

### ＜参考＞インドキサカルブ MP の好氣的土壤条件における分解

[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP または [phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP をシルト質埴壤土 (米国イリノイ州) に 7 mg/kg の濃度で添加し、25°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-<sup>14</sup>C] 及び [phe-<sup>14</sup>C] インドキサカルブ MP でそれぞれ 37.1% TAR 及び 9.5% TAR であった。抽出性放射能は、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-<sup>14</sup>C] 及び [phe-<sup>14</sup>C] インドキサカルブ MP でそれぞれ 16.0% TAR 及び 25.2% TAR に減少し、非抽出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 XXII 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。XXIII 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。XXIV は、処理後 1 週間以内に最大値 4.9~7.2% TRR に達し、12 ヶ月後には 0.02~0.19 mg/kg が検出された。

さらに、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP では、処理 14 日後に 5 成分以上の未同定物質を含む極性分解物が 19% TRR 認められた。[phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP では XIV 及び XXV 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、XXV 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 XXII を生成し、XXII はエステル及びインデン環の加水分解を受けて XXIII 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 XXIV 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/m<sup>2</sup>、波長: 284~386 nm) で 15 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

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

は 5.8~6.3%TAR となり、光照射により速やかに分解した。分解物として、[ind-<sup>14</sup>C]インドキサカルブではX 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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP または [phe-<sup>14</sup>C]インドキサカルブ MP を pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に 150 mg/L の濃度で添加し、25°C、15 日間人工光を照射する水中光分解試験が実施された。

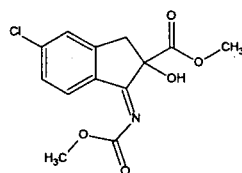
親化合物は、処理直後には 98.3~98.7%TAR であったが、処理 1 日後には 50.3~55.4%TAR、15 日後には 0.52~0.66%TAR に減少した。自然太陽光に換算した推定半減期は 3.16 日であった。

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

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

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

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

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

自然水におけるインドキサカルブ MP の推定半減期は 2.34～2.52 日であり、東京、春期の太陽光下換算で 1.76～1.88 日であった。暗所対照における推定半減期は 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 <sup>1)</sup>	土壌	インドキサカルブ MP
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰・軽埴土	3 日
		沖積・埴壤土	8 日
圃場試験	300g ai/ha	火山灰・軽埴土	3 日
		沖積・埴壤土	32 日

1) : 容器内試験で原体、圃場試験で 10%フロアブル剤を使用

## 6. 作物残留試験

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

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

結果は別紙 3 に示されている。インドキサカルブ MP の最高値は、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 <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Fischerラット 雌雄各5匹	>1,500	>1,500	雌雄：円背位、鎮静 雄：肛門周囲部の被毛の汚れ 雌：削瘦、横臥位、起立不能、昏迷、昏睡、自発運動低下、挙尾、よろめき歩行、つま先歩行、後肢麻痺、拘縮、呼吸緩徐、体温低下、流涙、眼瞼下垂、眼球退色、眼周囲・鼻吻・顔・頭部及び外陰部の被毛の汚れ
経皮	SDラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	症状なし
吸入	SDラット 雌雄各5匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：鼻部の赤色分泌物、会陰部の黄色汚染 雄：会陰部の湿り 雌：眼の赤色分泌物、嗜眠、円背位、衰弱、歩行異常、呼吸困難、不動
		>5.5	>5.5	

\*：1%メチルセルロース(MC)に懸濁

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 雄 0、25、100 及び 200 mg/kg 体重、雌 0、12.5、50 及び 100 mg/kg 体重、溶媒: PEG) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

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

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

表 10 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

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

\*: 投与後の日数 /: この濃度での投与なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対し軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 24、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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・MCV、MCHの増加</li> <li>・TP及びGlob低下</li> </ul>	/
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb及びHt減少</li> <li>・脾へモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡3匹、切迫と殺2匹</li> <li>・MCV及びMCH増加</li> <li>・肝比重量<sup>1)</sup>増加</li> </ul>

<sup>1)</sup>：体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。



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

／：この濃度での投与なし

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

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いたインドキサカルブ MP の混餌（原体：雄 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"> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着</li> <li>・骨髓過形成</li> </ul>	／
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・MCV 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・Ht 減少</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・TP 及び Glob 低下</li> <li>・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着</li> <li>・骨髓過形成</li> </ul>
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 及び Hb 減少</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：この濃度での投与なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

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

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

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

病理組織学的検査において、80 ppm 以上投与群の雄及び 40 ppm 以上投与群の雌で脾臓の髓外造血亢進及び骨髓過形成が認められた。また、40 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓、腎臓、脾臓または骨髓におけるヘモジデリン沈着が認められた。これらの変化について 2000 年にピアレビューが実施された(変化が明らかな雌雄の高用量群を除く)。その結果、40 ppm 投与群の雌雄に観察された病理組織学的変化については、その病変の質及び程度において対照群との間に有意差はなく、ほぼ正常範囲に含まれる軽度なものであることから、40 ppm に投与の影響は認められないと結論されている。

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

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

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

### (3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いたインドキサカルブの混餌 (原体: 雄 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"> <li>・体重増加抑制 (1 例)</li> <li>・摂餌量及び食餌効率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (投与開始後 2 ヶ月まで)</li> <li>・摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
640 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球増加、ハイツ小体出現</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球増加、ハイツ小体出現</li> </ul>
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Bil 増加</li> <li>・肝クッパー細胞、腎尿細管上皮細胞、脾、骨髄ヘモジデリン沈着</li> <li>・骨髄過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Bil 増加</li> <li>・肝クッパー細胞、腎尿細管上皮細胞、脾、骨髄ヘモジデリン沈着</li> <li>・骨髄過形成</li> </ul>
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 投与群の雌で骨髄萎縮が認められた。この増加は、1 年以内に死亡した 7 例で認められたことに起因した。死因は不明であったが、検体投与に係るものと考えられた。

125 ppm 投与群の雌で認められた体重低下及び体重増加抑制は、統計学的有意差は認められなかったものの、同群の体重が期間中常に対照群より低かったこと、摂餌量にも変化が認められたこと、ならびに変化の程度から、検体投与の影響であると考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

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

表 22 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

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

／：この濃度での投与なし

### (3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。(参照 3)

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

表 23 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

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

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

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

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

表 24 18 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"> <li>・生存率低下</li> <li>・歩行及び行動異常、蒼白</li> <li>・胸水（6 例）</li> <li>・体重低下</li> <li>・脳の神経細胞変性及び壊死（2 例）</li> <li>・心筋壊死、出血または炎症（13 例、うち 1 例は軽微）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・うずくまり、過敏</li> <li>・脳の神経細胞変性及び壊死（2 例）</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛の汚れ（最高用量群は有意差なし）、斜頸、衰弱</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歩行及び行動異常、斜頸</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・体重増加抑制及び体重低下</li> <li>・脳の神経細胞変性及び壊死（1 例）</li> </ul>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

本試験は、インドキサカルブ MP を用いた試験成績で代替した。（参照 3）

Cr1 : CD VAF/Plus 系ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いたインドキサカルブ MP の混餌（原体：0、20、60 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.32	3.92	6.46
		雌	1.54	4.44	6.91
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.07	2.66	4.21
		雌	1.28	3.21	5.26

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。