

(案)

農薬評価書

カズサホス

(第4版)

2017年4月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) 吸収・分布・排泄.....	10
(2) 分布・排泄.....	11
(3) 代謝物同定・定量.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) とうもろこし.....	12
(2) バナナ.....	13
(3) はつかだいこん.....	14
(4) ばれいしょ.....	14
(5) トマト.....	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	15
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	15
(3) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命における比較試験.....	15
(4) 土壌吸着試験.....	16
(5) 土壌吸脱着試験.....	16
(6) ほ場における消失及び移動性試験.....	16
4. 水中運命試験.....	16
(1) 加水分解試験.....	16
(2) 加水分解試験（強酸性及び強アルカリ性条件下）.....	17
(3) 水中光分解試験.....	17

(4) 水中光分解試験 (光増感剤添加)	17
5. 土壌残留試験	17
6. 作物残留試験	18
(1) 作物残留試験	18
(2) 推定摂取量	18
7. 一般薬理試験	18
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)	22
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①	24
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	25
(3) 22か月間発がん性試験 (マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	26
(2) 発生毒性試験 (ラット)	27
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	27
13. 遺伝毒性試験	28
14. その他の試験	29
(1) ChE 活性阻害検討試験 (ラット)	29
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②: 製法比較	29
(3) 形質転換試験	30
Ⅲ. 食品健康影響評価	31
・別紙1: 代謝物/分解物略称	37
・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	42
・参照	43

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- | | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2000年 | 12月 | 21日 | 初回農薬登録 |
| 2004年 | 9月 | 27日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ、レタス等） |
| 2004年 | 10月 | 5日 | 厚生労働大臣から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1005003号）（参照1～61） |
| 2004年 | 10月 | 7日 | 第64回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2004年 | 12月 | 1日 | 第20回農薬専門調査会 |
| 2005年 | 5月 | 26日 | 第96回食品安全委員会（報告） |
| 2005年 | 5月 | 26日 | より2005年6月22日 国民からの意見・情報の募集 |
| 2005年 | 6月 | 29日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2005年 | 6月 | 30日 | 第101回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照63） |
| 2006年 | 4月 | 18日 | 残留農薬基準告示（参照64） |

－第2版関係－

- | | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2006年 | 7月 | 4日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ等） |
| 2006年 | 7月 | 18日 | 厚生労働大臣から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0718040号）、関係書類接受（参照65～67） |
| 2006年 | 7月 | 20日 | 第153回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2006年 | 11月 | 20日 | 第6回農薬専門調査会総合評価第二部会 |
| 2006年 | 12月 | 6日 | 第8回農薬専門調査会幹事会 |
| 2007年 | 1月 | 11日 | 第173回食品安全委員会（報告） |
| 2007年 | 1月 | 11日 | より2月9日 国民からの意見・情報の募集） |
| 2007年 | 2月 | 20日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2007年 | 2月 | 22日 | 第179回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照68） |
| 2007年 | 6月 | 27日 | 残留農薬基準告示（参照69） |

－第3版関係－

- | | | | |
|-------|----|-----|---|
| 2008年 | 2月 | 19日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みずな、ししとう等） |
|-------|----|-----|---|

- 2008年 3月 3日 厚生労働大臣から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 0303010 号）、関係書類の接受（参照 70～72）
- 2008年 3月 6日 第 229 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 6月 24日 第 40 回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 7月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 7月 3日 第 245 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 73）
- 2009年 7月 2日 残留農薬基準告示（参照 74）

－第 4 版関係－

- 2016年 11月 14日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1114 第 1 号）、関係書類の接受（参照 75～77）
- 2016年 11月 22日 第 630 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 2月 10日 第 61 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2017年 3月 29日 第 146 回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 4月 11日 第 645 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
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

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝

堀口逸子
村田容常

堀口逸子
村田容常

<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

* : 2005年10月1日から

(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 眞 (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
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

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

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

小野 敦

三枝順三

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

長野嘉介

林 真

本間正充

與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)

平塚 明 (座長代理)

堀本政夫 (座長代理)

桑形麻樹子

佐藤 洋

清家伸康

平林容子

本多一郎

森田 健

相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田真理子	吉田 充

<第 61 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀 藤本成明

<第 146 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀 永田 清 松本清司
上路雅子

要 約

有機リン系殺虫剤である「カズサホス」(CAS No. 95465-99-9)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、ChE 活性阻害検討試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(とうもろこし、バナナ等)、作物残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、カズサホス投与による影響は主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害に認められた。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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をカズサホス(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の0.01 mg/kg 体重/日であったが、より長期で実施された1年間慢性毒性試験では最高用量の0.02 mg/kg 体重/日でも毒性所見が認められず、最小毒性量が設定できないことから、一日摂取許容量(ADI)の設定根拠とするには不適切と考えられた。ADIの根拠には、毒性所見が認められている長期の試験である、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量0.025 mg/kg 体重/日がより適切と考えられた。したがって、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量0.025 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.00025 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

また、カズサホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた0.02 mg/kg 体重であったが、本試験の最小毒性量は25 mg/kg 体重であり、ラットを用いたChE活性阻害検討試験において無毒性量として0.5 mg/kg 体重が得られていることから、食品安全委員会農薬専門調査会は、総合的に判断し、本試験の無毒性量0.5 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺線虫剤）

2. 有効成分の一般名

和名：カズサホス

英名：cadusafos（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

和名：S, S-ジ-sec-ブチル=O-エチル=ホスホロジチオアート

英名：S, S-di-sec-butyl O-ethyl phosphorodithioate

CAS (No. 95465-99-9)

和名：O-エチル=S, S-ビス（1-メチルプロピル）ホスホロジチオアート

英名：O-ethyl S, S-bis(1-methylpropyl) phosphorodithioate

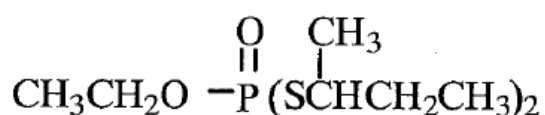
4. 分子式

$C_{10}H_{23}O_2PS_2$

5. 分子量

270.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

カズサホスは、1982年にFMC社により開発された有機リン系殺虫剤（殺線虫剤）であり、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫活性を持つ。

我が国では2000年12月21日に初回農薬登録された。

今回、残留農薬基準の変更に係る評価要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、カズサホスの 1-メチルプロピル基 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[met- ^{14}C]カズサホス」という。）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比放射能（質量放射能）からカズサホスの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収・分布・排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [met- ^{14}C]カズサホスを 1 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）で単回経口投与、非標識カズサホスを低用量で 14 日間反復経口投与後、同濃度の [met- ^{14}C]カズサホスを単回経口投与、若しくは 0.8 mg/kg 体重で単回静脈投与して、分布・排泄試験が実施された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 1 に示されている。残留放射能濃度は肝臓等で比較的高かったが、全組織で 0.06 $\mu\text{g/g}$ 未満であり、組織残留性は低かった。

いずれの投与群でも雌雄ともに吸収・排泄に大きな差はなく、投与後 48 時間で 90%TAR 以上が排泄され、組織・カーカス¹への残留は投与 168 時間後で 2.4%TAR 以下であった。

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率は、単回経口投与群で 62.7%TAR~71.6%TAR 及び 7.4%TAR~12.8%TAR、呼気中排泄率は投与後 72 時間で 10.9%TAR~15.0%TAR であり、主に尿中に排泄された。静脈内投与群及び反復投与群でもほぼ同様であった。糞中排泄率が 20%TAR 未満と低かったため、胆汁中排泄試験は実施されなかった。

静脈内投与群における尿中排泄率に対する単回及び反復経口投与後の尿中排泄率の比から、経口投与における吸収率は少なくとも 80%であると考えられた。（参照 3）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 1 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与経路	投与量	性別	投与 168 時間後
単回経口	1 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.057)、脂肪(0.033)、被毛(0.031)、その他(0.030 未満)
		雌	肝臓(0.035)、被毛(0.033)、脂肪(0.025)、その他(0.020 未満)
単回静脈	0.8 mg/kg 体重	雄	肺(0.054)、腎臓(0.046)、肝臓(0.043)、被毛(0.041)、その他(0.030 未満)
		雌	肺(0.055)、脂肪(0.025)、血液(0.025)、肝臓(0.023)、その他(0.020 未満)
反復経口	1 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(0.067)、被毛(0.063)、腎臓(0.052)、その他(0.030 未満)
		雌	被毛(0.053)、肝臓(0.035)、肺(0.021)、脂肪(0.021)、その他(0.020 未満)

