

No.6 カプタホール

ポジティブリスト制度施行に伴う
暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品
及び飼料添加物に係る食品健康影響評価
に関する調査

調査報告書

平成25年1月

(株) 東レリサーチセンター

目 次

ページ

1. 調査の概要	1
2. 作業内容	1
2. 1 専門家を選定等.....	1
2. 2 翻訳	2
2. 3 評価書の情報の整理	3
3. 調査期間	3
4. 調査結果	3

1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）の評価書が我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後、評価を行うべき農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、JMPRにおける評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
6	カブタホール	農薬・殺菌剤

2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壌中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成 25 年 1 月現在)

2. 2 翻訳

評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表 3 に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第 4 版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

表 3 調査対象の評価書

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
6	カプタホール	148. Captafol (FAO/PL:1969/M/17/1)	カプタホール _JMPR_01
		260. Captafol (WHO Pesticide Residues Series 3)	カプタホール _JMPR_02
		357. Captafol (Pesticide residues in food: 1976 evaluations)	カプタホール _JMPR_03
		385. Captafol (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)	カプタホール _JMPR_04

2. 3 評価書の情報の整理

評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① 評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ 評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書（表 3）について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」（以下、「和訳版」）を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 4 報

- カプタホール _JMPR_01
- カプタホール _JMPR_02
- カプタホール _JMPR_03
- カプタホール _JMPR_04

カプタホールの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 148. Captafol (FAO/PL:1969/M/17/1))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口):3 世代繁殖 試験	ラット	0、50、250、 1000 ppm (50 および 250 は、第1 世代後 100 および 500 に増量) 混餌投与	<ul style="list-style-type: none"> 親動物の体重増加、死亡率、器官重量、生殖行動、受胎及び授乳に関する指標、児数、死産児数に影響なし。 児動物の生存率に影響なし。 離乳児体重への影響: 1000 ppm 投与群で第1及び第3世代の雌雄にあり。 	4	4
催奇形性	鶏卵	3~20 mg/kg 卵重量 単回注射	奇形発現率: カプタホール注射群: 6.67% 溶媒 (DISO) 注射群: 1.6% 代謝物テトラヒドロフタルイミド注射群: 4.78% エボキシ誘導体注射群: 15.05% いずれの注射群にも短肢症、無肢症、アザラシ肢症が主に観察された。	4	4
催奇形性 (経口)	アカゲザル	工業用カプ タホール 6.25、12.5、 25 mg/kg 体 重 妊娠 22~32 日に	<ul style="list-style-type: none"> 投与群サルの胎児は、肉眼的検査、X線検査、アリザリンレッドS染色後の骨格検査に異常なし。内部器官も異常なし。 妊娠6週で、7胎児のうち2胎児が胎児死亡(吸収あるいは流産)。 サリドマイド投与群では7胎児中5胎児に奇形(四肢奇形)あり。 	4	5
催奇形性 (経口)	アカゲザル	工業用カプ タホール 12.5mg/kg 体重 妊娠後期の 連続15日間 (66~80、81 ~959、86~ 100日)に投 与	得られた3匹の分娩児は外表検査及びX線検査で正常。	4	5
催奇形性 (経口)	ウサギ	工業用カプ タホール 0もしくは 75 mg/kg 体重 妊娠期6日 から16日ま で投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与群は、投与期間中に体重低下。8匹中1匹が流産、他の1匹は吸収部位1個のみ。 サリドマイド投与群の妊娠雌3匹には吸収痕あり。 37℃での6時間保育では、投与群の胎児は86%、対照群は100%が生存。 投与群の74匹の胎児には異常なし。 	5	5

