

農薬専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたカズサホスに係る食品健康影響評価(平成 16 年 10 月 5 日厚生労働省発食安第 1005003 号)については、平成 16 年 12 月 1 日に開催された第 20 回農薬専門調査会(座長:鈴木勝士)において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

また、審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. カズサホスに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

第 20 回農薬専門調査会の審議結果(案)を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。その際、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書(案)も合わせて公開する。

1) 募集期間

平成 17 年 5 月 26 日(木)開催の食品安全委員会(第 96 回会合)終了後、平成 17 年 6 月 22 日(水)までの 4 週間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

カズサホスに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成 16 年 10 月 5 日付け厚生労働省発食安第 1005003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたカズサホスに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

カズサホスの一日摂取許容量を 0.00025 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

カズサホス

2005年5月26日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	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	3
・ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	
1. 用途	5
2. 有機成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 試験結果概要	6
1. ラットにおける動物体内運命試験	6
(1) 分布・排泄(単回経口、単回静脈、反復経口投与[低用量])	6
(2) 分布・排泄(単回経口[高用量])	6
(3) 代謝物同定・定量(単回経口、単回静脈、反復経口投与)	7
2. 植物体内運命試験	8
(1) とうもろこし	8
(2) バナナ	8
(3) はつかだいこん	9
3. 土壌中運命試験	9
(1) 好氣的土壌運命試験①(米国土壌)	9
(2) 好氣的土壌運命試験②(米国土壌)	10
(3) 好氣的及び嫌氣的土壌運命における比較試験(米国土壌)	10
(4) 土壌吸着試験(日本土壌)	10
(5) 土壌球脱着試験(米国土壌)	11
(6) 圃場における消失及び移動性試験(米国土壌)	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 加水分解試験(強酸及び強塩基条件下)	11
(3) 水中光分解試験	11
(4) 水中光分解試験(光増感剤)	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 急性毒性試験	13

(1) 急性毒性	13
(2) 急性神経毒性 (ラット)	14
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	15
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	16
9. 亜急性毒性試験	16
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	16
(2) 91 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①	17
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	17
10. 慢性毒性試験及び発がん性試験	18
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	18
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	18
(3) 97 週間発がん性試験 (マウス)	18
11. 生殖発生毒性試験	19
(1) 2 世代繁殖試験	19
(2) 発生毒性試験 (ラット)	19
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	19
12. 遺伝毒性試験	20
13. 一般薬理試験	21
14. その他の毒性試験	23
(1) 91 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②:製法比較	23
III. 総合評価	24
・ 別紙 1:代謝物/分解物略称	27
・ 別紙 2:作物残留試験成績	28
・ 参照	30

<検討の経緯>

2000 年 12 月 21 日 初回農薬登録
2004 年 5 月 13 日 農薬登録申請（適用拡大：キャベツ、レタス、ほうれんそう、イチゴ）
2004 年 10 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 1005003 号）（参照 1）
2004 年 10 月 7 日 食品安全委員会第 64 回会合（要請事項説明）（参照 2）
2004 年 12 月 1 日 農薬専門調査会第 20 回会合（参照 3）
2005 年 5 月 26 日 食品安全委員会第 96 回会合

<食品安全委員会委員>

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 眞
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

要 約

有機リン系殺虫剤である「カズサホス」(IUPAC: *S, S*-ジ-*sec*-ブチル=O-エチル=ホスホロジチオアート)について、各種毒性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、動物代謝(ラット)、植物代謝(とうもろこし、バナナ、はつかだいこん)、土壌中運命、加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ、ニワトリ)、亜急性毒性(ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(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、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

イヌの91日間亜急性毒性試験の無毒性量が0.01mg/kg体重と最小値であるが、より長期で実施されたイヌの1年間慢性毒性試験の最高用量の0.02mg/kg体重でも毒性所見が認められないことを勘案して、ラットを用いた2世代繁殖試験の中間用量である無毒性量の0.025mg/kg体重をADI設定根拠として、安全係数100で除した0.00025mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

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

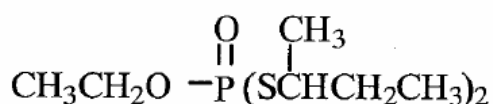
4． 分子式

C₁₀H₂₃PS₂O₂

5． 分子量

370.04

6． 構造式



7． 開発の経緯

カズサホスは、1982 年に FMC 社により発見された有機リン系殺虫剤であり、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。

カズサホスは、米国(インポートトーレランスのみ)、オーストラリア、スペイン、韓国等で、果樹類、野菜類等に登録されており、我が国では 2000 年 12 月 21 日に、だいこん、きゅうり等を対象に初めて登録され、製剤ベースで年間 565 トン（平成 14 農薬年度）生産されている。（参照 4）

また、2004 年 5 月にエフエムシー・ケミカルズ株式会社（以下「申請者」という。）より農薬取締法に基づく適用拡大の登録申請がなされ、参照 3～25、29～65 の資料が提出されている。（参照 5）

II. 試験結果概要

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 (^{14}C -カズサホス) を用いて各種試験が実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがないかぎりカズサホスに換算した。(他の代謝試験も同様)

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 分布・排泄 (単回経口、単回静脈、反復経口投与 [低用量])

^{14}C -カズサホスを低用量で単回経口投与 (1mg/kg 体重)、単回静脈投与 (0.8mg/kg 体重)、反復経口投与 [1mg/kg 体重/日・2 週間非標識体を反復経口投与した後、 ^{14}C -カズサホスを単回経口投与 (以下同じ)] し、カズサホスの SD ラットを用いた分布・排泄試験が実施された。

いずれの投与群でも 48 時間以内に投与放射能量 (TAR) の 90%以上が排泄され、組織・カーカスへの残留は 168 時間後で 2.4%TAR 以下であった。