(2) 分布・排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [met-¹⁴C] カズサホスを 20 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与して、分布・排泄試験が実施された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。残留放射能濃度は肝臓及び脂肪等で比較的高かったが、高用量投与群においても低用量投与群と同様に組織残留性は低く、全組織で 0.8 µg/g 未満であった。

投与後 48 時間以内に 90% TAR 以上が排泄され、雌雄間で大きな差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率は 74.7% TAR~78.6% TAR 及び 14.8% TAR~15.3% TAR、投与後 72 時間の呼気中排泄率は 13.4% TAR~13.7% TAR であり、主に尿中に排泄された。(参照 4)

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	性別	投与 168 時間後
単回経口 (20 mg/kg 体重)	雄	肝臓(0.77)、脂肪(0.56)、肺(0.43)、腎臓(0.41)、血液(0.41)、その他(0.35 未満)
	雌	脂肪(0.76)、肝臓(0.62)、肺(0.48)、カーカス(0.46)、腎臓(0.45)、血液(0.44)、その他(0.40 未満)

(3) 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [met-¹⁴C] カズサホスを低用量又は高用量で単回経口投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。また、0.8 mg/kg 体重の単回静脈内投与及び低用量の反復経口投与による試験が実施された。

尿及び糞中で認められた代謝物は表 3 に示されている。

各代謝物の生成量は雌雄間で大きな差は認められなかった。

カズサホスのラットにおける主要代謝経路は、①リン酸エステル加水分解による代謝物 B、C 及び D の生成、②加水分解により生成する 1-メチル-1-プロパンチオール中間体のチオール基の酸化による代謝物 J、Q 及び R の生成、③メチル化に続くメチルスルフィド基の酸化による代謝物 F 及び G の生成、さらに代謝物 G のブチル基の水酸化による代謝物 H 及び I の生成等であると考えられた。(参照 5)

表 3 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与経路	用量	試料	カズサホス	代謝物
単回経口	1 mg/kg 体重	尿	0.4~0.5	R(11.5~12.3)、C(8.5~13.6)、H 及び I(9.7~10.8)、B(5.3~7.6)、J(3.6~6.8)、D、Q、F 及び G(3.0 未満)
		糞	1.6~5.6	J(0.8~1.8)、C(1.0 未満)
	20 mg/kg 体重	尿	0.1~1.2	R(10.8~11.2)、C(8.6~9.9)、H 及び I(9.1~9.4)、B(7.3~8.6)、D(4.8~8.5)、J、Q、F 及び G(5.0 未満)
		糞	4.2~6.5	J(1.8~2.5)、C 及び D(1.0 未満)
単回静脈	0.8 mg/kg 体重	尿	0.1~0.4	R(15.1~23.9)、C(16.4~17.6)、H 及び I(13.1~14.6)、B(7.1~8.6)、J、D、Q、F 及び G(4.0 未満)
		糞	0.0	J(0.8~1.1)、C 及び D(1.0 未満)
反復経口	1 mg/kg 体重/日	尿	0.1~0.2	R(10.4~16.4)、C(9.5~9.6)、H 及び I(8.5~10.4)、B(8.1)、J、Q、F 及び G(4.0 未満)
		糞	0.1~1.1	J(0.7~1.1)、C(0.2~1.1)、D(1.0 未満)

*投与後 24 時間に採取された尿及び糞を代謝物分析試料として用いた。

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

とうもろこし（品種：Agway595-S）の播種時に粒剤に調製した[met-¹⁴C]カズサホスを 2,700 g ai/ha となるように土壤に散布し、散布 30 及び 60 日後に未成熟植物茎葉、78 日後に青刈り、106 日後（収穫期）に茎葉部及び成熟種実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 4 に示されている。なお、抽出残渣の放射能の多くはグルコース由来であると考えられた。

未変化のカズサホスは散布 30 日後の茎葉部にのみ 7.3%TRR 検出された。10%TRR を超える代謝物は G、J、K 及び N であった。(参照 6)

表 4 各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	カズサホス	代謝物
茎葉部 (30日後)	1.54	7.3	K(26.5) ^a 、G(14.2)、J(13.6)、B、D、H 及び N(10.0 未満)
茎葉部 (60日後)	0.85	ND	K(35.6) ^a 、J(16.8)、N(13.4) ^a 、B、D、G 及び H(10.0 未満)
青刈り (78日後)	0.87	ND	K(29.8) ^a 、J(18.7)、N(14.5) ^a 、D、G 及び H(10.0 未満)
収穫時の茎葉部 (106日後)	2.87	ND	K(27.2) ^a 、J(17.8)、D、G、H 及び N(10.0 未満)
穀粒 (106日後)	0.23	ND	K(26.6) ^a 、D、J 及び N(5.0 未満)

N.D. : 検出されず

^a : 遊離体及び抱合体の合計値

(2) バナナ

バナナ樹 (品種 : Orinoko) の株元に [met-¹⁴C]カズサホスを 96,000 g ai/ha となるように土壌に散布し、散布 158 日後に成熟果実及び葉を採取後、成熟果実については一群をそのまま試料とし、他群を黄色に熟すまで室温に放置後に試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 5 に示されている。

果実からは未変化のカズサホスは検出されず、葉から 3.3%TRR 検出されたのみであった。10%TRR を超える代謝物は G、H 及び K であった。(参照 7)

表 5 各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	カズサホス	代謝物
黄色果実	果肉	0.052	ND	H(51.7)、K(17.7)、G(3.1)
	果皮	0.031	ND	H(52.2)、G(18.8)、K(9.1)
緑色果実	果肉	0.031	ND	G(36.1)、H(11.9)、K(3.5)
	果皮	0.038	ND	G(48.1)、H(18.0)、K(3.4)
葉		0.021	3.3	H(30.1)、G(18.7)、K(8.5)

N.D. : 検出されず

(3) はつかだいこん

はつかだいこん（品種：雪小町）の播種時に[met-¹⁴C]カズサホスを 9,350 g ai/ha となるように土壌に混和し、処理 50 日後（成熟期）に茎葉、根部及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 6 に示されている。

未変化のカズサホスは、土壌では 70.2%TRR 検出されたが、根部及び茎葉部では 0.8%TRR 以下であった。主要代謝物は G で、茎葉部では 17.8%TRR 検出されたが、根部及び土壌では約 2.1%TRR 以下であった。（参照 8）

表 6 各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ジクロロメタン画分		水溶性画分
		カズサホス	代謝物	代謝物
根部	1.59	0.8	G(2.1)、M(0.1)、未同定代謝物(2.0 未満)	M(2.7)、未同定代謝物(4.0 未満)
茎葉部	5.03	0.4	G(17.8)、未同定代謝物(2.0 未満)	G(0.9)、未同定代謝物(10 未満)
土壌	10.7	70.2	G(0.7)、M(0.2)、未同定代謝物(1.5 未満)	

(4) ばれいしょ

[met-¹⁴C]カズサホスを 6,000 g ai/ha の用量で処理したポット土壌にばれいしょ（品種：不明）を植え付け、処理 160 日後の成熟期に塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

塊茎中の残留放射能濃度は 0.69～0.70 mg/kg であった。

塊茎中の代謝物を分析した結果、代謝物 V の抱合体が 32%TRR～37%TRR (0.22～0.25 mg/kg) 認められた。ほかに多くの未同定極性代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満 (0.05 mg/kg 未満) であった。未変化のカズサホスは 0.9%TRR～1.7%TRR (0.006～0.012 mg/kg) 認められた。（参照 78、79）