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
催奇形性 (経口)	ウサギ	工業用カプ タホール 0、37.5、75、 112.5、150 mg/kg 体重 妊娠 6～18 日に投与	<ul style="list-style-type: none"> 37.5 mg/kg 体重群：母動物の死亡なし、対照群よりもやや低い体増加。妊娠ウサギ 10 匹のうち 2 匹で 3 例の胚の吸収あり。胎児に異常なし。 75、112.5、150 mg/kg 体重群：全てに母体毒性あり。生存胎児には催奇形性はみられず、24 時間の保温保育でも生存。 サリドマイド投与群では 55 中の 32 胎児に異常あり。 	5	6
催奇形性 (経口)	ラット	100 mg/kg 体重/日 妊娠 6～15 日に投与	胎児に奇形なし。	5	6
催奇形性 (経口)	ラット	500 mg/kg 妊娠 8～10 日に投与	胎児に奇形なし。	5	6
催奇形性	ウサギ	テトラヒド ロフタルイ ミド 0 または 75 mg/kg 体重 妊娠 6～16 日に投与	<ul style="list-style-type: none"> 試験群の 57 胎児には外表及び骨格異常なし。陽性対照群では 44 例中 14 胎児に骨格異常あり。 投与群では対照群に比べて吸収胚の発生率が高かった 	6	6
急性毒性 (経口)	ラット		LD ₅₀ = 6200 mg/kg体重(コーン油溶液)	6	6
急性毒性 (経口)	ラット		LD ₅₀ = 5000 mg/kg体重(水懸濁液)	6	6
急性毒性 (経口)	ウサギ		LD ₅₀ = 2500 mg/kg体重(水懸濁液)	6	6
急性毒性 (経皮)	ラット		LD ₅₀ = 15400 mg/kg体重(水懸濁液)	6	6
慢性毒性 (経口)	イヌ	0、10、30、 100、300 mg/kg 体重 2年間	<ul style="list-style-type: none"> 100、300 mg/kg 体重群：実験期間中体重増加抑制。 30、100、300 mg/kg 体重群：肝臓、腎臓の絶対および比重量増加。 10 mg/kg 投与量では有意な作用の誘発なし。 	6	8
亜急性毒 性(経皮)	ウサギ	0、500、 1000、2000 mg/kg 体重 /日 20日間	<ul style="list-style-type: none"> 最少量投与群においても体重に顕著な悪影響あり。 全投与群で死亡例あり。 20日間経皮の LD50 値：1100 mg/kg 体重/日(80%湿潤性粉体に対して)。 投与部皮膚以外には肉眼及び顕微鏡検査で異常なし。 	7	8

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 (経口)	ラット	0、250、500、 1500、5000 ppm 2年間	<ul style="list-style-type: none"> 1500、5000 ppm 群：成長抑制（あるいは体重増加抑制）あり。腎臓と副腎の絶対および比重量の有意な増加。肝臓及び腎臓の病理組織学的変化あり。 5000 ppm 群：死亡率増加、雄は23ヵ月までに全て死亡。生存雄では投与21ヵ月以降にリンパ球/好中球の比が変動 250ppm 以上の投与では、体重に対する肝臓重量の割合が投与12ヶ月目に増加したが、実験終了時に有意差があったのは1500ppm 以上のみ。 	7	8
(仮)ADI	ヒト		0~0.05 mg/kg 体重/日	7	10

FAO/PL:1969/M/17/1

WHO/FOOD ADD./70.38

食品中に存在する農薬残留物の評価 1969 年

モノグラフ

FAO と WHO による共同発行

本文書の内容は、FAO 専門作業部会及び残留農薬に関する WHO 専門委員会による合同会議(1969 年 12 月 8-15 日、ローマで開催)における審議の結果である。

国際連合食糧農業機関

世界保健機関

ローマ、1970 年

カプタホール (CAPTAFOL)

基本事項 (原文、2 ページ)

化学名

N-(1, 1, 2, 2-テトラクロロエチルチオ)-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロフタルイミド

N-(1, 1, 2, 2-N-(1, 1, 2, 2-tetrachloroethylthio)-3a, 4, 7, 7a-tetrahydrophthalimide

N-(1, 1, 2, 2-テトラクロロエチルチオ) シクロヘクス-4-エン-1, 2-ジカルボキシミド

N-(1, 1, 2, 2-tetrachloroethylthio)cyclohex-4-ene-1, 2-dicarboximide

N-(1, 1, 2, 2-テトラクロロエチルメルカプト)-4-シクロヘキセン-1, 2-ジカルボキシミド

N-(1, 1, 2, 2-tetrachloroethylmercapto)-4-cyclohexene-1, 2-dicarboximide

N-(1, 1, 2, 2-テトラクロロエチルスルフェニル)-シス-デルタ-4-シクロヘキサン-1, 2-ジオカルボキシミド

N-(1, 1, 2, 2-tetrachloroethylsulphenyl)-cis-delta-4-cyclohexene-1, 2-dicarboximide

