0.35
なす	0.5	0.5	申	0.5	0.50	アメリカ	0.05, 0.17
その他のなす科野菜	0.3	0.5		0.3	5	オーストラリア	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.5		0.2	0.60	アメリカ	【<0.01-0.069(n=10)(米 国きゅうり)】
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.6				0.60	アメリカ	【<0.01-0.12(n=12)(米 国サマスカッシュ)】
しろうり	0.6				0.60	アメリカ	【米国きゅうり、サマスカッ シュ、カンタローブを参照】
すいか	0.6				0.60	アメリカ	【米国きゅうり、サマスカッ シュ、カンタローブを参照】
メロン類果実	0.1			0.1	0.60	アメリカ	【0.024-0.393(n=11)(米 国カンタローブ)】
まくわうり	0.1			0.1	0.60	アメリカ	
その他のうり科野菜	0.6				0.60	アメリカ	【米国きゅうり、サマスカッ シュ、カンタローブを参照】
たけのこ	0.05	0.1	申		0.01	アメリカ	<0.01, <0.01
しょうが		0.1					
未成熟えんどう		1	申				
未成熟いんげん		1					
えだまめ	1					0.38, 0.30	
その他の野菜		1			14	アメリカ	
りんご	0.5	1		0.5	2	オーストラリア	【0.45-0.85(n=4)(豪りん ご)】
日本なし	0.2	1		0.2	2	オーストラリア	
西洋なし	0.2	0.9		0.2	2	オーストラリア	【0.18-0.30(n=3)(豪西 洋なし)】
マルメロ	2	1			2	オーストラリア	【豪州りんご、西洋なしを 参照】
びわ	2	1			2	オーストラリア	【豪州りんご、西洋なしを 参照】
もも	0.9	2		0.3	0.90	アメリカ	【米国おうとうを参照】
ネクタリン		2					
あんず(アプリコットを含む)		2					
すもも(プルーンを含む)		2					
うめ		2					
おうとう(チェリーを含む)	0.9	2			0.90	アメリカ	【0.07-0.64(n=16)(米 国おうとう)】
いちご	1	1	申				0.31(\$), 0.23
クランベリー	0.9	0.5			0.90	アメリカ	【0.28-1.04(n=13)(米 国ブルーベリー)】
ぶどう	2	1		2	2	アメリカ	
キウイ		0.1					
綿実	1	2		1	2	アメリカ	
その他のスパイス							
その他のハーブ	12	1			12	アメリカ	【1.2-10(n=5)(米 国からしな)】

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	1	0.05		1	1 オーストラリア	
豚の筋肉	1	0.05		1	1 オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類の筋肉	1	0.05		1	1 オーストラリア	
牛の脂肪	1	1		1	1.5 アメリカ	
豚の脂肪	1	1		1	1.5 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類の脂肪	1	1		1	1.5 アメリカ	
牛の肝臓	0.5	0.02		0.5	0.03 アメリカ	
豚の肝臓	0.5	0.02		0.5	0.03 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類の肝臓	0.5	0.02		0.5	0.03 アメリカ	
牛の腎臓	0.5	0.02		0.5	0.2 オーストラリア	
豚の腎臓	0.5	0.02		0.5	0.2 オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類の腎臓	0.5	0.02		0.5	0.2 オーストラリア	
牛の食用部分	0.5	0.02		0.5	0.03 アメリカ	
豚の食用部分	0.5	0.02		0.5	0.03 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類の食用部分	0.5	0.02		0.5	0.03 アメリカ	
乳	0.1	0.1		0.1	0.15 アメリカ	
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01		0.01		
鶏の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01		0.01		
鶏の卵	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの卵	0.01	0.01		0.01		
干しぶどう	5			5		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

インドキサカルブ推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
とうもろこし	0.02	0.01	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
大豆	5	0.027	280.5	1.5	168.5	0.9	227.5	1.2	294.0	1.6
小豆類	0.2	0.014	0.3	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0
えんどう	0.2	● 0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
そら豆	0.2	● 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
らつかせい	0.02	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.2	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
はれいしょ	0.2	0.01	7.3	0.4	4.3	0.2	8.0	0.4	5.4	0.3
さといも類 (やつがしらを含む)	0.05	0.01	0.6	0.1	0.3	0.1	0.4	0.1	0.9	0.2
かんしょ	0.05	0.01	0.8	0.2	0.9	0.2	0.7	0.1	0.8	0.2
やまいも (長いも)	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のいも類	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.05	0.01	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む) の根	0.05	0.01	2.3	0.5	0.9	0.2	1.4	0.3	2.9	0.6
だいこん類 (ラディッシュを含む) の葉	5	1.44	11.0	3.2	2.5	0.7	4.5	1.3	17.0	4.9
クレソン	14	● 14	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
はくさい	1	0.24	29.4	7.1	10.3	2.5	21.9	5.3	31.7	7.6
キャベツ	12	0.09	273.6	2.1	117.6	0.9	274.8	2.1	238.8	1.8
芽キャベツ	12	● 12	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
ケール	12	● 12	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
カリフラワー	0.2	0.02	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
ブロッコリー	0.2	0.035	0.9	0.2	0.6	0.1	0.9	0.2	0.8	0.1
その他のあぶらな科野菜	12	5.8	25.2	12.2	3.6	1.7	2.4	1.2	37.2	18.0
チコリ	14	● 14	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
エンダイブ	14	● 14	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む)	14	3.24	85.4	19.8	35.0	8.1	89.6	20.7	58.8	13.6
その他のきく科野菜	14	● 14	5.6	5.6	1.4	1.4	7.0	7.0	9.8	9.8
ねぎ (リーキを含む)	2	0.46	22.6	5.2	9.0	2.1	16.4	3.8	27.0	6.2
パセリ	14	● 14	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
セロリ	14	● 14	5.6	5.6	1.4	1.4	4.2	4.2	5.6	5.6
その他のせり科野菜	14	● 14	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	4.2	4.2
トマト	0.5	0.135	12.2	3.3	8.5	2.3	12.3	3.3	9.5	2.6
ピーマン	1	0.34	4.4	1.5	2.0	0.7	1.9	0.6	3.7	1.3
なす	0.5	0.11	2.0	0.4	0.5	0.1	1.7	0.4	2.9	0.6
その他のなす科野菜	0.3	0.038	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
きゅうり (ガーキンを含む)	0.2	0.02	3.3	0.3	1.6	0.2	2.0	0.2	3.3	0.3
かぼちや (スカッシュを含む)	0.6	0.037	5.6	0.3	3.5	0.2	4.1	0.3	6.9	0.4
しろうり	0.6	● 0.6	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.5
すいか	0.6	● 0.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類果実	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.0	0.0	0.0
まくわうり	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.6	● 0.6	0.3	0.3	0.1	0.1	1.4	1.4	0.4	0.4
しょうが	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
えだまめ	1	0.34	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
りんご	0.5	0.21	17.7	7.4	18.1	7.6	15.0	6.3	17.8	7.5
日本なし	0.2	0.051	1.0	0.3	0.9	0.2	1.1	0.3	1.0	0.3
西洋なし	0.2	0.051	0.02	0.0	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.0
マルメロ	2	● 2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
びわ	2	● 2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ネクタリン	0.9	● 0.9	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
アンズ (アプリコットを含む)	0.9	● 0.9	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
すもも (プルーンを含む)	0.9	● 0.9	0.2	0.2	0.1	0.1	1.3	1.3	0.2	0.2
おうとう (チェリーを含む)	0.9	0.25	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
いちご	1	0.27	0.3	0.1	0.4	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0
クランベリー	0.9	● 0.9	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ぶどう	2	0.3	11.6	1.7	8.8	1.3	3.2	0.5	7.6	1.1
綿実	1	0.36	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他のハーブ	12	5.8	1.2	0.6	1.2	0.6	1.2	0.6	1.2	0.6
陸棲哺乳類の肉類	1	筋肉0.01 /脂肪0.44	56.2	5.4	32.4	3.1	59.7	5.7	56.2	5.4
陸棲哺乳類の内臓	0.5	0.016	0.7	0.0	0.3	0.0	0.4	0.0	0.7	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.1	0.048	14.3	6.8	19.7	9.5	18.3	8.8	14.3	6.8
家禽の肉類	0.01	0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
家禽の卵類	0.01	0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.4	0.0	0.4	0.0
計			893.7	105.6	465.6	58.3	794.8	89.2	872.0	114.6
ADI比 (%)			322.5	38.1	566.8	70.9	274.9	30.9	309.4	40.7

● : 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値 (案) の数値を用いた。

注: 「牛の筋肉」等畜産物については、TMDI計算では「牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉及び脂肪」等の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、JMPRの評価に用いられたSTMR (管理試験の中央値; Supervised trial median residue) を用い、筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

高齢者については畜産物、妊婦については家さんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成13年 4月26日 「インドキサカルブMP」初回農薬登録
- 平成17年 7月11日 農林水産省より厚生労働省へ「インドキサカルブ」の農薬登録申請に係る連絡（キャベツ、はくさい等）
- 平成17年11月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成17年11月10日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成17年11月29日 残留基準値の告示
- 平成18年 6月26日 第1回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成18年 7月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
- 平成18年 7月20日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成19年 3月28日 第9回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成20年 1月18日 第18回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成20年 2月15日 第35回農薬専門調査会幹事会
- 平成20年 2月28日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成20年 4月 3日 食品安全委員会（報告）
- 平成20年 4月 3日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成21年 2月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成21年 7月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