168 時間後の尿中及び糞中排泄率は、低用量単回経口投与群で 62.7~71.6%TAR 及び 7.4~12.8%TAR、呼気中排泄率は 72 時間後で 10.9~15.0%TAR であり、静脈投与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、胆汁排泄試験は実施されなかった。

168 時間後の組織分布は、表 1 に示すとおり。(参照 6)

表 1 主要組織の残留放射能 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件		168 時間後
単回経口	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	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	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 (単回経口 [高用量])

^{14}C -カズサホスを高用量単回経口投与 (20mg/kg 体重) し、カズサホスの SD ラットを用いた分布・排泄試験が実施された。

48 時間以内に投与放射能量 (TAR) の 90%TAR 以上が排泄された。

168 時間後の尿中及び糞中排泄率は、74.7~78.6%TAR 及び 14.8~15.3%TAR であり、72 時間後の呼気中排泄率は 13.4~13.7%TAR であった。

168 時間後の組織分布は、表 2 に示すとおり。(参照 7)

表 2 主要組織の残留放射能 (μg/g)

投与条件		168 時間後
単回経口 (高用量)	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), 腎臓(0.45), カークス(0.46), 血液(0.44), その他(0.40 未満)

(3) 代謝物同定・定量（単回経口、単回静脈、反復経口投与）

¹⁴C-カズサホスを単回経口投与（低用量：1mg/kg 体重、高用量：21mg/kg 体重）、単回静脈投与（0.8mg/kg 体重）、反復経口投与（1mg/kg 体重/日）し、カズサホスの SD ラットを用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中で認められた代謝物は表 3 に示すとおり。

表 3 尿及び糞中における代謝物

投与条件及び排泄箇所			カズサホス (%TAR)	代謝物 (%TAR)
単回経口	1mg/kg 体重	尿	0.4～0.5	R ¹ (11.5～12.3), C(8.5～13.6), I 及び H(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)
	21mg/kg 体重	尿	0.1～1.2	R(10.8～11.2), C(8.6～9.9), I 及び H(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	0.8mg/kg 体重	尿	0.1～0.4	R(15.1～23.9), C(16.4～17.6), I 及び H(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	1mg/kg 体重/日	尿	0.1～0.2	R(10.4～16.4), C(9.5～9.6), I 及び H(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 0～24 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。

カズサホスの主要代謝経路は、リン酸エステル加水分解、又は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及びメチル化、続いてメチル

¹ 代謝物等の略称は別紙 1 を参照（以下同じ）

スルフィド基の S 原子の酸化、さらにブチル基の水酸化等であると考えられる。(参照 8)

2. 植物代謝運命試験

(1) とうもろこし

¹⁴C-カズサホスをとうもろこしの播種時に 2.7kg ai/ha で土壌に散布し、検体として散布後 30 日後及び 60 日後に未成熟植物茎葉を、78 日後に青刈り、106 日後（収穫期）に収穫時の茎葉部及び成熟種実を採取し、カズサホスのとうもろこし（品種：Agway595-S）における代謝試験が実施された。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 4 に示すとおり。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る。

カズサホスのとうもろこしにおける代謝経路は、ブチルチオ基が加水分解され、そのチオール基が酸化された代謝物 J から代謝物 K を経て代謝物 P に至る経路や加水分解によりエチル基が脱離し（代謝物 B）、さらにブチルチオ基が加水分解される(代謝物 D) 経路が考えられる。（参照 9）

表 4 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	TRR (mg/kg)	カズサホス (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉（30 日後）	1.54	7.3	K(26.5), G(14.2), J(13.6), N, D,H 及び B(10.0 未満)
茎葉(60 日後)	0.85	N.D.	K(35.6), J(16.8),N(13.4), D,G, H 及び B(10.0 未満)
青刈り(78 日後)	0.87	N.D.	K(29.8), J(18.7),N(14.5), D,G 及び H(10.0 未満)
収穫時の茎葉部 (106 日後)	2.87	N.D.	K(27.2), J(17.8), N, D, H 及び G (10.0 未満)
穀粒(106 日後)	0.23	N.D.	K(26.6), N, D 及び J (5.0 未満)

(2) バナナ

¹⁴C-カズサホスをバナナ樹の株元の土壌表面に 96kg ai/ha で散布し、検体として散布後 158 日に成熟果実、葉及び幹を採取し、そのうち一群はそのまま、他群は黄色に熟すまで室温に放置し、カズサホスのバナナ(品種:Orinoko)における代謝試験が実施された。

表 5 に各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物を示した。

カズサホスのバナナにおける代謝経路は、リン酸チオエステル部分の加水分解、チオール基のメチル化、それに続くスルホンへの酸化、及びチオール基のスルホン酸への酸化、これらによって生成した化合物の抱合体化であると考えられる。（参照 10）

表 5 各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物

試料	試料部位	TRR (mg/kg)	カズサホス (%TRR)	代謝物 (%TRR)
黄色果実	果肉	0.052	N.D.	H(51.7), K(17.7), G(3.1)
	果皮	0.031	N.D.	H(52.2), G(18.8), K(9.1)
緑色果実	果肉	0.031	N.D.	G(36.1), H(11.9), K(3.5)
	果皮	0.038	N.D.	G(48.1), H(18.0), K(3.4)
葉		0.021	3.3	H(30.1), G(18.7), K(8.5)

(3) はつかだいこん

¹⁴C-カズサホスをはつかだいこんの播種時に 9.35kg ai/ha で土壤に散布し、検体として散布後 50 日後(成熟期)に茎葉、根部及び土壤を採取し、カズサホスのはつかだいこん(品種：雪小町)における代謝試験が実施された。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 6 に示すとおり。