(5) トマト

カプセル懸濁液剤に調製した[met-¹⁴C]カズサホスを 4,000 g ai/ha の用量で灌水処理したポット土壌にトマト（品種：不明）を移植し、40 日後に 2,000 g ai/ha（計 6,000 g ai/ha）土壌処理し、最終処理 3、10、17、22 及び 24 日後（成熟期）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟期の最終処理 24 日後に採取した果実を除く植物体の残留放射能濃度は 438～987 mg/kg であった。果実へ移行した放射能は僅かであり、最終処理 3～22 日後で 0.028～0.093 mg/kg、24 日後で 0.126 mg/kg であった。

果実中放射能のほとんど（最大 95%）は果汁に認められた。最終処理 10 及び 24 日後の果汁中に、未変化のカズサホスが最大 6.3%TRR 及び代謝物 J が最大 6.6%TRR 認められ、ほかに抱合体を含む多くの未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 78、79）

カズサホスの植物における主要代謝経路は、①リン酸エステル部分の加水分解による代謝物 B 及び D の生成、代謝物 B のチオール基のメチル化とそれに続くスルホン体への酸化による代謝物 G の生成、②チオール基のスルホン酸への酸化による代謝物 J 及び K の生成、また、これらの経路によって生成した極性代謝物の抱合体化であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

シルト質埴壤土（米国）に[met-¹⁴C]カズサホスを 3.04 mg/kg 乾土となるように添加し、25±1°Cの暗条件下で 90 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

カズサホスの好氣的土壌条件における推定半減期は 11.3 日であった。主要分解物は G であり、14 日後に 7.5%TRR に達し、その後減衰した。カズサホスは土壌中で速やかに分解され、90 日後には、CO₂の検出が 70.9%TRR に達した。

カズサホスの土壌中における主要な分解経路は、リン酸エステル部分の加水分解及びそれに続くメチル化、硫黄原子の酸化であり、これらを経て最終的に CO₂まで無機化されると考えられた。（参照 9）

(2) 好氣的土壌中運命試験②

シルト質埴壤土（米国）及び砂壤土（米国）に[met-¹⁴C]カズサホスを 3.0 mg/kg 乾土となるように添加し、25±1°Cの暗条件下で 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

カズサホスの好氣的土壌条件における推定半減期は両土壌で 45 日であった。120 日後に CO₂はシルト質埴壤土で 42.9%TRR、砂壤土で 51.2%TRR 認められた。土壌中の抽出可能な残留放射能のほとんどがカズサホスであり、120 日後のシルト質埴壤土及び砂壤土中で 22.8%TRR 及び 14.5%TRR 認められた。ほかに 5~8 種類の未知分解物が認められたが、いずれも 1.5%TRR 未満であった。両土壌ともに 120 日後の抽出残渣比率は約 32%TRR であり、このうちカズサホスが 3.1%TRR~6.1%TRR 認められた。（参照 10）

(3) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命における比較試験

シルト質埴壤土（米国）に[met-¹⁴C]カズサホスを 2.92 mg/kg 乾土となる

ように添加し、 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ の暗条件下で、好氣的条件下では 76 日間、嫌氣的条件下では添加後 15 日目に注水し、湛水状態とした後 67 日間インキュベートして、カズサホスの好氣的及び嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的及び嫌氣的湛水土壤中運命における比較は表 7 に示されている。

なお、嫌氣的湛水土壤中での推定半減期はカズサホスで 55 日、分解物 G で 16 日であった。（参照 11）

表 7 好氣的及び嫌氣的湛水土壤中運命における比較 (%TAR)

土壤中におけるカズサホス 及び分解物	好氣的土壤	嫌氣的湛水土壤
	処理 76 日後	湛水 67 日後
カズサホス	1.8	18.7
G	0.7	0.4
累積 CO_2	67.3	44.7

(4) 土壤吸着試験

カズサホス（非標識体）を用い、4 種類の国内土壤（シルト質埴壤土：茨城、砂質埴壤土：愛知、軽埴土：和歌山及び高知）における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2.49~6.27、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{\text{ads}}_{\text{oc}}$ は 187~287 であった。（参照 12）

(5) 土壤吸脱着試験

4 種類の土壤（微細砂土、砂壤土、シルト質壤土及びシルト質埴壤土：いずれも米国）を用いて、 $[\text{met-}^{14}\text{C}]$ カズサホスの土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2~6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{\text{ads}}_{\text{oc}}$ は 144~351、Freundlich の脱着係数 K^{des} は 4~9、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{\text{des}}_{\text{oc}}$ は 308~671 であった。（参照 13）

(6) ほ場における消失及び移動性試験

ほ場（壤土：米国）に $3,360 \text{ g ai/ha}$ となるようにカズサホス（非標識体）を散布して、消失・移動性試験が実施された。

カズサホスは主に 0~15 cm 層に留まり、それより下層には移動しなかった。また、大部分が散布 360 日までに分解された。（参照 14）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、 $[\text{met-}^{14}\text{C}]$ カズサホスを 5 mg/L となるように添加して、

25℃の暗条件下で 34 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5 及び 7 においては分解が認められなかったため、推定半減期は算出されなかった。カズサホスの pH 9 における推定半減期は 179 日であり、添加 34 日後には未変化のカズサホスが 90.6%**TAR**、主要分解物として C が 10.0%**TAR** 検出された。（参照 15）

（2）加水分解試験（強酸性及び強アルカリ性条件下）

塩酸及び水酸化ナトリウムの 0.01、0.1、0.5 及び 1.0 mol/L 水溶液に、[met-¹⁴C]カズサホスを 10 mg/L となるように添加して、1 時間還流する強酸性及び強アルカリ性条件下における加水分解試験が行われた。

塩酸溶液中では、いずれも 90%**TRR** 以上が未変化のカズサホスとして認められたが、水酸化ナトリウム溶液中ではいずれも 5%**TRR** 以下であった。カズサホスは酸性条件下では安定であるが、アルカリ性条件下で分解すると考えられた。（参照 16）

（3）水中光分解試験

滅菌蒸留水及び滅菌自然水（pH 7.4、河川水、埼玉）に 5 mg/L となるように [met-¹⁴C]カズサホスを添加し、25±1℃、キセノン光（光強度：404 W/m²、波長：300~800 nm、光強度：36.5 W/m²、波長：300~400 nm）で 14 日間照射して、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は光照射区において、滅菌蒸留水で 6.8 日、滅菌自然水で 3.3 日、北緯 35 度（東京）春の自然太陽光換算で、32 及び 15 日であり、暗所対照区では、滅菌蒸留水及び滅菌自然水とともに 1 年以上であった。（参照 17）

（4）水中光分解試験（光増感剤添加）

滅菌蒸留水に [met-¹⁴C]カズサホスを 1 mg/L となるように添加した試料に、光増感剤としてアセトンを 1 mg/L となるように添加し、断熱処理した水浴（25℃）中に入れ、太陽光を 30 日間照射して、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は光増感剤無添加区で 174 日、光増感剤添加区で 115 日であった。カズサホスは、太陽光に対して比較的安定であると考えられた。全ての試験区で 30 日後に未変化のカズサホスが 80%**TRR** 以上、分解物として S、T、U 等が認められたが、いずれも 2.0%**TRR** 未満と僅かであった。（参照 18）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・壤土（長野）を用いて、カズサホス及び分解物 G を分析対象化合物とした畑地条件における土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 8 に示されている。

分解物 G は最高で 0.2 mg/kg 認められたが、ほとんどが定量限界 (0.1 mg/kg) 未満であり、推定半減期は算出されなかった。(参照 19)

表 8 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	カズサホス
容器内試験	9.0 mg/kg	火山灰土・軽埴土	34 日
		沖積土・壤土	28 日
ほ場試験	9.0 kg ai/ha	火山灰土・軽埴土	46 日
		沖積土・壤土	43 日

*容器内試験で純品、ほ場試験でマイクロカプセル粒剤を使用

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

だいた、野菜等を用いて、カズサホス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。

カズサホスの最大残留値は、処理 164 日後に収穫したごぼうの 0.140 mg/kg であった。(参照 20~24、72)