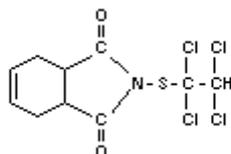
N-(1, 1, 2, 2-テトラクロロエチル)-チオテトラヒドロフタラミド

N-(1, 1, 2, 2-tetrachloroethyl) thiotetrahydrophthalamide

別称

ダイホルタン (Difolatan) ^(R)

構造式



他関連化学特性

純物質は白色の結晶性固体、融点 160~161°C である。ほぼ水に不溶性であり(1 ppm 未満)ほとんどの有機溶剤には若干溶ける。工業用は純度 98%の再結晶化生成物である。不純物には 0.5~1.5%のトルエン、0.5~1.5%のテトラヒドロフタルイミド(THPI)、0.1~0.2%の不特定の塩素系物質が含まれる。特徴ある臭気を放つ淡褐色をした粉体である。80%の湿潤性粉体(Ortho Difolatan 80 W)、

水溶液 (flowable water suspension) (4 lbs per U.S. gallon) として製剤化される。カプタホールはアルカリ条件下以外では安定している。

1 日許容摂取量の評価 (原文、3 ページ)

生化学事項 (原文、3 ページ)

カプタホール(1)は様々な酸化状態でテトラヒドロフタルイミド(II)、塩素イオン、ジクロロ酢酸(III)、無機硫黄を加水分解により生成する。中性あるいは若干アルカリ性 pH のスルフヒドリル化合物存在下では、カプタホールはテトラヒドロフタルイミドと塩素イオンに急速に分解され有機塩素化合物は生成されない。スルフヒドリル化合物によるこの反応は加水分解より早く、スルフヒドリル基が存在する生物系において支配的な反応であり得る。有機化合物のN-S結合は容易に特定タイプの化学的攻撃を受けやすく、カプタホール内のこの結合が壊れる2つのメカニズム、1つはスルフヒドリル化合物による求核攻撃、もう1つはより遅い加水分解反応が提言された(Kohn, 1965; Berteau et al., 1966)。

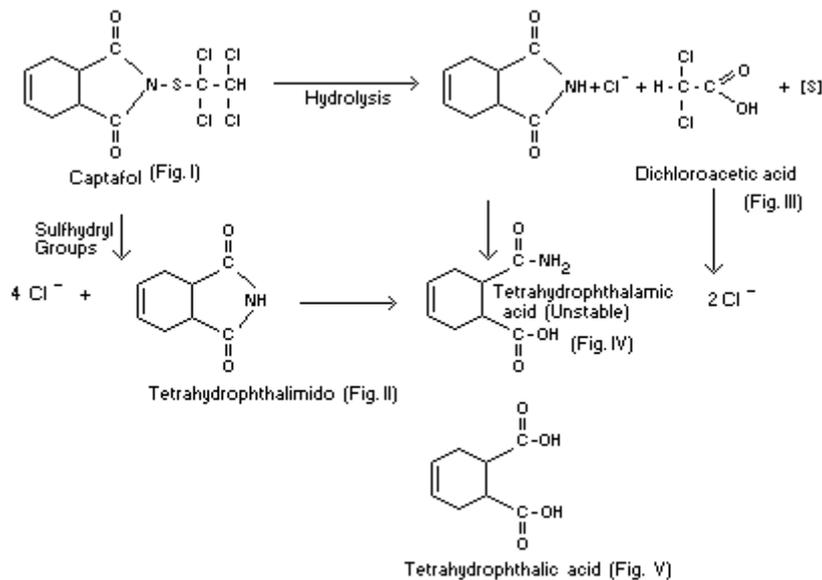


Fig. I. Proposed pathways of metabolism of captafol in plants and animals.