カズサホスのはつかだいこんにおける代謝経路は、リン酸チオエステル部分の加水分解、チオール基のメチル化、それに続くスルホンへの酸化、これらによって生成した化合物の抱合体化であると考えられる。(参照 11)

表 6 各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物

試料	TRR (mg/kg)	ジクロロメタン画分		水溶性画分
		カズサホス (%TRR)	代謝物 (%TRR)	代謝物 (%TRR)
根部	1.59	0.8	G(2.1), M(0.1), その他*(2.0 未満)	M(2.7), その他 (4.0 未満)
茎葉部	5.03	0.4	G(17.8), その他 (2.0 未満)	G(0.9), その他(10 未満)
土壤	10.7	70.2	G(0.7), M(0.2), その他 (1.5 未満)	

※「その他」はその他の未同定代謝物を意味する(以下同じ)。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤運命試験①(米国土壤)

好氣的土壤(シルト質埴壌土)に ¹⁴C-カズサホスを乾土あたり 3.04mg/kg となるよう

に添加し、25±1℃の暗条件下で 90 日間インキュベートし、カズサホスの好氣的土壤運命試験が実施された。

半減期はカズサホスで 11.3 日、分解物 G で 10.6 日であった。主要分解物は G であり、14 日目に、7.46%TRR に達し、その後減衰した。カズサホスは土壤中ですやかに分解され、90 日後には、CO₂ の検出が 70.9%TRR に達した。

カズサホスの土壤中における主要な代謝経路は、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、S 基の酸化であり、これらを経て最終的に CO₂ まで無機化されることが考えられる。（参照 12）

（２）好氣的土壤運命試験②（米国土壤）

好氣的土壤（シルト質埴壌土及び砂埴土）に ¹⁴C-カズサホスを乾土あたり 3.0mg/kg となるように添加し、25±1℃の暗条件下で 120 日間インキュベートし、カズサホスの好氣的土壤運命試験が実施された。

カズサホスの半減期は両埴土で 45 日であった。120 日後に CO₂ はシルト質埴壌土で 42.9%TRR、砂埴土で 51.2%TRR 認められた。土壤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 日後のシルト質埴壌土及び砂埴土中で 22.8%TRR 及び 14.5%TRR、その他 5～8 種類の未知代謝物が認められたが、いずれも 1.5%TRR 未満であった。両埴土ともに 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 3.1～6.1%TRR 認められた。（参照 13）

（３）好氣的及び嫌氣的土壤運命における比較試験（米国土壤）

シルト質埴壌土に ¹⁴C-カズサホスを乾土あたり 2.92mg/kg となるように添加し、25±1℃の暗条件下で好氣的土壤では 76 日間、嫌氣的土壤では添加後 15 日目に注水して湛水状態とし注水後 67 日間インキュベートし、カズサホスの好氣的及び嫌氣的土壤運命における比較試験が実施された。

好氣的及び嫌氣的土壤運命における比較は表 7 に示すとおり。

なお、嫌氣的土壤での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 14）

表 7 好氣的及び嫌氣的土壤運命における比較

土壌中におけるカズサホス及び分解物	好氣的土壤 (%TRR)	嫌氣的土壤 (%TRR)
	処理 76 日後	湛水 67 日後
カズサホス	1.8	18.7
分解物 G	0.7	0.39
累積 CO ₂	67.3	44.7

（４）土壌吸着試験（日本土壌）

4 種類の国内土壌（シルト質埴壌土、砂質埴壌土、2 種類の軽埴土）を用いてカズサホスの土壌吸着試験が実施された。

K_{ads}=2.49～6.27、K_{adsoc}=187～287 であった。（参照 15）

(5) 土壌吸脱着試験（米国土壌）

4 種類の米国土壌(微細砂土、砂壤土、シルト質壤土、シルト質埴壤土)を用いてカズサホスの土壌吸脱着試験が実施された。

$K_{ads}=2\sim6$ 、 $K_{adsoc}=144\sim351$ 、 $K_{dis}=4\sim9$ 、 $K_{disoc}=308\sim671$ であった。（参照 16）

(6) 圃場における消失及び移動性試験（米国圃場）

6 種類の米国圃場(シルト質土壌 3 圃場、砂壤土、埴壤土、壤土)にカズサホスを 3.36kg ai/ha で散布し、カズサホスの消失・移動性試験が実施された。

コンタミネーションの懸念が最も少ない壤土(ニュージャージー州)の試験結果から、カズサホスは散布直後から 360 日後まで、主に 0～15cm 層に留まり、大部分が分解されると考えられる。（参照 17）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -カズサホスを pH5、7 及び 9 の各滅菌緩衝液に 5mg/L となるように加えた後、25℃ の暗条件下で 34 日間インキュベートし、カズサホスの加水分解試験が実施された。

カズサホスの半減期 pH5 及び pH7 においては安定であり求めることが出来ず、pH9 で 178.9 日であった。34 日後の pH9 ではカズサホスが 90.6%TAR、主要分解物として C が 10.0%TAR が認められた。（参照 18）

(2) 加水分解試験（強酸及び強塩基条件下）

^{14}C -カズサホスを塩酸及び水酸化ナトリウムの 0.01、0.1、0.5 及び 1.0mol/L 溶液に 10mg/L となるように加えた後、1 時間還流しカズサホスの強酸性及び強塩基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。カズサホスは酸性下では安定であるが、塩基性条件下で分解すると考えられる。（参照 19）

(3) 水中光分解試験

^{14}C -カズサホスを滅菌蒸留水及び河川水(荒川沖流)に 5mg/L となるように加えた後、 $25\pm1^\circ\text{C}$ で 14 日間キセノン光照射（300～400nm $36.5\text{W}/\text{m}^2$ 、300～800nm $404\text{W}/\text{m}^2$ ）し、カズサホスの水中光分解試験が実施された。