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、カズサホスを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、カズサホス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・調理による残留量の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 9 食品中から摂取されるカズサホスの推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	1.52	0.84	1.33	1.83

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、イヌ、ウサギ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 10 に示されている。(参照 60)

表 10 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)	最大無作 用量 (mg/kg 体重)	最小作 用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
一般状態	マウス	雄 5 雌 5	0、6.7、 20、60 (経口)	6.7	20	60 mg/kg 体重投与群： 雌雄：群居性の低下、体温 低下、身悶え、握力低下及 び四肢の弛緩 雄：自発運動低下、よろめ き歩行、腹這い姿勢、立 毛、振戦、躯体の弛緩及び 流涎 雌：下痢及び皮膚蒼白 20 mg/kg 体重以上投与群： 雄：皮膚蒼白及び下痢 雌：立毛、自発運動低下、 よろめき歩行及び躯体の弛 緩(20 mg/kg 体重のみ) 60 mg/kg 体重投与群で雌 1 例死亡	
中枢神経系	自発運動	マウス	雄 5	0、6.7、 20、60 (経口)	20	60	自発運動量減少
	睡眠時間				20	60	60 mg/kg 体重投与群で 3 例 死亡
	鎮痛作用				6.7	20	延長傾向 痛覚抑制 (酢酸 writhing 法)
	体温	ラット		0、3、 10、30 (経口)	30	—	投与による影響なし
骨格筋	懸垂試験	マウス	雄 5	0、6.7、 20、60 (経口)	20	60	懸垂時間の延長
	横隔 神経筋 標本	ラット	雄 4	0、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L	抑制
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 5	0、3、 10、30 (経口)	10	30	縮瞳

呼吸・循環器系	呼吸・ 血圧・ 血流量・ 心電図・ 心拍数	ビーグル犬 (麻酔)	雄 3	0、0.1、 0.3、1 (静脈内)	0.1	0.3	呼吸数減少
消化器系	炭末輸送能	マウス	雄 5	0、6.7、 20、60 (経口)	10	20	炭末輸送能亢進傾向(有意差なし)
	摘出回腸	モルモット	雄 4	0、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L	抑制
腎臓	腎機能	ラット	雄 5	0、3、 10、30 (経口)	30	—	投与による影響なし
血液	血液凝固	ウサギ	雄 3	0、6.7、 20、60 (経口)	60	—	投与による影響なし

*検体は、横隔神経筋標本、呼吸器・循環器系及び摘出回腸に関連する試験ではポリエチレングリコールに懸濁して投与した。その他の試験はコーン油に懸濁して経口投与した。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

カズサホス（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 11 に示されている。（参照 25~32）

表 11 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット ¹⁾ 雌雄各 10 匹	48	30	投与量：雄：30、40、50 及び 75 mg/kg 体重、雌：20、25、30、40、45 及び 50 mg/kg 体重 雄：50 mg/kg 体重以上、雌：30 mg/kg 体重以上：筋力低下、血尿、血涙、着色鼻汁又は過敏反応等 雄：40 mg/kg 体重以上、雌：25 mg/kg 体重以上：振戦 雄：30 mg/kg 体重以上、雌：20 mg/kg 体重以上：下腹部の汚れ、流涙、自発運動低下及び流涎 雄：40 mg/kg 体重以上で死亡例

				雌：25 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット ²⁾ 雌雄各 10 匹	131	39	<p>投与量：雄：40、80、120、150 及び 200 mg/kg 体重、雌：20、30、40 及び 60 mg/kg 体重</p> <p>雄：120 mg/kg 体重以上：血涙、流涎、横臥等 雌：40 及び 30 mg/kg 体重：振戦、横臥又は着色鼻汁 雄：40 mg/kg 体重以上、雌：20 mg/kg 体重以上：下腹部の汚れ、自発運動低下、下痢及び流涙</p> <p>雄：40 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：30 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	SD ラット ²⁾ 雌雄各 10 匹	80	42	<p>投与量：雄：50、70 及び 100 mg/kg 体重、雌：30、35、40 及び 50 mg/kg 体重</p> <p>雄：70 mg/kg 体重：脱毛 雄：50 mg/kg 体重以上、雌：30 mg/kg 体重以上：下腹部の汚れ、歩行異常、自発運動低下、下痢及び流涙、着色鼻汁、血涙（雄のみ）及び脱毛（雌のみ）</p> <p>雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：35 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	SW マウス 雌雄各 10 匹	68	82	<p>投与量：雄：60、65、67、70、80 及び 90 mg/kg 体重、雌：60、65、70、80、85 及び 90 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：60 mg/kg 体重以上：下腹部の汚れ、下痢、自発運動低下及び振戦</p> <p>雄：60 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：65 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	74	67	<p>投与量：雌雄：0、40、50、63、79 及び 100 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：63 mg/kg 体重以上：間代性痙攣、流涎及び流涙等 雌雄：50 mg/kg 体重以上：歩行異常、自発運動低下及び不規則呼吸</p> <p>雄：63 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：50 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
経皮	NZW ウサギ	24	42	筋力低下等

	雌雄各 5 匹			
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	12	11	筋力低下等
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		不規則呼吸等
		0.04	0.026	

1) : コーン油に溶解 (10% w/v)

2) : コーン油に溶解 (1% w/v)

代謝物 G を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 33)

表 12 急性毒性試験概要 (代謝物 G)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,580	2,540	自発運動低下等

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、0.02、25 及び 40 mg/kg 体重) 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 13 に示されている。

一般状態の投与に関連したいずれの臨床症状も、試験 5 日までに回復が認められた。

本試験において、25 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で下痢、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.02 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 34)

表 13 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
40 mg/kg 体重	・被毛汚染	・死亡率の増加 (20%) ・取扱い時の跛行、流涙、流涎、尿 プール数の増加、テールフリック 潜時延長、後肢握力低下 ・自発運動量減少
25 mg/kg 体重以上	・下痢、腹部性器の汚染、口の分泌 物、糞の減少、血尿、振戦及び消 沈 ・自発運動量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・下痢、腹部性器の汚染、口の分泌 物、糞の減少、血尿、振戦及び消 沈 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) *
0.02 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

* : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

雑種のニワトリ（検体投与群：雌 40 羽、対照群及び陽性対照群：雌 10 羽）を用い、アトロピン 10 mg/kg 体重を筋肉内投与後、カズサホス（原体：0 及び 8 mg/kg 体重、溶媒：コーン油、初回投与の 21 日後に 2 回目投与）2 回強制経口投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。なお、溶媒対照群としてコーン油のみ、陽性対照群には TOCP（500 mg/kg 体重）を経口投与した。

カズサホス投与群では投与後 3 日間に体重及び摂餌量の減少が認められ、投与 1 日後から死亡（16 例）、よろめき歩行（全例）、鎮静化、起立不能等が認められ、2 回目投与後も同様の症状が認められたが、3～4 日後には回復した。

カズサホス投与群の 1 例で脊髄に軽度の軸索変性が認められたが、軸索変性は対照群でも認められており、投与の影響ではないと考えられた。遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 35）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施され、カズサホスは皮膚に対する刺激性は認められず、眼に極軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、Buehler 法では皮膚感作性は認められなかったが、Maximization 法において中等度の感作性が認められた。（参照 36~39）

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 15 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.5、1.0、5.0 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 14 を参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、28 日間の休薬期間後にも観察が行われた。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	0.5 ppm	1.0 ppm	5.0 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.007	0.033	0.067	0.327	59.1
	雌	0.008	0.038	0.076	0.389	67.1

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

5.0 ppm 投与群雌雄では 28 日間の休薬期間後、いずれの試験項目も対照群と差は認められず、ChE 活性も回復した。

本試験において、5.0 ppm 以上投与群雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以

上) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.0 ppm (雄 : 0.067 mg/kg 体重/日、雌 : 0.076 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40、41)