インドキサカルブ

食品名	残留基準値
	DDM
とうもろこし	0.02
大豆	5
小豆類	0.2
えんどう	0.2
そら豆	0.2
らつかせい	0.02
その他の豆類(注1)	0.2
ばれいしよ	0.2
さといも類	0.05
かんしよ	0.05
やまいも	0.01
その他のいも類(注2)	0.01
てんさい	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	5
クレソン	14
はくさい	1
キャベツ	12
芽キャベツ	12
ケール	12
カリフラワー	0.2
ブロッコリー	0.2
その他のあぶらな科野菜(注3)	12
チコリ	14
エンダイブ	14
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	14
その他のきく科野菜(注4)	14
ねぎ	2
パセリ	14
セロリ	14
その他のせり科野菜(注5)	14
トマト	0.5
ピーマン	1
なす	0.5
その他のなす科野菜(注6)	0.3
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.6
しろうり	0.6
すいか	0.6
メロン類果実	0.1
まくわり	0.1
その他のうり科野菜(注7)	0.6
しょうが	0.05
えだまめ	1
りんご	0.5
日本なし	0.2
西洋なし	0.2
マルメロ	2
びわ	2
ネクタリン	0.9
あんず(アプリコットを含む)	0.9
すもも(プルーンを含む)	0.9
おうとう(チェリーを含む)	0.9
いちご	1
クランベリー	0.9
ぶどう	2
綿実	1
その他のハーブ(注8)	12

※今回基準値を設定するインドキサカルブとは、S体とR体の和をいうこと。

(注1)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らつかせい及びスパイス以外のものをいう。

(注2)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしよ、さといも類、かんしよ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。

(注3)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワーブ、ロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

(注4)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

(注5)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

(注6)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

(注7)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわり以外のものをいう。

(注8)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

インドキサカルブ(つづき)

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	1
豚の筋肉	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物(注9)の筋肉	1
牛の脂肪	1
豚の脂肪	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	1
牛の肝臓	0.5
豚の肝臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.5
豚の腎臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5
牛の食用部分(注10)	0.5
豚の食用部分	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5
乳	0.1
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん(注11)の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01
干しぶどう	5

(注9)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(注10)「食用部分」とは、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外のものをいう。

(注11)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

農薬評価書

シメコナゾール

(第2版)

2009年3月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
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) ラット	8
(2) ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	10
(3) マウス	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) 水稻	12
(2) りんご	13
(3) だいず	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 湛水土壌中運命試験①	14
(3) 湛水土壌中運命試験②	15
(4) 土壌溶脱試験	15
(5) 土壌吸着試験	16
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験①	16
(2) 加水分解試験②	16
(3) 水中光分解試験	16
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17

(2) 魚介類における最大推定残留値	17
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	20
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	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 発生毒性試験(ラット)	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	27
13. 遺伝毒性試験	27
14. その他の試験	30
(1) 肝腫瘍発現機序検討試験	30
(2) 分娩異常発現機序検討試験	31
(3) 腎盂拡張発現機序検討試験	31
III. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	37
・別紙2: 検査値等略称	38
・別紙3: 作物残留試験成績	40
・別紙4: 推定摂取量	45
・参照	46

<審議の経緯>

―第1版関係―

- 2001年 10月 12日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2007年 2月 5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0205002号）
- 2007年 2月 6日 関係書類の接受（参照3）
- 2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会（要請事項説明）（参照4）
- 2007年 5月 28日 第4回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照5）
- 2007年 6月 1日 農林水産省より厚生労働省へ残留基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 6月 5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追加要請（厚生労働省発食安第0605002号）、関係書類の接受（参照6、7）
- 2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会（要請事項説明）（参照8）
- 2007年 6月 20日 第20回農薬専門調査会幹事会（参照9）
- 2007年 6月 28日 第196回食品安全委員会（報告）
- 2007年 6月 28日より7月27日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 8月 21日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 23日 第203回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照10）
- 2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照11）

―第2版関係―

- 2008年 9月 3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（適用拡大：かぼちゃ及びうめ）
- 2008年 10月 7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1007003号）、関係書類の接受（参照12、13）
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（要請事項説明）（参照14）
- 2008年 12月 9日 第46回農薬専門調査会幹事会（参照15）
- 2009年 3月 10日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 3月 12日 第277回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

* : 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>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
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	

(2008年3月31日まで)

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

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎***

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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* :2009年1月19日まで

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「シメコナゾール」(CAS No.149508-90-7)について、農薬抄録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(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稲、りんご及びだいず)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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。

各種毒性試験結果から、シメコナゾール投与による影響は主に肝臓に認められた。遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラット及びマウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加がみられたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.85 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.0085 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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シメコナゾール

英名：simeconazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-
3-(トリメチルシリル)プロパン-2-オール

英名：(RS)-2-(4-fluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-
3-(trimethylsilyl)propan-2-ol

CAS (No.149508-90-7)

和名：α-(4-フルオロフェニル)-α-[(トリメチルシリル)メチル]-1H-1,2,4-
トリアゾール-1-エタノール

英名：α-(4-fluorophenyl)-α-[(trimethylsilyl)methyl]-1H-1,2,4-
triazole-1-ethanol

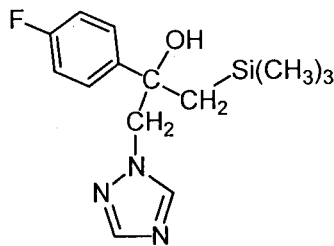
4. 分子式

C₁₄H₂₀FN₃OSi

5. 分子量

293.41

6. 構造式



原体中組成 R : S = 1 : 1

7. 開発の経緯

シメコナゾールは、三共アグロ株式会社により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は、菌類の細胞膜成分であるエルゴステロール生合成の阻害であり、ラノステロールの C14 位脱メチル化を阻害する。我が国ではおうとう、りんご、だいず等に農薬登録されている。諸外国では韓国においてきゅうり、ぶどう等に農薬登録されている。今回、三共アグロ株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請(かぼちゃ及びうめ)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2006年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
（参照2）

各種運命試験（II.1~4）は、シメコナゾールのトリアゾール環の3、5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[tri-¹⁴C]シメコナゾール）、フェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]シメコナゾール）及び代謝物BまたはDのトリアゾール環の3、5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[tri-¹⁴C]代謝物BまたはD）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シメコナゾールに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]より得られた胆汁及び尿中排泄率ならびに体内残留放射能から算出した吸収率は、雄で84%、雌で74%であった。（参照2）

b. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各6匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを5 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または70 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液中放射能濃度推移は表1に示されている。

両投与群とも血液中放射能濃度は速やかな消失を示し、最高濃度は投与後8時間までに測定された。（参照2）

表1 血液中放射濃度推移

投与量(mg/kg 体重)	5		70	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	8	1	4	2
C _{max} (µg/g)	1.14	0.58	10.4	8.08
T _{1/2} (時間)	48	26	86	16

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。雄では投

与 6 及び 48 時間後に、雌では投与 2 及び 24 時間後に、組織及び臓器中放射能濃度が測定された。投与 168 時間後の測定は、[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験 [1. (1)④a.] に用いたラットで実施された。また、Fischer ラット (雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

低用量群では、投与 6 時間後の雄において肝臓の放射能濃度が最も高く (12.6 µg/g)、次いで副腎、腎臓であった。雌では投与 2 時間後の肝臓で最も高く (11.4 µg/g)、次いで腹腔内脂肪、皮下脂肪、副腎、腎臓であった。高用量群では、放射能は脂肪に比較的多く分布し、時間の経過とともに速やかに減少した。いずれの標識体投与群においても、投与 168 時間後ではほとんどの組織で少量の放射能しか検出されなかったが、雄の組織中放射能濃度は雌に比べて高かった。(参照 2)

③ 代謝物同定・定量

[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験 [1. (1)④a.] 及び胆汁中排泄試験 [1. (1)④] に用いたラットの尿、糞及び胆汁、体内分布試験 [1. (1)②] に用いたラットの血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、Fischer ラット (雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、糞尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

ラットの糞尿中における代謝物の種類には投与量による顕著な差はみられなかった。代謝物の種類に性差はみられなかったが、その量比は異なっていた。いずれの標識体投与群においても、尿中の主要代謝物は雄では I で、[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群では 12.9~16.8% TAR、[phe-¹⁴C]シメコナゾール投与群では 21.6% TAR 検出された。その他にも多くの代謝物 (D、D のグルクロン酸抱合体、D の硫酸抱合体、E、F のグルクロン酸抱合体、F+G、H、J) が検出されたが、いずれも 10% TAR 以下であった。ただし、J は [tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群の尿中でのみ認められた。雌の尿中の主要代謝物は D の硫酸抱合体で、いずれの投与群においても 30% TAR 以上検出された。糞中では、尿中で検出された代謝物がいずれも少量検出された。雌の糞中の主要代謝物は D の硫酸抱合体で、[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与群では 31.6~34.9% TAR、[phe-¹⁴C]シメコナゾール投与群では 26.6% TAR 検出された。糞中に親化合物は検出されず、シメコナゾールは消化管から完全に吸収されたと考えられた。