半減期は光照射区において、蒸留水で 6.8 日、河川水で 3.3 日、春期における東京（北緯 35° ）の太陽光換算で 32 日及び 15 日であり、暗所対照区では、滅菌蒸留水及び河川水で共に 1 年以上であった。（参照 20）

(4) 水中光分解試験（光増感剤）

^{14}C -カズサホスを滅菌蒸留水に 1mg/L となるように加えた後、30 日間自然太陽光を照射し、光増感剤（アセトン 1mg/L 相当）の有無に分けて太陽光による分解試験が実施された。

半減期は光増感剤がない場合は 174 日であったが、光増感剤がある場合は 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る。全ての試験区で 30 日後にカズサホスが 80%TRR 以上、分解物として S 及び T、U 等が認められたが 2.0%TRR 未滿とわずかであった。（参照 21）

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土及び沖積埴土を用いて、カズサホス及び分解物 G を分析対象とした土壌残留試験（容器内試験及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 8 のとおりであり、カズサホスとして 28～46 日であった。分解物 G は、最高で 0.2mg/kg 認められたが、ほとんどが検出限界以下（<0.1）であり、半減期は計算されなかった。（参照 22）

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	9.0mg/kg	火山灰軽埴土	34 日
		沖積埴土	28 日
圃場試験	9.0kg ai/ha	火山灰軽埴土	46 日
		沖積埴土	43 日

※容器内試験で純品、圃場試験でマイクロカプセル粒剤（MC）を使用

6. 作物残留試験

だいこん、かんしょ、きゅうり、トマト、いちご等を用いて、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。分析法はアセトン抽出した試料を精製後、NPD 検出器付きガスクロマトグラフで定量するものである。

その結果は別紙 2 のとおりであり、最高値は 6kg ai/ha で 1 回土壌混和し、混和後 69 日目に収穫したいちごの 0.013mg/kg であったが、86 日目には、検出限界値以下に減衰した。（参照 23～27）

上記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化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 9 に示した。

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・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表 9 食品中より摂取されるカズサホスの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6 歳)		妊婦		高齢者 (65 歳以上)	
		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
さといも類	0.007	11.6	0.08	5.7	0.04	7.9	0.64	17.3	1.4
かんしょ	0.002	15.7	0.03	17.7	0.04	13.8	0.43	16.8	0.53
だいこん類 (根)	0.007	45	0.32	18.7	0.13	28.7	0.20	58.5	0.41
だいこん類 (葉)	0.006	2.2	0.01	0.5	0.003	0.9	0.005	3.4	0.02
レタス	0.003	6.1	0.02	2.5	0.01	6.4	0.02	4.2	0.01
トマト	0.001	24.3	0.02	16.9	0.02	24.5	0.02	18.9	0.02
きゅうり	0.008	16.3	0.13	8.2	0.07	10.1	0.08	16.6	0.13
スイカ	0.001	0.1	0.0001	0.1	0.0001	0.1	0.0001	0.1	0.0001
メロン類	0.003	0.4	0.001	0.3	0.001	0.1	0.0003	0.3	0.001
ほうれんそう	0.007	18.7	0.13	10.1	0.07	17.4	0.12	21.7	0.15
イチゴ	0.013	0.3	0.004	0.4	0.005	0.1	0.001	0.3	0.004
合計			0.745		0.389		1.52		2.68

注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちカズサホスの最大値を用いた(参照 別紙 2)。

・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査(参照 65～67)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたカズサホスの推定摂取量(μg/人/日)

・キャベツ、ニンニク及びナスは全データが検出限界以下であったため摂取量の計算はしていない。

7. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

カズサホスの SD ラットを用いた急性経口毒性試験及び急性吸入毒性試験、SW(Swiss Webster)及び ICR マウスを用いた急性経口毒性試験、ニュージーランド白色ウサギを用いた急性経皮毒性試験が実施された。

急性毒性試験の結果は表 10 に示すとおり。(参照 28～35)

表 10 カズサホスの急性毒性試験結果

投与方法	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口毒性	SD ラット ¹⁾	48	30
	SD ラット ²⁾	131	39
	SD ラット ²⁾	80	42
	SW マウス ²⁾	68	82
	ICR マウス	74	67
経皮毒性	NZW ウサギ ¹⁾	24	42
	NZW ウサギ	12	11
吸入毒性	SD ラット	0.04	0.026 ³⁾

1) : コーンオイルに溶解 [10%(w/v)]、2) : コーンオイルに溶解 [1%(w/v)]

3) : 吸入毒性試験の単位は、mg/L。

代謝物 G について ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

急性経口 LD₅₀ はマウスの雄で 2584mg/kg 体重、雌で 2537mg/kg 体重であった。
(参照 36)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制単回経口 (原体 : 0、0.02、25、40mg/kg 体重) 投与による 14 日間の急性神経毒性試験 (標準的神経毒性試験及びコリンエステラーゼ活性の測定) が実施された。

急性神経毒性試験の結果は表 11 及び表 12 に示すとおり。

なお、一般状態の投与に関連したいずれの臨床症状も試験 5 日までに回復した。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.02mg/kg 体重であると考えられる。(参照 37)

表 11 急性毒性試験結果（一般状態、機能観察バッテリー、自発運動量）

臨床症状及び死亡率		
40mg/kg 体重	雌	死亡率の増加
25mg/kg 体重以上	雌雄	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
機能観察バッテリー（FOB）		
投与当日	40mg/kg 体重 雄	被毛汚染、運動量低下
	雌	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低下
7 日後	25 mg/kg 体重以上 雄	テールフリック潜時低下
14 日後	40mg/kg 体重 雌	後肢握力低下
自発運動量		
投与当日	40 mg/kg 体重 雌	低下
	25 mg/kg 体重以上 雄	低下