表 15 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
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡* (11 例のうち 9 例が切迫と殺) (投与 8~13 日) ・下腹部の汚れ、衰弱、自発運動量減少、後肢の開脚及び振戦 (投与 4 日以降) ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1~5、7~9、11 週) ・Hb、RBC 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・TP、Glob 及び Glu 減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・骨髓低形成 ・胸腺リンパ組織壊死/低形成 ・膵腺房細胞顆粒減少 ・腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節及び脾リンパ組織低形成 ・肝及び顎下腺の萎縮 ・前胃上皮下浮腫、前胃上皮過形成、角化亢進、前胃びらん、前胃潰瘍及び腺胃びらん ・精巢支持細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡* (13 例のうち 8 例が切迫と殺) (投与 7~79 日) ・下腹部の汚れ、衰弱、自発運動量減少、後肢の開脚及び振戦 (投与 5 日以降) ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1~3 週) ・Hb 減少 ・PLT 増加 ・Alb、TP 及び Glob 減少 ・無機リン及び BUN 増加 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・骨髓低形成 ・胸腺リンパ組織壊死/低形成 ・膵腺房細胞顆粒減少 ・腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節及び脾のリンパ組織低形成 ・肝及び顎下腺の萎縮 ・前胃上皮下浮腫、前胃上皮過形成/角化亢進、前胃びらん、前胃潰瘍及び腺胃びらん ・子宮萎縮
5.0 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例 : 死因不明) ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
1.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*死因は ChE 活性阻害によるものと考えられる。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、0.01、0.03 及び 0.09 mg/kg 体重/日) 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、投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 0.09 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 42、43)

(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 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、0.1、0.5 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 16 を参照) 投与による亜急性神経毒性試験が

実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	0.5 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.006	0.031	20.0
	雌	0.007	0.037	23.1

本試験において、300 ppm 投与群雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)、体重増加抑制 (雄: 投与 1~13 週、雌: 投与 1~2 週) 及び摂餌量減少 (雄: 投与 1~3 週、11~13 週、雌: 投与 1 週)、着地開脚幅 (雄: 投与 4 及び 13 週) 及び前肢握力減少 (雄: 投与 4 週)、雌で触診に対する過敏反応 (投与 25~28 日) 及び糞の減少 (投与 4~77 日) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm (雄: 0.031 mg/kg 体重/日、雌: 0.037 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 44)

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) を用いたカプセル経口 (原体: 0、0.0002、0.001、0.005 及び 0.02 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 0.02 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 43、45)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.1、0.5、1.0 及び 5.0 ppm、平均検体摂取量は表 17 を参照) 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 17 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		0.1 ppm	0.5 ppm	1.0 ppm	5.0 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0044	0.022	0.045	0.222
	雌	0.0056	0.028	0.055	0.280

各投与群雄については死亡率が 75% を上回る可能性があったため、投与開始 100 週後で試験を終了したが、死亡動物数については各群に差はなく、投与の影響は認められなかった。本試験の生存率は、当該系統の背景データの範囲内であった。

本試験において、5.0 ppm 投与群雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）、雌で自発運動量減少（投与 525 日以降）及び Eos 減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.0 ppm（雄：0.045 mg/kg 体重/日、雌：0.055 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 47）

（3）22 か月間発がん性試験（マウス）

SW マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.5、1.0 及び 5.0 ppm、平均検体摂取量は表 18 を参照）投与による 22 か月間発がん性試験が実施された。

表 18 22 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	0.5 ppm	1.0 ppm	5.0 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.014	0.072	0.141	0.705
	雌	0.020	0.097	0.189	1.00

本試験において、5.0 ppm 投与群雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）及び副腎皮質萎縮、雄で副腎皮質限局性過形成、雌で十二指腸粘膜過形成、1.0 ppm 以上投与群雄で腎壊死性動脈炎が認められたことから、無毒性量は雄で 0.5 ppm（0.072 mg/kg 体重/日）、雌で 1.0 ppm（0.189 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 46）

1 2. 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 25 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.5 及び 5.0 ppm、平均検体摂取量は表 19 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 19 2 世代繁殖試験（ラット）における検体摂取量

投与群		0.1 ppm	0.5 ppm	5.0 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.0052	0.025	0.262
		雌	0.0073	0.034	0.339
	F ₁ 世代	雄	0.0055	0.028	0.287
		雌	0.0075	0.037	0.373

本試験において、親動物では 5.0 ppm 投与群雌雄で育成期間に体重増加抑制（F₁）、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（F₁）、雄で脳比重量²増加

²体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(F₁)、雌で哺育期間に体重増加抑制 (F₁) が認められたが、児動物では投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄で 0.5 ppm (P 雄 : 0.025 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.034 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 0.028 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 0.037 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で本試験の最高用量 5.0 ppm (F₁ 雄 : 0.262 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 0.339 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 0.287 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 0.373 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 48)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、2.0、6.0 及び 18.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、6.0 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で自発運動低下等、同投与群の胎児で骨化遅延の発現頻度上昇が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 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 49)

表 20 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
18.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛、発声 (妊娠 15 日以降)、眼球突出 (妊娠 12 日以降)、攣縮 (妊娠 11 日以降) ・体重 (妊娠 15 及び 20 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~13 日及び 13~20 日) 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重
6.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下 (妊娠 14 日以降)*、口腔分泌物 (妊娠 14 日)、下痢 (妊娠 12 日)、腹部の汚れ、着色流涙、振戦 (妊娠 15 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨化遅延の発現頻度上昇
2.0 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*18.0 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7 日以降

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、0.1、0.3 及び 0.9 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、0.9 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡 (2 例、妊娠 20 及

び 23 日)、流産(妊娠 27 日)、過敏症(妊娠 9 日)、下痢(妊娠 8 日)、呼吸困難、よろめき歩行、運動失調、筋協調性低下及び衰弱(妊娠 15 日以降)が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 0.3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 0.9 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 50)

1 3. 遺伝毒性試験

カズサホス(原体)の細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 21 に示されているとおり、全て陰性であったことから、カズサホスに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 51~57)

表 21 遺伝毒性試験結果概要(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①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	12~1,200 µg/プレート (+S9) 3.4~340 µg/プレート (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	8~900 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~313 µg/プレート (+S9) 313~5,000 µg/プレート (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (<i>HGPRT</i> 遺伝子座)	① : 110~140 µg/mL (+S9) 80~95 µg/mL (-S9) ② : 5.00~125 µg/mL (+S9) 2.50~75.0 µg/mL (-S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット初代培養肝細胞	11~47 µg/mL (18 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	13.1~78.8 µg/mL (+/-S9) (+S9 は 2 時間処理し 14 時間後に、-S9 は 16 時間の処理後に標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	雌雄 : 68.3 mg/kg 体重 (強制単回経口投与、投与 6、24、48 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

また、主として植物及び土壤中由来の代謝物 G の細菌を用いた復帰突然変異

試験が実施された。

結果は表 22 に示されているとおり、陰性であった。（参照 59）

表 22 遺伝毒性試験結果概要（代謝物 G）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の試験

(1) ChE 活性阻害検討試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に強制経口（原体：0、0.02、0.1、0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg 体重）投与し、投与 4 時間後³にと殺して脳及び赤血球 ChE 活性阻害検討試験が実施された。

いずれの投与群においても、雌雄全ての動物は投与 4 時間後の計画と殺時まで生存し、臨床所見は認められなかった。

2.5 mg/kg 体重以上投与群の雌雄において、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

本試験において、2.5 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 76、77）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②：製法比較

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用い、旧製造工程による原体 A 及び新製造工程による原体 A'を強制経口（原体：0、0.001、0.01 及び 0.1 mg/kg 体重/日）投与して、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

旧製造工程による原体 A 及び新製造工程による原体 A'の 0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。旧及び新原体投与動物の平均値を投与群別に比較した場合、値はほぼ同様であり、統計学的有意差は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.01 mg/kg 体重/日であると考えられた。

なお、本評価書中、新製造工程による原体を用いた毒性試験は、参照 27、29、31、34、39、44、53、56、60 及び 77 であり、その他の毒性試験には旧

³ 原体 12.5 mg/kg を単回投与して、投与 4 及び 8 時間後に赤血球及び脳 ChE 活性を測定した予備試験の結果、投与 4 時間後に赤血球 ChE 活性の著しい阻害が有意に認められたため、設定された。