血漿中の主要代謝物は雄では E 及び F で、それぞれ血漿中放射能の 50 及び 17.6% 検出された。雌では親化合物が 48.5% を占め、主要代謝物として D の硫酸抱合体が 23.5% 検出された。他の代謝物は糞尿中で検出され

たものと同種であった。

肝臓中の主要代謝物は雄では E で、肝臓中放射能の 26.7% 検出された。雌では D の硫酸抱合体が肝臓中放射能の 59.1% を占め、次いで親化合物が 28.2% 検出された。他には糞尿中と同様の代謝物が少量検出された。

胆汁中の主要代謝物は雄では D のグルクロン酸抱合体で、投与後 24 時間に 56.5% TAR 検出され、雌では D のグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体で、投与後 24 時間にそれぞれ 35.6 及び 16.6% TAR 検出された。

シメコナゾールはラット体内で D へと酸化され、D は硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受け、さらに E や I へと酸化されたと考えられた。また、胃液のような酸性条件下では、B へ容易に分解することが認められており、消化管内において親化合物の一部が B へ変化し、続いて F へと代謝され、G へと酸化される経路及びグルクロン酸抱合を受ける経路が示された。(参照 2)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールまたは [phe-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの標識体投与群においても、投与後 72 時間で総投与放射能 (TAR) の大部分 (82.6~94.4%) が糞尿中に排泄され、尿中排泄量は 49.9~57% TAR、糞中排泄量は 27.9~41.9% TAR であった。呼気中への排泄は予備試験においてほとんど認められなかった。(参照 2)

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で雄では 70.7% TAR が、雌では 57.3% TAR が胆汁中に排泄された。尿中への排泄量は雄で 4.9% TAR、雌で 13.9% TAR であり、糞中にはほとんど排泄されなかった。雌雄とも胆汁中排泄が主要な排泄経路であった。(参照 2)

(2) ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験

[tri-¹⁴C]シメコナゾール、[tri-¹⁴C]代謝物 B または [tri-¹⁴C]代謝物 D を雄ラットの肝 9,000g 上清にニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) とともに加えて反応させ、代謝物を精査した。また、[tri-¹⁴C]代謝物 D を雌雄ラットの肝ミクロソームに NADPH とともに加えて反応

させ、生成する代謝物の精査を行った。

ラット肝 9,000g 上清を用いた代謝試験では、NADPH 依存的な酸化的代謝によって、代謝物 D、E、F、G 及び H が生じた。代謝物 D が反応の最も早い時期に生じたことから、ラットの体内に取り込まれたシメコナゾールは、酸化により D に代謝された後、酸化または抱合化を受けると推定された。

代謝物 D の *in vitro* 代謝試験では、生成する代謝物は親化合物の場合と同様であり、シメコナゾールの代謝が D を経由していることが認められた。(参照 2)

(3) マウス

① 吸収

ICR マウス (雌雄各 6 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、血中放射能濃度が測定された。

T_{max} は雌雄とも 2 時間、C_{max} は雄で 1.28 µg/g、雌で 1.70 µg/g、T_{1/2} は雄で 13 時間、雌で 9 時間であった。(参照 2)

② 分布

ICR マウス (雌雄各 3 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。雄では投与 2 時間後及び 13 時間後に、雌では投与 2 時間後及び 9 時間後に、組織及び臓器中の放射能濃度が測定され、投与 168 時間後の測定は、排泄試験 [1. (3) ④] に用いたマウスで実施された。

投与 2 時間後の小腸内容物で放射能濃度が最も高く (雄で 222 µg/g、雌で 99 µg/g)、次いで胃腸管、肝臓、腹腔内脂肪で比較的高かった。雄では投与 13 時間後、雌では投与 9 時間後に、盲腸またはその内容物を除くすべての組織で速やかに放射能は減少した。投与 168 時間後では、雌雄とも肝臓中放射能が最も高かった (雄で 0.487 µg/g、雌で 0.518 µg/g)。(参照 2)

③ 代謝物同定・定量

[tri-¹⁴C]シメコナゾール投与による排泄試験 [1. (3) ②] に用いたマウスの糞及び尿、ならびに体内分布試験 [1. (3) ③] に用いたマウスの血漿、肝臓、腎臓及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の主要代謝物は D のグルクロン酸抱合体で、雄では 20.7% TAR、雌では 21.5% TAR 検出された。その他に雄では代謝物 I が 17.9% TAR、10% TAR 以下の代謝物として D、E、F のグルクロン酸抱合体、H、J 及び親化合物が同定され、雌では代謝物 I が 15.2% TAR、E が 11.5% TAR、

10%TAR 以下の代謝物として D、D の硫酸抱合体、F のグルクロン酸抱合体、H 及び J が同定された。糞中でも尿中と同様の代謝物が認められたが、いずれも 10%TAR 以下であった。

雌雄マウスの血漿中主要代謝物は E で、血漿中放射能の 26.7~38.0% 検出され、親化合物が 21.1~24.1%認められた。その他に D、D のグルクロン酸抱合体、H 及び J が同定された。

雌雄マウスの肝臓及び腎臓中においても主要代謝物として E と親化合物が検出されたが、いずれも 10%TAR 以下であった。

雌雄マウスの胆汁中の主要代謝物は D のグルクロン酸抱合体で、胆汁中放射能の 89.6~92.0%を占めた。その他に少量の代謝物として E、H、J 及び親化合物が同定され、雌では D も認められた。(参照 2)

④ 排泄

ICR マウス (雌雄各 5 匹) に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間で 90%TAR 以上が糞尿中に排泄され、尿中排泄量は 61.4~63.3%TAR、糞中排泄量は 24.3~28.7%TAR であった。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

[tri-¹⁴C]シメコナゾールまたは[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 900 g ai/ha の用量で、水稻 (品種: 日本晴) の幼苗を移植したポットの田面水に処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 15、30 及び 120 日後 (収穫期) に、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 120 日後に稲体を採取した。また、各処理区とも処理 3 時間、1、3、6 及び 15 日後に田面水を、処理 120 日後に土壌を採取した。

いずれの標識体処理区においても、田面水中放射能濃度は急速に減少し、処理 15 日後では総処理放射能 (TAR) の 1.0%以下まで減少した。

稲体における放射能は、処理 30 日後の茎葉部で 7.1~13.9%TAR であった。収穫期の稲わら中の放射能は 13.9~23.8%TAR であったが、玄米では 0.2%TAR 以下、もみ殻では 0.1%TAR と少なかった。

処理 120 日後の稲わらでは、主要代謝物として D の糖抱合体 (モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの合量) 及び親化合物がそれぞれ 4.7~8.8%TAR 及び 2.5~3.9%TAR 検出された。玄米中の放射能は極性代謝物からなり、K 及び L が同定されたが、0.1%TAR 未満とわずかであった。もみ殻中の放射能も多く代謝物から構成されていたが、生成量はわずかであった。(参照 2)

(2) りんご

[tri-¹⁴C]シメコナゾールまたは[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 600 g ai/ha の用量で、りんご（品種：ふじ）の果実及び葉に塗布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0、3、7、15 及び 45 日後（収穫期）に、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 45 日後に果実及び葉を採取した。

いずれの標識体処理区においても、果実及び葉からの放射能の消失は速やかで、収穫期の放射能は、果実で 15.8～18.0%TAR、葉で 15.7～18.2%TAR であった。

収穫期の果実では、親化合物が 5.5～6.8%TAR 検出された。主な代謝物として D の糖抱合体（モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量）が 2.5～3.3%TAR、F が 1.5～1.7%TAR、その他に B、C 及び D が 1%TAR 未満検出された。また、微量であるが E 及び J も同定された。

収穫期の葉では、親化合物が 9.4～9.6%TAR 検出され、主な代謝物として D の糖抱合体（モノグルコシド）が 3.4～4.3%TAR 検出された。その他にも果実と同様の代謝物が同定されたが、1%TAR 未満であった。

[tri-¹⁴C]シメコナゾールをりんご（品種：ふじ）の葉に塗布し、移行性試験が実施された。試料として、処理 0、3、7、14 及び 28 日後に処理葉を、処理 3、7、14 及び 28 日後に無処理葉を採取し、処理 28 日後には無処理果実も採取した。

その結果、処理放射能は処理葉から速やかに消失し、処理葉から無処理葉または果実への移行は認められなかった。（参照 2）

(3) だいず

[tri-¹⁴C]シメコナゾールまたは[phe-¹⁴C]シメコナゾールを 160 g ai/ha の 2 回散布に相当する用量で、だいず（品種：タマホマレ）のさや及び葉に塗布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0、3、7、15 及び 37 日後（収穫期）にさや及び葉を採取し、37 日後には根も採取した。[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理区では、処理 0 及び 37 日後にさや及び葉を採取し、37 日後には根も採取した。

収穫期におけるさや全体の放射能は、39.3～48.2%TAR であった。さや表面に付着している放射能は経時的に減少し、収穫期における放射能は 0.8～1.7%TAR であったのに対して、さや内部に取り込まれた放射能は増加し、35.3～42.1%TAR であった。豆へ移行した放射能は経時的に増加し、収穫期における放射能は 2.4～5.2%TAR であった。収穫期における葉全