表 12 急性毒性試験結果（コリンエステラーゼ活性）

性別	雄					
検査日	投与当日(試験 0 日)			投与 14 日後		
群 (mg/kg 体重)	0.02	25	40	0.02	25	40
血漿コリンエステラーゼ活性	89	5 [※]	4 [※]	110	107	107
赤血球コリンエステラーゼ活性	119	27 [※]	38 [※]	96	96	94
脳コリンエステラーゼ活性	91	94	86	92	100	108
性別	雌					
検査日	投与当日(試験 0 日)			投与 14 日後		
群 (mg/kg 体重)	0.02	25	40	0.02	25	40
血漿コリンエステラーゼ活性	97	2 [※]	1 [※]	186 [※]	153 [※]	142 [※]
赤血球コリンエステラーゼ活性	111	34 [※]	42 [※]	113	148	124
脳コリンエステラーゼ活性	82	76	52	100	142	142

一群 5 匹、数値は対照群に対する % を示す。Welch の傾向検定：※：p<0.05、※※<0.01

（3）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

雑種のニワトリ（一群雄 40 匹、対照群 10 匹）を用い、アトロピン 10mg/kg 体重を筋肉内投与後、カズサホス原体をコーンオイルに溶解したものを 8mg/kg 体重の用量で強制経口投与し、21 日間観察した後、2 回目の投与を 1 回目と同様に行い、さらに 21 日間観察した。なお、溶媒対照群としてコーンオイルのみを同様に 2 回投与した。また、陽性対照群には tri-ortho-cresyl phosphate(TOCP)を 500mg/kg 体重の用量で投与し、21 日間観察後、屠殺した。

結果は表 13 に示すとおり。

病理組織学的所見として 1 例で脊髄に強度の軸索変性が認められたが、対照群と同様であったことから、投与の影響ではないと考えられる。

カズサホスは本試験条件下においてニワトリに対する遅発性神経毒性がないと考えられる。(参照 38)

表 13 急性遅発性神経毒性試験結果

試験結果	カズサホス投与群	陽性対照群
一般状態	1 回目の投与後 1 日に全例でよろめき歩行、鎮静化、起立不能等、投与後 1～6 日に死亡（40 例中 16 例） 2 回目の投与後にも同様の症状、3～4 日後には回復	
急性遅発性神経症状	運動失調は認められない	投与後 10 日から運動失調が認められ、程度が強度な 3 例について投与後 21 日に屠殺
体重及び摂餌量	各投与後 3 日間に体重及び摂餌量の減少、その後回復	投与後 14 日以後体重低下、神経症状の発現と同時期に摂餌量低下
肉眼的病理所見	認められない	肝臓被膜下に褪色部位又は暗色部位
病理組織学的所見	脊髄に強度の軸索変性（1 例）	脊髄及び末梢神経に軸索変性

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色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ており、カズサホス原体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（参照 39～40）

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施されており、Maximization 法においてカズサホス原体に中等度の感作性が認められた。（参照 41～42）

9. 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、800 ppm、雄：0、0.007、0.033、0.067、0.327、59.1、雌：0.008、0.038、0.076、0.389、67.1mg/kg 体重/日に相当）投与による 90 日間の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。

各投与群で認められた主な所見は表 14 に示すとおり。

5.0ppm 投与群の雌雄では 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、コリンエステラーゼ活性も回復した。

血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、毒性学的に意義が小さいと考えられることから、本試験で認められた血漿コリンエステラーゼ活性の低下についても無毒性

量設定の対象所見としなかった。本試験における無毒性量は雌雄で 1.0ppm（雄：0.067mg/kg 体重/日、雌：0.076mg/kg 体重/日）であると考えられる。(参照 43～44)

表 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

800ppm 投与群	雌雄	死亡※（雄 11 例、雌 13 例）、下腹部の汚れ、衰弱、自発運動量の減少、後肢の開脚、振戦、体重増加抑制、摂餌量減少、ヘモグロビン減少、血小板数増加、血清中総タンパク及びグロブリンの減少、脳コリンエステラーゼ活性低下、心体重比重量（以下「比重量」という）増加、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、縦隔リンパ節及び膵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、腺胃びらん
	雄	赤血球数及びヘマトクリット値減少、血清グルコース減少、精巢比重量増加、精巢支持細胞変性
	雌	血清中無機リン及び尿素窒素の増加、血清アルブミン減少、肝及び副腎比重量増加、前胃潰瘍、前胃上皮過形成/角化亢進、子宮萎縮
5.0ppm 以上投与群	雌雄	赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性低下
	雌	死亡（1 例：死因不明）、腎比重量増加

※死因はコリンエステラーゼ活性阻害によるものと考えられる。

（２）91 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、0.09 mg/kg 体重/日）投与による 91 日間の亜急性毒性試験が実施された。

0.09mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

0.09mg/kg 体重/日の雌で認められた赤血球コリンエステラーゼ活性の低下については偶発的变化と考えられる。

また、0.03mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 0.01mg/kg 体重/日以上投与群の雄で血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められたが、無毒性量設定の対象所見としなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.09mg/kg 体重/日であると考えられる。

(参照 45～46)

（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（雄：0、0.006、0.031 及び 20.0、雌：0、0.007、0.037 及び 23.1mg/kg 体重/日に相当）〕投与によるの亜急性毒性試験が実施された。

300ppm 投与群の雌雄で脳コリンエステラーゼ活性の低下、雄で体重及び摂餌量減少、着地開脚幅及び前肢握力減少、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、雌で触診に対す

る過敏、糞の減少が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.5ppm (雄：0.031mg/kg 体重/日、雌：0.037mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 47)

10．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) を用いた強制経口 (原体：0、0.0002、0.001、0.005、0.02 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