製造工程による原体を用いている。(参照 61)

(3) 形質転換試験

マウス線維芽細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 58)

表 23 形質転換試験 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
形質転換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	0.06~0.09 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (+S9) 0.01~0.07 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (-S9) (+/-S9 とともに 2 時間処理)	陽性 (+S9)

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「カズサホス」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、ラットを用いた ChE 活性阻害検討試験の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したカズサホスのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は少なくとも 80%と考えられた。投与放射能は主に尿中に排泄された。尿中からは未変化のカズサホスは僅かしか認められず、主要代謝物として R、C 等が認められた。

¹⁴C で標識したカズサホスの植物体内運命試験の結果、未変化のカズサホスはほとんど認められず、代謝物として G、H、J、K、N 及び代謝物 V の抱合体が 10%TRR を超えて認められた。

カズサホスを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、カズサホスの最大残留値は、ごぼうの 0.140 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、カズサホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害に認められた。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。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として G、H、J、K、N 及び代謝物 V の抱合体が認められた。代謝物 G、H 及び J はラットでも検出される代謝物であること、代謝物 K、N 及び代謝物 V の抱合体は高極性の物質であると考えられることから、農産物中の暴露評価対象物質をカズサホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 24 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.01 mg/kg 体重/日であったが、より長期で実施された 1 年間慢性毒性試験では最高用量の 0.02 mg/kg 体重/日でも毒性所見が認められず、最小毒性量が設定できないことから、一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とするには不適切と考えられた。ADI の根拠には、毒性所見が認められている長期の試験である、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量 0.025 mg/kg 体重/日がより適切と考えられた。したがって、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量 0.025 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00025 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、カズサホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた 0.02 mg/kg 体重であったが、本試験の最小毒性量は 25 mg/kg 体重であり、ラットを用いた ChE 活性阻害検討試験において無毒性量として 0.5 mg/kg 体重が得られていることから、食品安全委員会農薬専門調査会は、総合的に判断し、本試験の無毒性量 0.5 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.005

mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.00025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.005 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	ChE 活性阻害検討試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<参考>

<JMPR、2009 年>

ADI	0.0005 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)	0.045 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.001 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EFSA、2009年>

ADI	0.0004 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)	0.045 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.003 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 78~81)

表 23 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	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	0、0.1、0.5、 1.0、5.0、800 ppm ----- 雄：0、0.007、 0.033、0.067、 0.327、59.1 雌：0、0.008、 0.038、0.076、 0.389、67.1	雄：0.067 雌：0.076	雄：0.327 雌：0.389	雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害（20%以上）
	90 日間亜急性 神経毒性試験	0、0.1、0.5、 300 ppm ----- 雄：0、0.006、 0.031、20.0 雌：0、0.007、 0.037、23.1	雄：0.031 雌：0.037	雄：20.0 雌：23.1	雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20% 以上）、体重増加抑 制及び摂餌量減少等
	2 年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	0、0.1、0.5、 1.0、5.0 ppm ----- 雄：0、 0.0044、 0.022、0.045、 0.222 雌：0、 0.0056、 0.028、0.055、 0.280	雄：0.045 雌：0.055	雄：0.222 雌：0.280	雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害（20%以上） (発がん性は認めら れない)
	2 世代繁殖試 験	0、0.1、0.5、 5.0 ppm ----- P 雄：0、 0.0052、 0.025、0.262 P 雌：0、 0.0073、 0.034、0.339 F ₁ 雄：0、 0.0055、 0.028、0.287 F ₁ 雌：0、 0.0075、 0.037、0.373	親動物 P 雄：0.025 P 雌：0.034 F ₁ 雄：0.028 F ₁ 雌：0.037 児動物 F ₁ 雄：0.262 F ₁ 雌：0.339 F ₂ 雄：0.287 F ₂ 雌：0.373	親動物 P 雄：0.262 P 雌：0.339 F ₁ 雄：0.287 F ₁ 雌：0.373 児動物 F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：－	親動物 雌雄：体重増加抑制 及び赤血球 ChE 活性 阻害（20%以上） 児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性試験	0、2.0、6.0、 18.0	母動物及び胎 児：2.0	母動物及び胎 児：6.0	母動物： 自発運動低下等 胎児： 骨化遅延の発現頻度

					上昇 (催奇形性は認められない)
マウス	22 か月間発がん性試験	0、0.1、0.5、1.0、5.0 ppm ----- 雄：0、0.014、0.072、0.141、0.705 雌：0、0.020、0.097、0.189、1.00	雄：0.072 雌：0.189	雄：0.141 雌：1.00	雄：腎壊死性動脈炎 雌：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、副腎皮質萎縮等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、0.1、0.3、0.9	母動物：0.3 胎児：0.9	母動物：0.9 胎児：-	母動物： 流産、呼吸困難等 胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験①	0、0.01、0.03、0.09	雌雄：0.09	雌雄：-	毒性所見なし
	90 日間亜急性毒性試験②	0、0.001、0.01、0.1	雌雄：0.01	雌雄：0.1	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	1 年間慢性毒性試験	0、0.0002、0.001、0.005、0.02	雌雄：0.02	雌雄：-	毒性所見なし
ADI	NOAEL：0.025 SF：100 ADI：0.00025				
ADI 設定根拠資料	ラット 2 世代繁殖試験				

注) ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

-：最小毒性量は設定できなかった。

表 24 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (自律神経系)	雄：0、3、10、30	雄：10 雄：縮瞳
	急性毒性試験①	雄：30、40、50、75 雌：20、25、30、 40、45、50	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、流涎等
	急性毒性試験②	雄：40、80、120、 150、200 雌：20、30、40、60	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、流涙等
	急性毒性試験③	雄：50、70、100 雌：30、35、40、50	雌雄：－ 雌雄：歩行異常、自発運動低下等
	急性神経毒性 試験	雌雄：0、0.02、25、 40	雌雄：0.02 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、振戦等
	ChE 活性阻害 検討試験	雌雄：0、0.02、0.1、 0.5、2.5、12.5	雌雄：0.5 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	発生毒性試験	0、2.0、6.0、18.0	母動物：6.0 母動物：自発運動低下
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雌雄：0、6.7、20、60	雌雄：6.7 雄：下痢及び皮膚蒼白 雌：自発運動低下、よろめき歩行等
	一般薬理試験 (中枢神経系)	雄：0、6.7、20、60	雄：20 雄：自発運動量減少
	急性毒性試験①	雄：60、65、67、70、 80、90 雌：60、65、70、80、 85、90	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、振戦等
	急性毒性試験②	雌雄：0、40、50、63、 79、100	雌雄：40 雌雄：歩行異常、自発運動低下等
ARfD			NOAEL：0.5 SF：100 ARfD：0.005
ARfD 設定根拠資料			ラット ChE 活性阻害検討試験

注) ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定できなかった

¹⁾：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/分解物略称>

略称	化学名
B	<i>S,S</i> -ジ- <i>sec</i> -ブチルジチオリン酸
C	<i>S</i> - <i>sec</i> -ブチル- <i>O</i> -エチルチオリン酸
D	<i>S</i> - <i>sec</i> -ブチルチオリン酸
F	2-ブチル=メチル=スルホキシド
G	2-ブチル=メチル=スルホン
H	メチル=1-メチル-2-ヒドロキシプロピル=スルホン (スレオ体)
I	メチル=1-メチル-2-ヒドロキシプロピル=スルホン
J	1-メチルプロピルスルホン酸
K	2-ヒドロキシ-1-メチルプロピルスルホン酸
M	ジ- <i>sec</i> -ブチル=ジスルフィド
N	ブタンジオール
Q	エタンスルホン酸
R	メタンスルホン酸
S	2-ブチル=エチル=スルホキシド
T	2-ブチル=エチル=スルホン
U	2-ブチルチオール
V	1-カルボキシヒドロキシイソプロピルメチルスルホン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Eos	好酸球数
FOB	機能観察検査
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TOCP	Tri- <i>o</i> -cresyl-phosphate
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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					カズサホス	
					最高値	平均値
さといも (露地) (塊茎) 2001年	1	9,000	1	135	<0.005	<0.005
	1			142	<0.005	<0.005
	1			149	0.008	0.007**
	1			159	0.006	0.006
	1			166	<0.005	<0.005
	1			173	0.007	0.006
かんしょ (露地) (塊根) 1998年	1	9,000	1	109	0.002	0.002
	1			116	0.001	0.001**
	2			120-123	0.004	0.002
	1			127	0.003	0.002
	1			134	0.003	0.002
だいこん (施設) (根部) 1998年	1	9,000	1	57	0.010	0.007
	2			64	0.007	0.005
	2			71	0.009	0.006
	1			78	0.007	0.004
	1					
だいこん (施設) (葉部) 1998年	2	9,000	1	13-15	0.010	0.002
	2			18-22	0.008	0.006
	2			57-64	0.004	0.002**
	2			71-78	0.002	0.001**
	2					
キャベツ (施設) (茎葉) 2003年	2	6,000	1	61-64	<0.001	<0.001
	2			68-71	<0.001	<0.001
	3			75-78	<0.001	<0.001
	1			82	<0.001	<0.001
	1			89	<0.001	<0.001
	1			102	<0.001	<0.001
	1			109	<0.001	<0.001
	1			116	<0.001	<0.001
みずな (施設) (茎葉) 2006年	2	6,000	1	33	0.013	0.012
	2			40	0.009	0.006
	2			47	0.004	0.003
ごぼう (露地) (根部) 2005年	1	6,000	1	157	0.109	0.097
	1			159	0.002	0.002
	2			164	0.140	0.097
	1			165	0.003	0.002
	2			166	0.005	0.005
	1			171	0.109	0.078
	1			172	0.002	0.002**
	1			173	0.007	0.007
	1			177	<0.001	<0.001
	1			178	0.002	0.002
	1			179	0.002	0.002**
	1			184	<0.001	<0.001
	1			191	<0.001	<0.001
	1			197	0.001	0.001
1	204	0.002	0.002			
1	211	0.001	0.001			
レタス (施設) (茎葉) 2003年	1	6,000	1	43	0.002	0.002**
	2			49-50	0.005	0.003**
	3			55-57	0.001	0.001**
	3			62-64	<0.001	<0.001
	2			69-71	<0.001	<0.001
	1			78	<0.001	<0.001

作物名 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					カズサホス	
					最高値	平均値
にんにく (露地) (鱗茎) 2002年	1	9,000	1	215	<0.005	<0.005
	1			222	<0.005	<0.005
	1			229	<0.005	<0.005
	1			249	<0.005	<0.005
	1			256	<0.005	<0.005
	1			263	<0.005	<0.005
トマト (施設) (果実) 2000年	1	9,000	1	49	<0.001	<0.001
	2			53-56	0.001	0.001**
	2			60-63	<0.001	<0.001
	1			67	<0.001	<0.001
ミニトマト (施設) (果実) 2009年	1	9,000	1	82	<0.001	<0.001
	1			89	<0.001	<0.001
	1			96	<0.001	<0.001
	1			113	<0.001	<0.001
	1			120	<0.001	<0.001
	1			127	<0.001	<0.001
ピーマン (施設) (果実) 2005年	2	6,000	1	53-55	0.001	0.001**
				60-62	0.001	0.001**
				67-69	<0.001	<0.001
ししとう (施設) (果実) 2005年	1	6,000	1	52	<0.001	<0.001
				59	0.002	0.002
				66	0.002	0.002
				72	<0.001	<0.001
				79	<0.001	<0.001
				86	<0.001	<0.001
なす (施設) (果実) 2001年	1	9,000	1	37	<0.005	<0.005
	1			44	<0.005	<0.005
	1			51	<0.005	<0.005
	1			59	<0.005	<0.005
	1			66	<0.005	<0.005
	1			73	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 1998年	2	9,000	1	35-38	0.012	0.008
				42-45	0.007	0.005
				49-52	0.005	0.004
すいか (施設) (果実) 1998年	2	9,000	1	95	0.002	0.001**
				102	0.001	0.001**
メロン (施設) (果実) 2000年	1	9,000	1	76	0.002	0.002
	1			83	0.003	0.002
	2			89-90	0.004	0.003
	1			96	0.003	0.003
	1			103	0.003	0.002
ほうれんそう (施設) (茎葉) 2003年	3	6,000	1	33-36	0.004	0.003
	5			39-43	0.032	0.007**
	6			46-50	0.016	0.005**
	3			53-55	0.006	0.005
	1			61	0.002	0.002
いちご (施設) (果実) 2003年	1	6,000	1	62	0.011	0.011
	1			69	0.013	0.013
	1			76	0.009	0.007
	1			86	<0.001	<0.001
	2			93-97	<0.001	<0.001
	2			100-104	<0.001	<0.001

作物名 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					カズサホス	
					最高値	平均値
	1 1 1 1			111 124 131 138	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001
だいず (露地) (乾燥子実) 2003年	1 2 2 1	6,000	1	123 130-133 137-140 147	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001
えだまめ (露地) (さや) 2004年	1 1 2 1 1	6,000	1	66 73 78-80 85 91	<0.001 <0.001 <0.001 0.002 0.001	<0.001 <0.001 <0.001 0.002* 0.001*
しそ (施設) (葉部) 2004年	1 1 2 1 1	6,000	1	42 49 56 63 70	<0.001 <0.001 0.109 0.018 0.009	<0.001 <0.001 0.108* 0.018 0.008
バジル (施設) (葉部) 2008年	1 1 1 1 1	6,000	1	27 29 34 36 41 43	0.07 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.07 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05
ねぎ (露地) (茎葉) 2004年	1 1 1 1 1 1	6,000	1	51 58 65 157 164 171	<0.001 0.001 0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.001 0.001* 0.001* <0.001 <0.001 <0.001
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2002/2004年	1 1 2 2 1 2 1 1 1	6,000	1	88 95 96-98 102-103 105 110-112 134 141 148	0.003 0.003 <0.001* 0.005 <0.001* <0.001* 0.008 0.007 0.008	0.002 0.003 <0.001* 0.003* <0.001* <0.001* 0.007 0.007 0.008

- 注) ・試験には全てマイクロカプセル剤を土壤に混和して用いた。
・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定量したものとして計算し、※印を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児(1~6 歳) (体重:16.5 kg)		妊婦 (体重:58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重:56.1 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)
ばれいしょ	0.008	38.4	0.31	34.0	0.27	41.9	0.34	35.1	0.28
さといも類	0.007	5.2	0.04	1.5	0.01	1.4	0.01	7.6	0.05
かんしょ	0.002	6.8	0.01	6.3	0.01	12.2	0.02	9.8	0.02
だいこん類 (根)	0.007	33.0	0.23	11.4	0.08	20.6	0.14	45.7	0.32
だいこん類 (葉)	0.006	1.7	0.01	0.6	0.00	3.1	0.02	2.8	0.02
みずな	0.012	2.2	0.03	0.4	0.00	1.4	0.02	2.7	0.03
ごぼう	0.097	3.9	0.38	1.6	0.16	3.9	0.38	4.6	0.45
レタス	0.003	9.6	0.03	4.4	0.01	11.4	0.03	9.2	0.03
ねぎ	0.001	9.4	0.01	3.7	0.00	6.8	0.01	10.7	0.01
トマト	0.001	32.1	0.03	19.0	0.02	32	0.03	36.6	0.04
ピーマン	0.001	4.8	0.00	2.2	0.00	7.6	0.01	4.9	0.00
その他の なす科野菜	0.002	1.1	0.00	0.1	0.00	1.2	0.00	1.2	0.00
きゅうり	0.008	20.7	0.17	9.6	0.08	14.2	0.11	25.6	0.20
すいか	0.001	7.6	0.01	5.5	0.01	14.4	0.01	11.3	0.01
メロン類	0.003	3.5	0.01	2.7	0.01	4.4	0.01	4.2	0.01
ほうれんそう	0.007	12.8	0.09	5.9	0.04	14.2	0.10	17.4	0.12
えだまめ	0.002	1.7	0.00	1.0	0.00	0.6	0.00	2.7	0.01
いちご	0.013	5.4	0.07	7.8	0.10	5.2	0.07	5.9	0.08
その他の ハーブ	0.108	0.9	0.10	0.3	0.03	0.1	0.01	1.4	0.15
合 計			1.52		0.84		1.33		1.83