体の放射能は 27.7~29.9% TAR であり、葉表面の放射能は 0.7~1.6% TAR であった。さや及び葉のいずれにおいても、標識位置による消失、移行性に大差は認められなかった。

さや処理 37 日後の親化合物の残留量は、さや及び豆でそれぞれ 7.4~7.9 及び 1.0~1.7% TAR であり、半減期は 4.6 日であった。主要代謝物として D の糖抱合体（モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量）が、さやで 9.4~14.1% TAR、豆で 0.7~1.0% TAR 検出された。その他に D、K 及び L が少量認められた。

葉処理 37 日後の葉中では、親化合物の残留量は 1.1~2.7% TAR であり、半減期は 2.4 日であった。主要代謝物として D の糖抱合体（モノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量）が収穫期の葉で 18.7~21.7% TAR 検出された。

[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 160 g ai/ha の 2 回散布に相当する用量で、だいず（品種：タマホマレ）の葉に塗布し、移行性試験が実施された。試料として、処理 0、3、7 及び 14 日後に処理葉を、処理 3、7 及び 14 日後に無処理葉を採取し、処理 14 日後には無処理未成熟さやも採取した。

その結果、処理放射能は処理葉から速やかに消失し、処理葉から無処理葉またはさやへの移行は認められなかった。（参照 2）

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[tri-¹⁴C]シメコナゾールを 2 種類の畑地土壤 [埴壤土（岩手）、軽埴土（石川）] に乾土あたり 3 mg/kg の用量で添加し、25℃の暗所で最長 120 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

両土壤における ¹⁴CO₂ の発生量は少なく、処理 120 日後で 0.2~0.8% TAR であった。非抽出放射能は時間の経過とともに増加し、処理 120 日後で 38.2~52.9% TAR であった。主要分解物は B、C 及び J で、岩手土壤では処理 120 日後に最高値として B が 19.5% TAR、C が 2.0% TAR、J が 4.6% TAR 検出された。石川土壤では処理 120 日後に J が 27.7% TAR と最高値を示したが、B は処理 7 日後、C は処理 15 日後にそれぞれ最高値 73.2 及び 3.12% TAR を示した後漸減した。シメコナゾールの推定半減期は、岩手土壤で 59 日、石川土壤で 3.5 日であった。大部分の非抽出放射能はフミン画分に分布していた。また、両土壤とも R 体及び S 体の存在比はおよそ 1:1 であり、土壤中での分解速度に差は認められなかった。（参照 2）

(2) 湛水土壤中運命試験①

水田土壤 [埴壤土（岩手）] に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを乾土あたり

1.2 mg/kg または [phe-¹⁴C]シメコナゾールを乾土あたり 1.3 mg/kg の用量で添加し、25℃の暗所で最長 360 日間インキュベートして、湛水土壌中運命試験が実施された。また、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを滅菌した水田土壌（同上）に乾土あたり 1.2 mg/kg の用量で添加し、滅菌条件下での湛水土壌中運命試験も実施された。

[tri-¹⁴C]シメコナゾール処理した非滅菌土壌では、¹⁴CO₂ の発生量は時間の経過とともに増加したが、その量は処理 360 日後で 1.0% TAR と少なかった。[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理では、¹⁴CO₂ の発生量はゆるやかに増加し、処理 360 日後には 23.0% TAR に達した。いずれの標識体処理においても主要分解物は B で、処理 60 日後に最高値として 36% TAR 以上検出され、少量の分解物として C が 180 日後に 2.2% TAR 検出された。その他に [tri-¹⁴C]シメコナゾール処理では J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 13.1% TAR 検出された。滅菌土壌では J は検出されず、B が 120 日後に最大 25.6% TAR、C が少量 (0.67% TAR) 検出された。

シメコナゾールの水田土壌における推定半減期は、非滅菌土壌の [tri-¹⁴C]シメコナゾール処理で 19 日、[phe-¹⁴C]シメコナゾール処理で 20 日、滅菌土壌で 93 日であった。大部分の非抽出放射能はフミン画分に分布していた。また、両土壌とも R 体及び S 体の存在比はおおよそ 1:1 であり、土壌中での分解速度に差は認められなかった。(参照 2)

(3) 湛水土壌中運命試験②

水田土壌 [軽埴土 (石川)] に、[tri-¹⁴C]シメコナゾールを乾土あたり 1.2 mg/kg の用量で添加し、25℃の暗所で最長 360 日間インキュベートして、湛水土壌中運命試験が実施された。

¹⁴CO₂ の発生量は時間の経過とともに増加したが、その量は処理 360 日後で 1.6% TAR と少なかった。主要分解物は B で、処理 15 日後に最高値として 21.9% TAR 検出され、その後は量的に大きな変動はみられなかった。その他に J が時間の経過とともに増加し、処理 360 日後に 7.5% TAR 検出され、C が少量 (0.8% TAR 以下) 検出された。シメコナゾールの水田土壌における推定半減期は 122 日であった。(参照 2)

(4) 土壌溶脱試験

国内の 4 種類の水田土壌 [埴壤土 (滋賀、岩手及び岡山)、軽埴土 (石川)] を用いて、[tri-¹⁴C]シメコナゾール 900 g ai/ha 相当を土壌表層に処理し、土壌溶脱試験が実施された。

いずれの土壌においても、放射能は土壌表層のみで検出され、溶出液及び土壌下層では検出されなかった。土壌表層には親化合物が 76.2~92.5% TAR、B が 0.6~11.1% TAR 検出され、シメコナゾールの下方移行

性は低いと考えられた。(参照 2)

(5) 土壌吸着試験

国内の 2 種類の水田土壌 [軽埴土 (石川、茨城)] 及び 2 種類の畑地土壌 [微砂質埴壤土 (茨城)、砂質埴壤土 (愛知)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

シメコナゾールの土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.19~28.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 219~2,330 であり、土壌吸着性が高いことが認められた。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

[tri-¹⁴C]シメコナゾールを pH 4.0 の酢酸緩衝液に 0.97 mg/L の用量で添加し、25±1℃の暗所で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

シメコナゾールの分解は速やかで、処理 30 日後の残存率は 48.8% (0.47 mg/L) であった。分解物として B が認められ、処理 30 日後の B の生成量は 50.2% TAR (0.48 mg/L) であった。シメコナゾールの緩衝液中での推定半減期は 29.1 日であった。(参照 2)

(2) 加水分解試験②

シメコナゾールを pH 4.0 (リン酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 28 mg/L の用量で添加し、pH 4.0 の緩衝液は 50、60 及び 70℃で、それ以外は 50℃で最長 120 時間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 4.0 の緩衝液中での推定半減期は 22.9 日であった。pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液中ではシメコナゾールの分解は認められなかった。(参照 2)

(3) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]シメコナゾールを滅菌蒸留水 (pH 6.75) 及び自然水 [土壌浸出水 (滋賀)、pH 5.3] に 1.19 mg/L の用量で添加し、25±2℃でキセノンランプの 14 日間照射 (光強度: 99.5 W/m²、測定波長: 300~700 nm) を行い、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中ではシメコナゾールは安定で、分解は認められなかった。自然水中では、照射 14 日後で親化合物の残留量は 21.6% TAR であり、主要分解物として B が最大 15.9% TAR (照射 10 日後) 検出された。シメコナゾールの照射区における推定半減期は 7.2 日であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

湛水状態の沖積土・埴壤土（埼玉）及び火山灰土・軽壤土（熊本）、畑状態の火山灰土・埴壤土（青森）及び洪積土・埴壤土（福島）を用いて、シメコナゾール（親化合物）、分解物 B 及び J を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 2 に示されている。分解物 J については、湛水状態では容器内及び圃場試験のいずれにおいても検出限界未満（ <0.01 mg/kg）であり、畑状態では圃場試験の 182 日後における 0.06 mg/kg が最高値であった。（参照 2）

表 2 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
			シメコナゾール	親化合物+B
容器内試験	湛水状態	沖積土・埴壤土	100	101
		火山灰土・軽壤土	52	52
	畑状態	火山灰土・埴壤土	1 以内	45
		洪積土・埴壤土	130	166
圃場試験	湛水状態 (2回)	沖積土・埴壤土	5	5
		火山灰土・軽壤土	7	7
	畑状態 (3回)	火山灰土・埴壤土	26	80
		洪積土・埴壤土	60	73

1) 容器内試験では純品、圃場試験では湛水状態で 1% 粒剤、畑状態で 20% 水和剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

シメコナゾール、代謝物 D 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。シメコナゾールの最高値は、もも（果皮）を除くと、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 8.30 mg/kg であった。（参照 2、12）

(2) 魚介類における最大推定残留値

シメコナゾールの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

シメコナゾールの水産 PEC は 0.28 µg/L、BCF は 110（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.154 mg/kg であった。（参照 7）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用い

て、シメコナゾール（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 3 に示されている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からシメコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、今回申請のあった作物を含む全ての適用作物（稲、だいず、ねぎ、にんにく、トマト、きゅうり、かぼちゃ、すいか、メロン、みかん、夏みかん、ゆず、りんご、なし、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、いちご、ぶどう、かき及び茶）に使用され、かつ魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 3 食品中より摂取されるシメコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児（1~6 歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	38.4	20.3	39.0	44.8