0.005mg/kg 体重以上投与群の雌の血漿コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、無毒性量設定の対象所見としなかった。それ以外の投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.02mg/kg 体重/日であると考えられる。
(参照 48, 46)

(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、5.0 ppm (雄：0.0044、0.022、0.045 及び 0.222、雌：0.0056、0.028、0.055 及び 0.280mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 2 年間²の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、雄については死亡率が 75%を上回る可能性があったため、投与開始後 100 週間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。

5.0ppm 投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が、雌で自発運動量の減少、好酸球数の減少が認められた。

なお、5.0ppm 投与群の雌雄でみられた血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、無毒性量設定の対象所見としなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 1.0ppm (雄：0.045mg/kg 体重/日、雌：0.055mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 49)

(3) 97 週間発がん性試験 (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、5.0 ppm、雄：0.014、0.072、0.141、0.705、雌：0.020、0.097、0.189、1.008mg/kg 体重/日に相当) 投与による 97 週間の発がん性試験が実施された。

5.0ppm 投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、副腎皮質萎縮が、雄で副腎皮質限局性過形成、雌で十二指腸粘膜過形成が、1.0ppm 以上投与群の雄で腎壊死性動脈炎が認められた。

なお、5.0ppm 投与群の雌雄でみられた血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、無毒性量設定の対象所見としなかった。

本試験における無毒性量は雄で 0.5ppm (0.072mg/kg 体重/日)、雌で 1.0ppm (0.189mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 50)

² : 雄 100 週間、雌 104 週間。

1.1. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.5、5.0ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。検体摂取量については表 15 に示すとおり。

親動物では 5ppm 投与群の雌雄で育成期間に体重増加抑制(F₁)、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下（P、F₁）、雌で哺育期間に体重増加抑制(F₁)、雄で脳比重量増加(F₁)が認められた。

児動物では投与による影響は認められなかった。

なお、5ppm 投与群の雌雄でみられた血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、無毒性量の対象所見としなかった。本試験の無毒性量は親動物の雌雄で 0.5ppm(P 雄：0.025mg/kg 体重/日、P 雌：0.030mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.028mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.027mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 5ppm(F₁ 雄：0.262mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.317mg/kg 体重/日、F₂ 雄：0.287mg/kg 体重/日、F₂ 雌：0.296mg/kg 体重/日)であると考えられる。繁殖能に対する影響は認められない。(参照 51)

表 15 2 世代繁殖試験における検体摂取量

投与量(ppm)			0.1	0.5	5.0
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	親 P 雄	児 F ₁ 雄	0.0052	0.0259	0.262
	親 P 雌	児 F ₁ 雌	0.0073	0.0291	0.297
	親 F ₁ 雄	児 F ₂ 雄	0.0055	0.0281	0.287
	親 F ₁ 雌	児 F ₂ 雌	0.0075	0.0277	0.297

(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、18.0 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、18mg/kg 体重/日投与群で体重減少、体重増加抑制が、6mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動量低下、下痢、口腔分泌物、着色流涙、振戦等が認められた。

胎児では 18mg/kg 体重/日投与群で低体重が、6mg/kg 体重/日以上投与群で化骨遅延の発現頻度上昇が認められた。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 2.0mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 52)

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

ニュージーランドホワイトウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、0.1、0.3、0.9 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.9mg で流産、過敏症、下痢、呼吸困難、よろめき歩行、運動失調、筋協調性低下及び衰弱が認められた。

胎児ではカズサホス投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 0.3mg/kg 体重/日、胎児で 0.9mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 53)

12. 遺伝毒性試験

カズサホス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、染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られている。したがって、カズサホスには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものとする。また、マウス胎児細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験も実施されており、S9mix 存在下で陽性反応が認められた。ただし、認められた陽性反応は、用量反応関係がない点、同一用量での再現性もない点、長期毒性試験において発がん性が認められていない点を考慮すると、ヒトの健康危害において問題となる所見ではないと考えられる (表 16)。(参照 54～61)

表 16 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

	試験	対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験① (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537, TA1538 株		陰性
	復帰突然変異試験② (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537, TA1538 株		陰性
	復帰突然変異試験③ (±S9)	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株		陰性
	遺伝子突然変異試験 (±S9)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)		陰性
	染色体異常試験 (±S9)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)		陰性
	肝 UDS 試験	SD ラット初代培養肝細胞		陰性
	形質転換試験 (±S9)	マウス胎児細胞 BALB/3T3		陽性 +S9
<i>In vivo</i>	染色体異常試験 (±S9)	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	雄：68.3 雌：68.3 (強制単回経口投与)	陰性

注) ±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9：代謝活性化系存在下

代謝物 G の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった (表 17)。(参照 62)

表 17 遺伝毒性試験結果概要（代謝物 G）

試験	対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株		陰性

注) ±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

13．一般薬理試験

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 18 に示すとおり。（参照 63）

表 18 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	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	6.7	20	60mg/kg 体重では自発運動抑制、鎮痛作用及び体温低下等の中枢神経の抑制作用と、縮瞳、下痢等の自律神経の興奮作用が、投与 24 時間後までに雌で死亡が 1 例認められた。	
中枢神経系	自発運動		雄 5		20	60	投与後 20 分から 4 時間にかけて自発運動量減少が、投与 24 時間後までに死亡が 3 例認められた。	
	睡眠時間				20	60	睡眠延長傾向	
	鎮痛				6.7	20	writhing 回数が増加	
	体温		ラット	0, 3, 10, 30	30	30	影響なし	
骨格筋	懸垂試験	マウス	雄 5	0, 6.7, 20, 60	20	60	懸垂時間の延長	
	横隔膜神経筋*	ラット	雄 4	0,10 ⁻⁶ mol/L, 10 ⁻⁵ mol/L, 10 ⁻⁴ mol/L	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	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	0.1	0.3	呼吸数減少	
消化器系	炭末輸送管	マウス	雄 5	0, 6.7, 20, 60	60	60	炭末輸送能亢進傾向	
	摘出回腸*	モルモット	雄 4	0,10 ⁻⁶ mol/L, 10 ⁻⁵ mol/L, 10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻⁵ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L	抑制	
腎臓	腎機能	ラット	雄 5	0, 3, 10, 30	30	30	影響なし	
血液	血液凝固	ウサギ	雄 3	0, 6.7, 20, 60	60	60	影響なし	