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・「ff」：平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 62）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び摂取量から求めたカズサホスの推定摂取量（µg/人/日）
- ・キャベツ、にんにく、ミニトマト、なす及びだいずのデータは全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。
- ・その他のなす科野菜については、ししとうの値を用いた。
- ・その他のハーブについては、しそ及びバジルのうち、残留値の高いしその値を用いた。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 16 年 10 月 5 日厚生労働省発食安第 1005003 号）
- 2 農薬抄録カズサホス（殺虫剤）（平成 16 年 9 月 15 日改訂）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社 2004 年、一部公表
- 3 ラットにおける排泄及び分布：Hazleton Laboratories America, Inc.、1987 年、未公表
- 4 ラットにおける排泄及び分布（高用量）：Primate Research Institute（米）、1984 年、未公表
- 5 ラットにおける代謝物の同定：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 6 とうもろこしにおける吸収、分布及び代謝試験：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 7 バナナにおける吸収、分布及び代謝試験：FMC Corporation、1989 年、未公表
- 8 はつかだいこんにおける吸収、分布及び代謝試験：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 9 好気性土壌における代謝試験（米国土壌）：FMC Corporation、1993 年、未公表
- 10 好気性土壌における代謝試験（米国土壌）：FMC Corporation、1984、1988 年、未公表
- 11 好気性及び嫌気性土壌における比較試験（米国土壌）：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 12 土壌吸着試験（日本土壌）：（株）化学分析コンサルタント、1999 年、未公表
- 13 土壌吸脱着試験（米国土壌）：FMC Corporation、1984 年、未公表
- 14 圃場における消失及び移動性試験（米国土壌）：EN-CAS Analytical Laboratories、1988 年、未公表
- 15 pH5、7 及び 9 の緩衝液における加水分解：FMC Corporation、1986 年、未公表
- 16 強酸性及び強塩基性条件における加水分解：FMC Corporation、1984 年、未公表
- 17 水中での光分解性試験：（株）化学分析コンサルタント、1999 年、未公表
- 18 水中での光分解性試験：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 19 カズサホスの土壌残留試験成績：（株）環境技術研究所、1998 年、未公表
- 20 カズサホスの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、1997 年、未公表
- 21 カズサホスの作物残留試験成績：アグロカネショウ（株）、1997 年、未公表
- 22 カズサホスの作物残留試験成績：（株）環境技術研究所、2000 年、未公表
- 23 カズサホスの作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター、2003 年、未公表

- 24 カズサホスの作物残留試験成績：石原産業（株）中央研究所、未公表
- 25 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、1984年、未公表
- 26 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、1986年、未公表
- 27 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、1987年、未公表
- 28 マウスにおける急性経口毒性試験：FMC Toxicology Laboratory（米）、1983年、未公表
- 29 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：実医研、1999年、未公表
- 30 ウサギにおける急性経皮毒性試験：FMC Toxicology Laboratory（米）、1983年、未公表
- 31 ウサギにおける急性経皮毒性試験：FMC Toxicology Laboratory（米）、1987年、未公表
- 32 ラットにおける急性吸入毒性試験：ToxiGenics（米）、1984年、未公表
- 33 代謝物記号 G（動物、植物、土壌由来）のマウスにおける急性経口毒性（GLP 対応）：実医研、1999年、未公表
- 34 ラットにおける急性神経毒性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、2001年、未公表
- 35 ニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre（英）、1984年、未公表
- 36 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、1984年、未公表
- 37 ウサギにおける眼一次刺激性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、1984年、未公表
- 38 モルモットにおける皮膚感作性試験（Buehler 法）（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、1984年、未公表
- 39 モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：実医研、1998年、未公表
- 40 ラットにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、Tissue Technics（米）、Consulting Pathology Services（米）、1985年、未公表
- 41 Pesticide residues in food-2002- Appendix D : Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues、2002年
- 42 イヌにおける強制経口投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：Pharmacopathics Research Laboratories（米）、1985年、未公表
- 43 Principles for Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food. WHO、

1990年

- 44 ラットを用いた亜急性神経毒性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、2001年、未公表
- 45 イヌにおける強制経口投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：Tegeris Laboratories（米）、1986年、未公表
- 46 マウスにおける飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、Tissue Technics（米）、Consulting Pathology Services（米）、Robert A. Squire Associates, Inc.（米）、1987年、未公表
- 47 ラットにおける飼料混入による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、Hazleton Laboratories America（米）、1986年、未公表
- 48 ラットにおける繁殖試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、Hazleton Laboratories America（米）、Consulting Pathology Services（米）、1987年、未公表
- 49 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、Consulting Pathology Services（米）、Tissue Technics（米）、1985年、未公表
- 50 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、Tissue Technics（米）、Consulting Pathology Services（米）、1985年、未公表
- 51 細菌を用いた復帰変異性試験：Microbiological Associate(米)、1984年、未公表
- 52 細菌を用いた復帰変異性試験：Microbiological Associate(米)、1985年、未公表
- 53 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所(米)、1999年、未公表
- 54 チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)を用いた前進性突然変異試験（GLP 対応）：Pharmakon Research International, Inc、1985年、未公表
- 55 チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)を用いた染色体異常試験：Microbiological Associates、1984年、未公表
- 56 ラットを用いた染色体異常試験(GLP 対応)：Microtest Research Limited、1989年、未公表
- 57 ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：Microbiological Associations、1984年、未公表
- 58 マウス胎児細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験（GLP 対応）：Microbiological Associations、1984年、未公表
- 59 代謝物記号 G（動物、植物、土壌由来）の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：実医研、1999年、未公表
- 60 生体の機能に及ぼす影響：（株）実医研、1999年、未公表
- 61 製法の異なる原体のイヌにおける強制経口投与による亜急性毒性試験比較（GLP

- 対応) : Hazleton Laboratories (米)、1988年、未公表
- 62 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
- 63 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 17 年 6 月 30 日付け府食第 649 号)
- 64 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 18 年 4 月 18 日付け平成 18 年厚生労働省告示第 333 号)
- 65 食品健康影響評価について (平成 18 年 7 月 18 日厚生労働省発食安第 0718040 号)
- 66 農薬抄録カズサホス (殺虫剤) (平成 18 年 3 月 20 日改訂) : エフエムシー・ケミカルズ株式会社 一部公表
- 67 カズサホスの作物残留試験成績 : 石原産業 (株)、未公表
- 68 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 19 年 2 月 22 日付け府食第 191 号)
- 69 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 6 月 27 日付け平成 19 年厚生労働省告示第 219 号)
- 70 食品健康影響評価について (平成 20 年 3 月 3 日厚生労働省発食安第 0303010 号)
- 71 農薬抄録カズサホス (殺虫剤) (平成 20 年 1 月 22 日改訂) : エフエムシー・ケミカルズ株式会社 一部公表
- 72 カズサホスの作物残留試験成績 : エフエムシー・ケミカルズ株式会社、未公表
- 73 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 7 月 3 日付け府食第 745 号)
- 74 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 21 年 7 月 2 日付け平成 21 年厚生労働省告示第 346 号)
- 75 食品健康影響評価について (平成 28 年 11 月 14 日厚生労働省発生食 1114 第 1 号)
- 76 農薬抄録カズサホス (殺虫剤) (平成 27 年 12 月 1 日改訂) : エフエムシー・ケミカルズ株式会社 一部公表
- 77 ラットを用いた急性コリンエステラーゼ評価に関する試験 (GLP 対応) : WIL Research、2015 年、未公表
- 78 JMPR① : Pesticide residues in food 2010. Report 2010
- 79 JMPR② : Pesticide residues in food 2010. Evaluations Part I – Residues.
- 80 JMPR③ : Pesticide residues in food 2009. Evaluations Part II - Toxicological
- 81 EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cadusafos. 2009.