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 4 に示されている。

マウス及びラットにおいて、致死量（マウスで 320 mg/kg 体重以上、ラットで 800 mg/kg 体重以上）の投与で、種々の抑制性の症状が行動系、神経系及び自律神経系の項目全般にみられた。（参照 2）

表 4 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 及び体重 (Irwin 法)	ICR マウス 雄 3 雌 3	0、20.5、51.2、 128、320、 800、2,000 (腹腔内)	51.2	128	128 mg/kg 体重 以上で抑制性症 状、320 mg/kg 体重で雄 1 例、 800 mg/kg 体重 以上で全例死亡
	一般状態 及び体重 (Irwin 法)	Fischer ラット 雄 5	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重 以上で抑制性症 状、800 mg/kg 体重で 3 例、 2,000 mg/kg 体 重で全例死亡
	体温	Fischer ラット 雄 5	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重 以上で投与後 1 時間～1 日にか けて体温低下

	ヘキソバルピタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0, 0.21, 0.52, 1.31, 3.28, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320 (腹腔内)	0.52	1.31	1.31 mg/kg 体重以上で睡眠時間延長
	ペンチレンテトラゾール痙攣	ICR マウス	雄 10	0, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320 (腹腔内)	20.5	51.2	痙攣発現時間延長、320 mg/kg 体重で死亡発現時間延長、強直性痙攣及び死亡発現率低下
呼吸循環器系	血圧、心拍数	Fischer ラット	雄 5	0, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	128	320	320 mg/kg 体重以上で心拍数減少、2,000 mg/kg 体重で血圧低下、800 mg/kg 体重で 1 例、2,000 mg/kg 体重で 4 例死亡
自律神経系	瞳孔径	Fischer ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	800	2,000	2,000 mg/kg 体重で投与 1 日後に瞳孔径増加、2 日後に全例死亡
消化器	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上で炭末輸送能抑制、2,000 mg/kg 体重で 2 例死亡
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0, 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上でアゴニスト収縮
骨格筋	握力	Fischer ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	320	800	800 mg/kg 体重以上で握力低下
	横隔膜神経筋	Fischer ラット	雄 4	0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で神経刺激による収縮の抑制
血液	溶血、凝固	Fischer ラット	雄 5	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	51.2	128	128 mg/kg 体重以上で PT 延長、2,000 mg/kg 体重で APTT 延長

8. 急性毒性試験

シメコナゾール（原体）の急性毒性試験が実施された。
結果は表 5 に示されている。（参照 2）

表 5 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	611	682	自発運動低下、よろめき歩行、腹臥位、横臥位、うずくまり、沈静、呼吸緩徐、流涙、昏睡
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,180	1,020	自発運動低下、よろめき歩行、腹臥位、横臥位、うずくまり、沈静、呼吸緩徐、流涙、昏睡、痙攣、削瘦
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		軽度の振戦、眼瞼閉鎖、眼周囲被毛の汚れ、鼻吻部赤色付着物
		>5.17	>5.17	

シメコナゾールの代謝物（B、C、D、F、K 及び L）ならびに原体混在物（M、N、O、P 及び Q）の急性毒性試験が実施された。
結果は表 6 に示されている。（参照 2）

表 6 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	641	600	自発運動低下及び消失、よろめき歩行、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐、昏睡
C	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,690	1,300	自発運動低下及び消失、うずくまり姿勢、腹臥姿勢、呼吸緩徐、昏睡、よろめき歩行
D	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢、呼吸緩徐、 5,000 mg/kg 体重で雌 1 例死亡
F	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,280	2,710	腹臥位、自発運動低下または消失、体温低下

K	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
L	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	5,000	6,120	自発運動低下、よろめき歩 行、うずくまり姿勢、腹臥 姿勢、呼吸緩徐
M	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	745	腹臥位、自発運動低下また は消失、沈静、眼瞼下垂、 よろめき歩行
N	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	988	1,090	腹臥位、円背位、自発運動 低下または消失、沈静、眼 瞼下垂、よろめき歩行
O	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,280	1,540	腹臥位、自発運動低下また は消失、沈静、眼瞼下垂、 よろめき歩行、筋力低下
P	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,950	2,050	腹臥位、円背位、自発運動 低下または消失、沈静、眼 瞼下垂、よろめき歩行
Q	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

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、ならびに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されており、結果はすべて陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm）投与による 90 日間亜急性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 7 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量¹増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.92 mg/kg 体重/日、雌：6.43 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2）

¹ 体重比重量を比重量という（以下、同じ）。

表 7 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Hb、RBC、MCH 減少 ・MCHC、PLT 増加 ・GGT、BUN、カルシウム増加 ・Glu、クロール減少 ・脾比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、RBC、MCV 減少 ・MCHC、PLT 増加 ・GGT、BUN、カルシウム増加 ・TG、Glu、クロール減少 ・腎絶対重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、MCV 減少 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm）投与による 90 日間亜急性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 8 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm（2.15 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（13.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP、AST 増加 ・A/G 比、TG 減少 ・肝細胞単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝細胞単細胞壊死 ・巣状肝細胞壊死 ・肝の小肉芽腫
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加 ・TP、Alb、T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、AST 増加 ・Alb、A/G 比、T.Chol 減少 ・TP 減少（500 ppm のみ） ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 	100 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝絶対及び比重量増加ならびにび慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 5.08 mg/kg 体重/日、雌: 5.51 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

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)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200 及び 1,000 ppm) 投与による 1 年間慢性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 9 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 0.96 mg/kg 体重/日、雌: 0.97 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 9 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
1,000 ppm	・ ALP 増加 ・ TG、GGT 増加 ・ 肝絶対重量増加	・ ALP 増加 ・ Alb 減少、Glob 増加、 A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	・ び慢性肝細胞肥大	・ び慢性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット [一群雌雄各 85 匹 (主群 50 匹、衛星群 35 匹)] を用いた混餌 (原体: 0、25、200 及び 1,600 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 10 に、精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 11 に示されている。

1,600 ppm 投与群の雄において、精巣間細胞過形成及び肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。精巣間細胞過形成の増加については、対応する腫瘍である間細胞腫の発生頻度は 1,600 ppm 投与群ではむしろ少なく、検体投与による精巣への増殖性病変の誘発を示すものではないと考えられた。肝細胞腺腫に関しては、同群で変異肝細胞巣 (好酸性細胞) も有意に増加しており、検体投与に関連した変化と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で近位尿細管褐色色素沈

着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄：0.85 mg/kg 体重/日、雌：1.10 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 10 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 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少傾向、食餌効率低下 ・ MCV 減少、MCHC 増加、Ht、RBC 減少、PLT 増加 ・ GGT、BUN 増加、TG、クロール減少 ・ TP、Alb、A/G 比増加、T.Chol 減少 ・ 肝絶対及び比重量、腎比重量、脾比重量増加 ・ 肝臓：暗調化、腫大、び慢性肝細胞脂肪化、小葉中心性肝細胞肥大 ・ 副腎束状帯細胞空胞化 ・ 精巣間細胞過形成 ・ 甲状腺小型ろ胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少傾向 ・ MCV 減少、MCHC 増加、Ht、RBC 減少、PLT 増加 ・ GGT、BUN 増加、TG、クロール減少 ・ Alb、A/G 比減少、T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量、腎比重量、脾比重量増加 ・ 肝臓：暗調化、腫大、斑点、小葉中心性肝細胞肥大、肝小肉芽腫、変異肝細胞巣 (好酸性細胞) ・ 甲状腺小型ろ胞増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 近位尿細管褐色色素沈着 ・ 変異肝細胞巣 (好酸性細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 近位尿細管褐色色素沈着 ・ び慢性肝細胞脂肪化
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 11 精巣及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

所見		投与量 (ppm)			
		0	25	200	1,600
精巣間細胞腫	雄	41/80	45/80	42/80	38/80
肝細胞腺腫	雄	0/80	1/80	1/80	8/80**
肝細胞癌	雄	0/80	0/80	1/80	2/80

Fisher の直接確率計算法 ** : p<0.01

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体：0、25、100 及び 400 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 12 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 13 に示されている。

400 ppm 投与群の雌雄及び 100 ppm 投与群の雄で、肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、肝細胞癌の発生頻度もやや増加する傾向にあった。さらに、雄では肝細胞腺腫の初発時期の早期化傾向も認められ、本検体はマウスの肝臓に対して催腫瘍性を有するものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の増加、400 ppm 投与群の雌でび慢性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm (2.54 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (9.84 mg/kg 体重/日)

であると考えられた。(参照 2)

表 12 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓：斑点、腫瘍増加、び慢性肝細胞脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞単細胞壊死、変異肝細胞巢 (好酸性細胞、明細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓：小葉像明瞭、腫大、腫瘍増加、び慢性肝細胞脂肪化、肝細胞単細胞壊死、変異肝細胞巢 (好酸性細胞)
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 13 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