- ・投与方法は※以外はカズサホス原体をコーン油に懸濁したものを単回経口投与。
- ・※についてはカズサホス原体をポリエチレングリコールに溶解したもの *in vitro* で用いた。
- ・***についてはカズサホス原体をポリエチレングリコールに溶解したものを左大腿静脈のカニューレから投与した。

14.その他の毒性試験

(1) 91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Bを強制経口（原体：0、0.001、0.01、0.1 mg/kg 体重）投与し、91日間の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Bの0.1mg/kg 体重投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。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、両者間で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0.01mg/kg 体重/日であると考えられる。

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 29、31、33、41、54、57 及び 61 であり、その他の毒性試験には旧製造工程による原体を用いている。（参照 64）

III. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「カズサホス」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、主な排泄経路は尿中であつた。尿中からはカズサホスはわずかししか認められず、主要代謝物として R、C 等が認められた。糞中からはカズサホス及び代謝物として微量ではあるが J、C 等が認められた。主要代謝経路は、リン酸エステル加水分解、又は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及びメチル化、続いてメチルスルフィド基の S 原子の酸化、さらにブチル基の水酸化等であると考えられる。

とうもろこし、バナナ及びはつかだいこんを用いた植物体内運命試験が実施されており、カズサホスは可食部ではほとんど認められず、代謝物として G、H 及び K 等が認められた。

土壌中運命試験が実施されており、カズサホスの土壌中半減期は好氣的条件下で 11.3～45 日、嫌氣的条件下で 55 日であり、好氣的条件下及び嫌氣的条件下での主要分解物は CO₂ であり、その他の分解物として B が認められた。

水中加水分解及び光分解試験が実施されており、加水分解試験でのカズサホスの半減期は pH9、25 で 179 日であり、主要分解物として C が認められ、pH5 及び 7 では安定であつた。光分解試験でのカズサホスの半減期は滅菌蒸留水及び河川水でそれぞれ春期における東京（北緯 35°）の太陽光換算で 32 日及び 15 日であり、分解物として S 及び T、U 等が認められたが微量であつた。

火山灰軽埴土及び沖積埴土を用いて、カズサホス及び分解物 G を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されており、半減期はカズサホスとして 28～46 日であり、分解物 G は、ほとんどが検出限界以下（<0.1）であつたことから半減期は計算されなかつた。

だいこん、かんしょ、きゅうり、トマト、いちご等を用いて、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ており、最高値は 6kg ai/ha で 1 回土壌混和し、混和後 69 日目に収穫したいちごの 0.013mg/kg であつたが、86 日目には、検出限界値以下に減衰した。

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。

カズサホスの急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 48～131mg/kg 体重、雌で 30～42 mg/kg 体重、マウスの雄で 68～74mg/kg 体重、雌で 67～82mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雄で 12～24mg/kg 体重、雌で 11～42 mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ はラットの雄で 0.04mg/L、雌で 0.026 mg/L であつた。

代謝物 G の急性経口 LD₅₀ は、ラットの雄で 2584mg/kg 体重、雌で 2537mg/kg 体重、であつた。

急性神経毒性試験で得られた無毒性量はラットで 0.02 mg/kg 体重であつた。急性神経毒性及び急性遅発性神経毒性は認められなかつた。

血漿コリンエステラーゼ活性の低下については毒性学的に意義が小さいと考えられることから、各試験で認められた血漿コリンエステラーゼ活性の低下についても無毒性量設定の対象所見としなかつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.067mg/kg 体重/日、イヌで 0.09mg/kg

体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、イヌで 0.02mg/kg 体重/日、マウスで 0.072mg/kg 体重/日、ラットで 0.045mg/kg 体重/日、であると考えられる。発がん性は認められない。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.025mg/kg 体重/日であると考えられる。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 2.0mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 0.3mg/kg 体重/日、胎児で 0.9mg/kg 体重/日、あると考えられる。いずれも催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は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 合成試験、CHO を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られている。したがって、カズサホスは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものとする。

また、マウス胎児細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験も実施されており、S9mix 存在下で陽性反応が認められた。ただし、認められた陽性反応は、用量反応関係がない点、同一用量での再現性もない点、長期動物試験において発がん性が認められていない点を考慮すると、ヒトの健康危害において問題となる所見ではないと考えられる。

代謝物 G の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった。各試験における無毒性量は表 19 のとおりである。

イヌの亜急性毒性試験の無毒性量が 0.01mg/kg 体重と最小値であるが、より長期で実施されたイヌの 1 年間慢性毒性試験の最高用量の 0.02mg/kg 体重でも毒性所見が認められないことを勘案して、2 世代繁殖試験の中間用量である無毒性量の 0.025mg/kg 体重を ADI 設定根拠とする。