所見		投与量 (ppm)			
		0	25	100	400
肝細胞腺腫	雄	12/52	10/52	22/52*	26/52**
	雌	1/52	1/52	1/52	12/52**
肝細胞癌	雄	2/52	3/52	3/52	7/52
	雌	0/52	0/52	1/51	3/52

Fisher の直接確率計算法 * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、130 及び 800 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

800 ppm 投与群の親動物では、F₁ 雄の精巣上体比重量及び F₁ 雌の腎絶対及び比重量の増加もみられたが、病理組織学的変化は認められず、投与とは関連のない変化と考えられた。

本試験において、親動物では 130 ppm 以上投与群で P 雌に卵巣比重量増加等、F₁ 雄に包皮分離日齢早期化、F₁ 雌に膈開口日齢遅延及び下垂体絶対重量増加が認められ、児動物では 800 ppm 投与群で生存率 (4 日) 低下等が認められたので、無毒性量は、親動物の一般毒性及び性成熟を含む繁殖能に対して 20 ppm (P 雄 : 1.25 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.48 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1.63 mg/kg 体重/日)、児動物では 130 ppm (P 雄 : 8.25 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.00 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 9.71 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 10.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

表 14 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・肝臓：暗調化、小葉中心性肝細胞肥大、び漫性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量増加（哺育期間中） ・肝、副腎絶対及び比重量増加、卵巣絶対重量増加 ・肝臓：暗調化、腫大、小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚 ・子宮大型着床痕、卵巣大型黄体、子宮脂肪顆粒細胞大型集簇 ・出産率低下（分娩時死亡 4 例、死産 2 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大、び漫性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量増加（哺育期間中） ・肝、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加 ・肝臓：暗調化、腫大、小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状層肥厚 ・子宮大型着床痕、卵巣大型黄体、子宮脂肪顆粒細胞大型集簇
	130 ppm 以上	130 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・卵巣比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・包皮分離日齢早期化 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体絶対重量増加 ・陰開口日齢遅延
	20 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率（4 日）低下 ・腎盂拡張 ・上顎切歯萌出日齢遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・生存率（4 日）低下 ・腎盂拡張 ・上顎切歯萌出日齢遅延 	
	130 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重増加抑制、摂餌量減少及び補正体重²の低下がみられた。同群の胎児では、胚・胎児死亡率が 11%とやや高かった。これは統計学的に有意ではなかったが、背景データの範囲（2.2～10.0%）を超えており、さらに、用量設定試験においても 100 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に高かったことから、検体投与との関連が示唆された。また、100 mg/kg 体重/日投与群では、胎盤重量の増加及び骨格変異（頸肋、腰肋等）の出現頻度の有意な増加が認められた。これらの所

² 妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量

見も用量設定試験で得られた結果と一致しており、検体投与に関連した変化と考えられた。一方、外表、内臓及び骨格奇形ならびに内臓変異の出現頻度には、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 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡率の上昇等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 17~18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、5、30 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に軽度の体重増加抑制がみられ、統計学的な有意差はなかったが、投与期間中継続的に認められたことから、投与に関連した変化と考えられた。胎児に対しては、いずれの投与群においても投与の影響は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 150 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 2)

1.3. 遺伝毒性試験

シメコナゾール (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 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。試験結果は表 15 に示されているとおりにすべて陰性であった。(参照 2)

表 15 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	100~5,000 µg/7 [°] イスカ 1~200 µg/7 [°] イスカ 20~150 µg/7 [°] イスカ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	7.8~500 µg/7 [°] レート (+/-S9、各 2 回)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78~5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9、各 2 回)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞	陰性
		10~160 µg/mL (24 時間処理、-S9)	
		5~80 µg/mL (48 時間処理、-S9)	
<i>in vivo</i>	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	15.6~250 µg/mL (6 時間処理、+S9)	陰性
小核試験	0、125、250、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)		

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 (B、C、D、F、K 及び L) ならびに原体混在物 (M、N、O、P 及び Q) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。この他に、原体混在物 N については CHL 細胞を用いた染色体異常試験が実施された。試験結果は表 16 に示されている。

原体混在物 N は、TA98 株においてのみ代謝活性化系非存在下で弱い復帰突然変異誘発性を示したが、菌株の生育阻害が認められる直前の投与量のみで対照群の 2 倍程度の反応であること、代謝活性化系の導入により陰性となること、含有量が 0.2%以下の原体混在物であり暴露量は非常に少ないと想定されることから、生体にとって特段問題となるものではないと考えられた。その他の原体混在物及び代謝物の試験結果はすべて陰性であった。(参照 2)

表 16 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株)	156~5,000 µg/7 [°] レト (+/-S9、各 2 回)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株)	20~5,000 µg/7 [°] レト 313~5,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株)	100~5,000 µg/7 [°] レト 156~5,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)		
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 µg/7 [°] レト(-S9) 200~5,000 µg/7 [°] レト(+S9)	
			156~5,000 µg/7 [°] レト(+/-S9) 200~5,000 µg/7 [°] レト 313~5,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7 ^o レト 156~5,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5,000 µg/7 ^o レト 313~5,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/7 ^o レト 313~5,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
M	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	62~5,000 µg/7 ^o レト 313~5,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7 ^o レト 156~5,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98株)	21~5,000 µg/7 ^o レト 500~4,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	-S9 : 弱 ⁺ 陽性 +S9 : 陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 一肺由来培養細胞 (CHL)	254~2,030 µg/mL ¹⁾ (+/-S9)	陰性
O	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	18.5~4,500 µg/7 ^o レト 125~4,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
P	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	7.4~1,800 µg/7 ^o レト 56.3~1,800 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
Q	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	21~5,000 µg/7 ^o レト 156~5,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾ : 2,030 µg/mL ではすべての系列で細胞毒性のため観察ができなかった。

14. その他の試験

(1) 肝腫瘍発現機序検討試験

ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で認められた肝細胞腫瘍の発生機序を解明するために、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能について検討された。

① 雄 Fischer ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

Fischer ラット（一群雄 12 匹）を用いた混餌（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm）投与による7日間肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験が実施された。

1,600 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、肝腫大及び慢性肝細胞肥大が認められ、ミクロソーム蛋白量、P450 量及び PROD 活性が有意に増加した。また、CYP2B1 及び CYP3A2 含量が有意に増加し、CYP1A2 及び CYP4A1 含量が有意に減少した。200 ppm 投与群においても PROD 活性の有意な増加がみられた。これらの変化はフェノバルビタール（PB）による酵素誘導パターンと類似しており、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認された。肝細胞増殖活性検査では、1,600 ppm 投与群の投与3日後において PCNA 標識率の有意な増加がみられたが、投与7日後では有意差はみられなかった。一般に、非変異原性肝発がん物質による細胞増殖効果は、投与開始後2～3日でピークに達し、その後は投与を継続しても消失することが知られており、本試験においても同様な傾向が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群に PROD 活性の有意な増加が認められたので、無影響量は 25 ppm（1.5 mg/kg 体重/日）であり、肝薬物代謝酵素誘導あるいは細胞増殖作用に閾値があると考えられた。（参照2）

② 雌 Fischer ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

前述[14. (1)①]の追加試験として、Fischer ラット（一群雌 12 匹）を用いた混餌（原体：0、25、200 及び 1,600 ppm）投与による7日間肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験が実施された。

1,600 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、肝腫大及び慢性肝細胞肥大が認められ、ミクロソーム蛋白量、P450 量及び PROD 活性が有意に増加した。また、CYP2B1、CYP3A2 及び CYP4A1 含量が有意に増加した。200 ppm 投与群では CYP1A2、CYP2B1 及び CYP3A2 含量の有意な増加が認められた。これらの変化は PB による酵素誘導パターンと類似しており、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認された。肝細胞増殖活性検査では、200 ppm 以上の投与群の投与3日後において PCNA 標識率

の有意な増加がみられたが、投与 7 日後では有意差はみられず、雄と同様であった。

本試験において、200 ppm 以上の投与群で CYP2B1 及び CYP3A2 含量の有意な増加が認められたので、無影響量は 25 ppm (1.5 mg/kg 体重/日) であり、肝薬物代謝酵素誘導あるいは細胞増殖作用には閾値があることが、雄ラットの場合と同様に示唆された。(参照 2)

以上のことから、Fischer ラットにおける肝細胞腫瘍の発生頻度の増加には、肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性の増加が関連していると考えられ、これらの作用には閾値があることが示唆された。

(2) 分娩異常発現機序検討試験

① 雌 SD ラットを用いた血清中ホルモン測定試験

ラットの 2 世代繁殖試験[12. (1)]において認められた分娩異常の原因を考察するために、SD ラット (一群雌 12 匹) に原体を 0、20、130 または 800 ppm の用量で 28 日間混餌投与して、血清中ホルモンが測定された。

800 ppm 投与群で、黄体化ホルモンが有意に増加し、プロゲステロンが上昇傾向を示した。これらのホルモンは分娩時に低下することが知られており、繁殖試験でみられた分娩時死亡及び死産は、検体投与によってこれらのホルモン濃度の低下が阻害されたため、一部の母動物に分娩遅延が生じて分娩異常が惹起された可能性が考えられた。(参照 2)

(3) 腎盂拡張発現機序検討試験

SD ラットの 2 世代繁殖試験[12. (1)]において、児動物に腎盂拡張が認められたのに対し、SD ラットの発生毒性試験[12. (2)]では認められなかった原因を考察するため、母動物の血圧調節及び血管収縮に及ぼす影響、ならびに胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験が実施された。

① 妊娠 SD ラットにおける血圧調節に及ぼす影響に関する試験

SD ラット (一群雌 12 匹) に原体を 0、20、130 または 800 ppm の用量で約 7 週間 (交配前 3 週間及び妊娠 20 日まで) 混餌投与し、妊娠ラットにおける血圧調節に及ぼす影響について検討した結果、800 ppm 投与群で母動物の血中レニン活性に低下傾向がみられたが、血圧及び心拍数には群間で差は認められず、本試験における用量では血圧や心拍数に対して影響はないと考えられた。(参照 2)

② 血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験

SD ラット（一群雄 6 匹）の頸動脈を用いて、アンギオテンシン I 及びアンギオテンシン II の血管収縮反応に対するシメコナゾール投与の影響について検討された。

シメコナゾールは、 $3.4 \times 10^{-7} \sim 3.4 \times 10^{-5}$ M の濃度範囲において、アンギオテンシン I 及びアンギオテンシン II による両収縮反応を同等に濃度依存的に抑制したことから、アンギオテンシン I からアンギオテンシン II に変換するアンギオテンシン変換酵素活性に対する作用は有さず、受容体に対する直接的な拮抗作用を有するものと考えられた。（参照 2）

③ 胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1 世代繁殖試験）

SD ラット（一群雌 16 匹）に、妊娠 0～20 日または哺育 0～21 日に原体を 0、20、130 または 800 ppm の用量で混餌投与し、胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響について検討された。

妊娠期暴露試験では、800 ppm 投与群で離乳児の腎盂拡張の出現頻度（8.9%）が、統計学的に有意ではないが対照群値（1.6%）を上回り、腎盂内に貯留する尿量も増加し、検体投与による腎盂拡張の誘発が示唆された。哺育期暴露試験では、母動物全例に肝腫大が認められたが、哺育児の腎臓に異常はみられなかった。（参照 2）

腎盂拡張については、妊娠期（特に後期）に検体投与された母動物から産まれた児動物において哺育中期から後期にかけて発生する（遅発性の催奇形性作用）ので、胎児期及び離乳期以前では検出されない。よって、発生毒性試験における胎児及び本試験における哺育期暴露群の哺育児においては腎盂拡張が認められなかったものと考えられる。血圧調節に及ぼす影響に関する試験 [14. (3) ①] 及び血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験 [14. (3) ②] の結果から、この腎盂拡張は、シメコナゾールのレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害（特に、アンギオテンシン受容体拮抗作用）に起因すると考えられた。本所見に対する無毒性量は 130 ppm（妊娠期：8.7 mg/kg 体重/日、哺育期：19.2 mg/kg 体重/日）と考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シメコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内において、シメコナゾールは速やかに吸収及び排泄された。ラットでは主な排泄経路は胆汁中で、投与後 72 時間で 80%TAR 以上が糞尿中に排泄された。組織及び器官への残留性は認められなかった。糞尿中に親化合物は認められず、主要代謝物として雄では尿中に I が、雌では糞尿中に D の硫酸抱合体が検出された。胆汁中の主要代謝物は D のグルクロン酸抱合体であった。主な代謝経路は代謝物 D への酸化で、さらに硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受ける経路であった。マウスにおいてもラットと同様にシメコナゾールの吸収及び排泄は速やかで、組織及び器官への残留性も認められなかった。主要代謝物は雌雄とも D のグルクロン酸抱合体であった。

植物体内における主要代謝物は D の糖抱合体であった。

シメコナゾール、代謝物 D 及び F を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、シメコナゾールの最高値は、もも（果皮）を除くと、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 8.30 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.154 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シメコナゾール投与により主に肝臓に影響が認められた。遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加がみられたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。催奇形性については、2 世代繁殖試験においてラットの児動物に腎盂拡張が認められたが、追加で実施された「胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験（1 世代繁殖試験）」等の結果、これはレニン/アンジオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであり、この変化には閾値が存在すると考えられた。また、発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。したがって、安全係数は 100 が妥当であると判断された。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をシメコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表 17 に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.85 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0085 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)	0.85 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 17 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、2,500 ppm 雄：0、1.19、5.92、30.2、 152 雌：0、1.30、6.43、32.3、 158	雄：5.92 雌：6.43 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25、200、1,600 ppm 雄：0、0.85、6.76、56.8 雌：0、1.10、8.72、70.4	雄：0.85 雌：1.10 雌雄：近位尿管褐色色素沈着等 肝細胞腺腫増加（雄）
	2世代 繁殖試験	0、20、130、800 ppm P雄：0、1.25、8.25、50.3 P雌：0、1.42、9.00、56.0 F ₁ 雄：0、1.48、9.71、60.8 F ₁ 雌：0、1.63、10.5、65.4	親動物、繁殖能 P雄：1.25 F ₁ 雄：1.48 P雌：1.42 F ₁ 雌：1.63 児動物 P雄：8.25 F ₁ 雄：9.71 P雌：9.00 F ₁ 雌：10.5 親動物、繁殖能：卵巢比重量増加、 包皮分離日齢早期化等 児動物：生存率低下等
	発生毒性 試験	0、5、20、100	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡率上昇等
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、2,500 ppm 雄：0、2.15、11.5、55.1、 263 雌：0、2.69、13.6、66.1、 316	雄：2.15 雌：13.6 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大及び 脂肪化等
	18カ月間 発がん性 試験	0、25、100、400 ppm 雄：0、2.54、10.6、42.9 雌：0、2.41、9.84、41.3	雄：2.54 雌：9.84 雄：肝細胞腺腫 雌：び慢性肝細胞脂肪化等 肝細胞腺腫増加（雌雄）
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、30、150	母動物：30 胎児：150 母動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄：0、1.03、5.08、25.8 雌：0、1.10、5.51、29.0	雄：5.08 雌：5.51 雌雄：ALP 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、40、200、1,000 ppm 雄：0、0.96、4.78、22.4 雌：0、0.97、4.88、25.0	雄：0.96 雌：0.97 雌雄：び慢性肝細胞肥大
ADI			NOAEL：0.85 SF：100 ADI：0.0085
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性 併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	略称	化学名
B	AST-200	1-[2-(4-フルオロフェニル)アリル]-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
C	AST-474	1-(4-フルオロフェニル)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン
D	HMF-155	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシメチルジメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
E	ATP-3501	2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシジメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
F	ATP-3118	(<i>RS</i>)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール
G	ATP-3502	2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸
H	R5	3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酪酸
I	R11	2-(4-フルオロフェニル)-1-ジヒドロキシメチルシリル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-オール
J	トリアゾール	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
K	トリアゾリル -L-アラニン	3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-L-アラニン
L	トリアゾリル 酢酸	(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
M	ATP-2474	原体混在物
N	ARK-158	原体混在物
O	AST-199	原体混在物
P	AST-292	原体混在物
Q	AST-293	原体混在物

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
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
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール

TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (玄米) 1997年度	1	600 G	1	43	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	43	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	600 G	1	53	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	53	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				62	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				78	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
稲 (稲わら) 1997年度	1	600 G	1	43	0.07	0.06	0.12	0.08	<0.02	<0.02
				52	0.09	0.07	0.08	0.08	<0.02	<0.02
				68	0.13	0.08	0.13	0.12	<0.02	<0.02
			2	43	0.19	0.16	0.14	0.12	0.02	0.02*
				52	0.36	0.31	0.27	0.26	0.03	0.02*
				68	0.16	0.14	0.15	0.10	0.02	0.02*
	1	600 G	1	53	0.31	0.27	0.11	0.10	<0.02	<0.02
				62	0.15	0.12	0.14	0.10	<0.02	<0.02
				78	0.14	0.10	0.12	0.11	<0.02	<0.02
			2	53	0.49	0.42	0.26	0.24	<0.02	<0.02
				62	0.29	0.27	0.19	0.16	<0.02	<0.02
				78	0.22	0.18	0.24	0.18	<0.02	<0.02
稲 (玄米) 2003年度	1	600 G	2	21	0.04	0.04				
				28	0.04	0.04				
				42	0.02	0.02				
稲 (稲わら) 2003年度	1	600 G	2	21	3.62	3.36				
				28	2.09	1.70				
				42	0.74	0.72				
だいず (乾燥子実) 2000年度	2	160 D	2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				30	0.05	0.04	<0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				60	0.04	0.03	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
			4	14	0.05	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				30	0.10	0.08	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				60	0.05	0.03	<0.02	0.02*	<0.02	<0.02
だいず (乾燥子実) 2002年度	2	300	2	14	<0.02	<0.02				
				30	0.04	0.04				
				60	0.03	0.02				
			4	14	0.05	0.04				
				30	0.13	0.08				
				60	0.04	0.03				
だいず (乾燥子実) 2004年度	2	500	2	14	<0.01	<0.01				
				29-30	0.02	0.01				
				59-60	0.01	0.01*				