表 19 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	97 週間発がん性試験	雄： 0.072mg/kg 体重/日 雌： 0.189mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄： 0.067mg/kg 体重/日 雌： 0.076mg/kg 体重/日	
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄： 0.031mg/kg 体重/日 雌： 0.037mg/kg 体重/日	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： 0.045mg/kg 体重/日 雌： 0.055mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
	2 世代繁殖試験	親動物： P 雄：0.025mg/kg 体重/日 P 雌：0.030mg/kg 体重/日 F ₁ 雄：0.028mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：0.027mg/kg 体重/日 児動物： F ₁ 雄：0.262mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：0.317mg/kg 体重/日 F ₂ 雄：0.287mg/kg 体重/日 F ₂ 雌：0.296mg/kg 体重/日	繁殖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： 2.0mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物：0.3mg/kg 体重/日 胎児：0.9mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	91 日間亜急性毒性試験①	雌雄： 0.09mg/kg 体重/日	
	91 日間亜急性毒性試験②	雌雄：0.01 mg/kg 体重/日	
	1 年間慢性毒性試験	雌雄： 0.02mg/kg 体重/日	

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日許容摂取量（ADI）を設定した。

ADI	0.00025mg/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）	混餌投与
（無毒性量）	0.025mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	<i>S,S=n-sec</i> -ブチルホスホロジチオリン酸
C	<i>S-sec</i> -ブチル <i>O</i> -エチルホスホロチオリン酸
D	<i>S-sec</i> -ブチル-ブチルホスホロチオリン酸
F	メチル 2-ブチルスルホキシド
G	メチル 2-ブチルスルホン
H	メチル-1-メチル-2-ヒドロキシプロパンスルホン（スレオ体）
I	メチル-1-メチル-2-ヒドロキシプロパンスルホン（エリスロ体）
J	1-メチルプロパンスルホン酸
K	2-ヒドロキシ-1-メチルプロパンスルホン酸
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	エチル-2-ブチルスルホキシド
T	エチル-2-ブチルスルホン
U	ブチル-2-チオール

<別紙 2：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (kgai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					カズサホス	
					最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2003年	1	6	1	88	0.003	0.002
	1			95	0.003	0.003
	1			102	0.005	0.004
	1			134	0.008	0.007
	1			141	0.007	0.007
	1			148	0.008	0.008
さといも (露地) (塊茎) 2001年	1	9	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	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	1	57	0.010	0.007
	2			64	0.007	0.005
	2			71	0.009	0.006
	1			78	0.007	0.004
だいこん (施設) (葉部) 1998年	2	9	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*
キャベツ (施設) (茎葉) 2003年	2	6	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
レタス (施設) (茎葉) 2003年	1	6	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
ニンニク (露地) (鱗茎) 2002年	1	9	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	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

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (kgai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					カズサホス	
					最高値	平均値
ナス (施設) (果実) 2001年	1	9	1	34	<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	1	35-38	0.012	0.008
				42-45	0.007	0.005
				49-52	0.005	0.004
スイカ (施設) (果実) 1998年	2	9	1	95	0.002	0.001*
				102	0.001	0.001*
メロン (施設) (果実) 2000年	1	9	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	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
イチゴ (施設) (果実) 2003年	1	6	1	62	0.011	0.011
	1			69	0.013	0.013
	1			76	0.009	0.009
	1			86	<0.001	<0.001
	2			93-97	<0.001	<0.001
	2			100-104	<0.001	<0.001
	1			111	<0.001	<0.001
	1			124	<0.001	<0.001
	1			131	<0.001	<0.001
	1			138	<0.001	<0.001

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数

- ・試験には全てマイクロカプセル剤を土壌に混和して用いた。
- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、※印を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 64 回会合資料 1-1（HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-161005-bifenazate.pdf>）
- 2 「ビフェナゼート」、「クロチアニジン」及び「カズサホス」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 64 回会合資料 1-5（HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai64/dai64kai-siryoku1-5.pdf>）
- 3 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会（HP：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai20/index.html>）
- 4 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003 年
- 5 農薬抄録カズサホス（殺虫剤）（平成 16 年 9 月 15 日改訂）：エスエムシー・ケミカルズ株式会社、2004 年、一部公表予定（HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>）
- 6 ラットにおける排泄及び分布：Hazleton Laboratories America, Inc.、1987 年、未公表
- 7 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
- 8 ラットにおける代謝物の同定：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 9 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
- 10 バナナにおける吸収、分布及び代謝試験：FMC Corporation、1989 年、未公表
- 11 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
- 12 好気性土壌における代謝試験（米国土壌）：FMC Corporation、1993 年、未公表
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 土壌吸脱着試験（米国土壌）：FMC Corporation、1984 年、未公表
- 17 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
- 18 pH5、7 及び 9 の緩衝液における加水分解：FMC Corporation、1986 年、未公表
- 19 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
- 20 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
- 21 水中での光分解性試験：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 22 カズサホスの土壌残留試験成績：（株）環境技術研究所、1998 年
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 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
- 27 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
- 28 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
- 29 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

- 30 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
- 31 マウスにおける急性経口毒性試験：FMC Toxicology Laboratory（米）、1983年、未公表
- 32 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
- 33 ウサギにおける急性経皮毒性試験：FMC Toxicology Laboratory（米）、1983年、未公表
- 34 ウサギにおける急性経皮毒性試験：FMC Toxicology Laboratory（米）、1987年、未公表
- 35 ラットにおける急性吸入毒性試験：ToxiGenics（米）、1984年、未公表
- 36 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
- 37 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
- 38 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
- 39 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
- 40 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
- 41 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
- 42 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
- 43 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
- 44 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
- 45 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
- 46 Principles for Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food. WHO、1990年
- 47 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
- 48 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
- 49 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
- 50 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
- 51 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

- 52 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
- 53 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
- 54 細菌を用いた復帰変異性試験：Microbiological Associate（米）、1984 年、未公表
- 55 細菌を用いた復帰変異性試験：Microbiological Associate（米）、1985 年、未公表
- 56 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
- 57 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
- 58 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
- 59 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
- 60 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
- 61 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
- 62 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
- 63 生体の機能に及ぼす影響：（株）実医研、1999 年、未公表
- 64 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
- 65 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
- 66 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
- 67 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