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
葉ねぎ (茎葉) 2000年度	2	75	3	3	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
葉ねぎ (茎葉) 2003年度	2	900 ^G	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
根深ねぎ (茎葉) 2000年度	2	75	3	3	0.18	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.14	0.07*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
根深ねぎ (茎葉) 2000年度	2	900 ^G	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
にんにく (鱗茎) 2001年度	2	100~ 150	3	7	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				14	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				21	<0.02	<0.02	/	/	/	/
トマト [施設] (果実) 2002年度	2	75	3	1	0.03	0.02*	/	/	/	/
				7	0.02	0.01	/	/	/	/
				14	0.01	0.01*	/	/	/	/
きゅうり [施設] (果実) 2000年度	2	79.5~ 125	3	1	0.08	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			5	7	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				1	0.11	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
かぼちゃ (果実) 2006年度	2	80	2	3	0.07	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.04	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.05	<0.03	/	/	/	/
すいか [施設] (果実) 2003年度	2	75~150	5	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7-8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
メロン [施設] (果実) 2000年度	2	125	3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			5	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
みかん [施設無袋] (果肉) 2000年度	2	250	3	7	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
みかん [施設無袋] (果皮) 2000年度	2	250	3	7	0.30	0.20	0.05	0.02	<0.02	<0.02
				14	0.15	0.11	0.06	0.03	<0.02	<0.02
				21	0.08	0.08	0.03	0.02	<0.02	<0.02

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
夏みかん [無袋] (果実) 2000年度	2	319~ 350	3	7	0.20	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.08	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.06	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ゆず [無袋] (果実) 2000年度	2	250~ 400	3	7	0.23	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.11	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.09	0.05*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
りんご [無袋] (果実) 1997年度	2	350	1	14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
			2	59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				14	0.04	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
			3	30	0.05	0.03*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				59-60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				14	0.04	0.04*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
りんご [無袋] (果実) 2000年度	2	700~ 830	3	7	0.14	0.08	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.04	0.03*	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
				21	0.03	0.02*	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
なし [無袋] (果実) 1998年度	2	200	2	1	0.21	0.15	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				14	0.07	0.04*	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
			3	28	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				1	0.29	0.21	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				14	0.07	0.06	0.03	0.03*	<0.02	<0.02
なし [無袋] (果実) 2003年度	2	350~ 400	3	21	0.10	0.04*				
				14	0.15	0.09				
				7	0.18	0.12				
もも [無袋] (果肉) 1998年度	2	150~ 200	2	14	0.04	0.03*	0.03	0.03*	<0.02	<0.02
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
				28	<0.03	<0.03	0.04	0.03*	0.02	0.02*
			3	14	0.04	0.03*	0.04	0.03*	0.03	0.02*
				21	<0.03	<0.03	0.03	0.03*	0.04	0.02*
				28	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0.02*
もも [無袋] (果皮) 1998年度	2	150~ 200	2	14	0.67	0.39	0.07	0.05*	0.04	0.03*
				21	0.24	0.18	0.06	0.04*	0.03	0.02*
				28	0.12	0.06*	0.04	0.04*	0.04	0.03*
			3	14	0.60	0.33	0.10	0.06*	0.07	0.04*
				21	0.31	0.20	0.09	0.04*	0.06	0.04*
				28	0.15	0.10*	0.10	0.05*	0.06	0.04*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも [無袋] (果肉) 2000年度	2	36~40	3	1 7 14	0.31 0.18 0.08	0.21 0.13 0.05	/	/	/	/
もも [無袋] (果皮) 2000年度	2	36~40	3	1 7 14	10.3 4.47 1.27	6.20 2.55 0.80	/	/	/	/
ネクタリン [無袋] (果実) 2003年度	2	270~ 400	3	1 7 14	0.39 0.14 0.04	0.32 0.08 0.03*	/	/	/	/
あんず [露地,無袋] (果実) 2006年度	2	400	3	1 3 7	0.41 0.32 0.09	0.34 0.27 0.08	/	/	/	/
すもも [無袋] (果実) 2005年度	2	400~ 500	3	1 3 7	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
うめ [無袋] (果実) 2007年度	2	400	3	1 3 7	0.51 0.26 0.06	0.41 0.18 0.06*	/	/	/	/
おうとう [施設] (果実) 2001年度	2	400~ 625	3	1 3 7 14	1.13 0.86 0.60 0.30	0.80 0.60 0.49 0.17	/	/	/	/
いちご [施設] (果実) 2004年度	2	200	3	1 3 7	1.49 1.09 0.67	0.76 0.59 0.34	/	/	/	/
ぶどう [施設,無袋] (果実) 2001年度	2	150~ 200	3	14 21 28	0.13 0.07 0.07	0.07* 0.04* 0.04*	/	/	/	/
かき [無袋] (果実) 1999年度	2	175~ 218	4	7 14 21	0.10 0.09 0.07	0.06 0.06 0.04*	<0.03 <0.03 <0.03	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
茶 (荒茶) 1999年度	2	100	1	7	4.58	2.65	1.70	1.10	0.04	0.03
14				0.88	0.65	0.76	0.66	0.02	0.02*	
摘採10日前か ら簡易被覆	2	100	2	7	4.80	3.18	1.91	1.48	0.04	0.03
				14	0.91	0.64	0.94	0.77	0.02	0.02*
				21	0.12	0.09	0.34	0.33	<0.02	<0.02

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					シメコナゾール		代謝物 D		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (浸出液) 1999 年度 摘採10日前か ら簡易被覆	2	100	1	7	1.91	1.14	1.14	0.82	0.03	0.02*
				14	0.31	0.28	0.59	0.53	0.02	0.02*
				21	0.06	0.04	0.26	0.22	<0.02	<0.02
			2	7	2.01	1.45	1.21	1.16	0.03	0.03
				14	0.34	0.28	0.68	0.64	0.02*	0.02*
				21	0.09	0.06	0.28	0.21	<0.02	<0.02
茶 (荒茶) 2004 年度	2	200	1	7	6.00	4.08				
				14	1.60	1.08				
				21	<0.50	0.31*				
			2	7	8.30	5.92				
				14	2.10	1.58				
				21	<0.50	0.33*				
茶 (浸出液) 2004 年度	2	200	1	7	2.17	1.55				
				14	0.63	0.47				
				21	0.07	0.06*				
			2	7	2.58	2.09				
				14	0.78	0.67				
				21	0.10	0.08				

注)・使用量欄に G 印は粒剤、D 印は粉剤、それ以外は水和剤を用いた。

・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、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<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：53.3 kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2 kg)	
		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)
だいず	0.04	56.1	2.24	33.7	1.35	45.5	1.82	58.8	2.35
ねぎ	0.04	11.3	0.45	4.5	0.18	8.2	0.33	13.5	0.54
トマト	0.02	24.3	0.49	16.9	0.34	24.5	0.49	18.9	0.38
きゅうり	0.06	16.3	0.98	8.2	0.49	10.1	0.61	16.6	1.00
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
なつみか んの果実 全体	0.11	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
ゆず	0.12	0.4	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.6	0.07
りんご	0.08	35.3	2.82	36.2	2.90	30	2.40	35.6	2.85
なし	0.12	5.1	0.61	4.4	0.53	5.3	0.64	5.1	0.61
もも	0.21	0.5	0.11	0.7	0.15	4	0.84	0.1	0.02
ネクタ リン	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
あんず	0.34	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
うめ	0.41	1.1	0.45	0.3	0.12	1.4	0.57	1.6	0.66
おうとう	0.8	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
いちご	0.76	0.3	0.23	0.4	0.30	0.1	0.08	0.1	0.08
ぶどう	0.07	5.8	0.41	4.4	0.31	1.6	0.11	3.8	0.27
かき	0.06	31.4	1.88	8	0.48	21.5	1.29	49.6	2.98
茶	4.08	3	12.24	1.4	5.71	3.5	14.28	4.3	17.54
みかんの 皮	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
魚介類	0.154	94.1	14.5	42.8	6.59	94.1	14.5	94.1	14.5
			38.4		20.3		39.0		44.8

- ・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（別紙 3 参照）。但し、トマト、みかん、なつみかん、ゆず、ぶどう及びかきについては、登録に基づく使用方法で残留試験が実施されていなかったため、各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査（参照 16~18）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたシメコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）
- ・玄米、かぼちゃ、すいか、メロン及びすもものデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

< 参照 >

1. 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、厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録シメコナゾール（殺菌剤）（平成 18 年 12 月 21 日改訂）：三共アグロ株式会社、未公表
3. 食品健康影響評価について
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-simeconazole-190206.pdf>）
4. 第 177 回食品安全委員会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai177/index.html>）
5. 第 4 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai4/index.html）
6. 食品健康影響評価について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-simeconazole_190605.pdf）
7. シメコナゾールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
8. 第 193 回食品安全委員会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>）
9. 第 20 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_dai20/index.html）
10. 食品健康影響評価の結果の通知について
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-simeconazole.pdf>）
11. 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 19 年 12 月 28 日付、厚生労働省告示第 156 号）
12. シメコナゾールの作物残留性試験成績：三共アグロ株式会社、2008 年、未公表
13. 食品健康影響評価について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-simeconazole_201007.pdf）
14. 第 257 回食品安全委員会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai257/index.html>）
15. 第 46 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_dai46/index.html）
16. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000 年
17. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2001 年
18. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2002 年