図1 提案された動植物内のカプタホール代謝経路

Shay ラットに飼料中 60、600 ppm のカプタホールを与えた。数間隔で腹部内容物を分析した。カプタホールは迅速に分解され、半減期は約3時間だった。テトラヒドロフタルイミドとテトラヒドロフタル酸が検出された。60 ppm 投与ではジクロロ酢酸は検出されなかったが600 ppm 投与からは少量検出され、最大量は摂取後0.5時間で、元の投与量の1%であった(Leary, 1966)。

ラット、イヌ、サルに¹⁴C-カルボニル標識カプタホールを与え、吐出した二酸化炭素糞便、尿および各種組織の放射能を測定した。投与量のほぼ80%が36時間以内に排出され主要経路は尿、少量経

路は糞便であり二酸化炭素経路での排出はなかった。投与量の0.5%未満は肝臓、心臓、腎臓、血液、筋肉、脂肪、いずれかに残った。¹⁴Cの排泄率は3動物種にほぼ共通した。糞便中放射能の大部分は未変化のカプタホールによるものだったが、血液、組織、尿いずれからもカプタホールは検出されなかった。主要代謝物であるテトラヒドロフタルイミドは血液、糞便および尿から検出されたが、血中及び尿中放射能の大部分は、他のもっと水溶性の高い代謝物によるものであった。カプタホールのエポキシドは血液、尿、糞便いずれからも検出されなかったためエポキシ化は代謝経路ではないと結論づけられた(Dye, 1969)。

カプタホールは、イオウに結合するハロゲン化基の種類だけがキャプタンと異なる。両化合物は同じ分解物テトラヒドロフタルイミドを生成する。従って、キャプタンのイミド部分に関する代謝情報はカプタホールにも該当すると考えられる(Dye, 1969)。(キャプタン関連のモノグラフ参照のこと)。

繁殖試験 (原文、4 ページ)

ラット

1 群当たり雄 8 匹雌 16 匹のラットに0、50(第1世代後100に増量)、250(第1世代後500に増量)、1000 ppmのカプタホールを含む飼料を与えて、3世代繁殖試験を行った。親動物の体重増加、死亡率、器官重量、生殖行動、受胎及び授乳に関する指標、児数、死産児数にはカプタホールの影響はみられなかった。授乳期間中の児生存率にカプタホール投与の影響はみられなかった。1000 ppm 投与群の離乳児の体重は第1及び第3世代の雌雄で低値であった。第2世代の離乳児体重はわずかに低かった。離乳児体重への影響は低用量投与群では(100や500 ppmに増量した後でも)認められなかった。0及び1000 ppm群の親動物と離乳児について実施した剖検及び病理組織学的検査では、カプタホール投与の影響と考えられる変化は観察されなかった(Kennedy et al. 1966)。

催奇形性試験 (原文、4 ページ)

鶏卵

DMSOに溶解したカプタホール3~20 mg/kg 卵重量を有精卵の卵黄または気室へ注射した。卵を培養して、胚の生存を検査し、孵化した雛の肉眼的異常について調べた。奇形発現率はカプタホール注射群の270の卵で6.67%であり、溶媒(DISO)注射群の1500の卵で1.6%であった。代謝物テトラヒドロフタルイミドの注射群では1025の卵中の奇形発現率は4.78%であった。カプタホールのエポキシ誘導体(「カプタホール-エポキシド」)を注射した115の卵の奇形発現率は15.05%であった。いずれの注射群にも短肢症(micromelia)、無肢症(amelia)、アザラシ肢症(phocomelia)が主に観察された(Verrett et al., 1969)。

サル

妊娠 22～32 日のアカゲザル（7 匹/群）に 6.25、12.5、25 mg/kg 体重の工業用カプタホールを強制経口投与した。別の妊娠サル 7 匹には妊娠 25、26 及び 27 日にサリドマイド 10 mg/kg 体重を投与した。さらに、他の妊娠サル 3 匹には妊娠後期の連続 15 日間（66～80、81～959、86～100 日）に 12.5 mg/kg 体重のカプタホールを投与した。投与は摂餌前の朝に 0.9%ゼラチン溶液に懸濁して、胃内挿管により行った。本試験前に正常な生存児を少なくとも 1 匹生んだ雌を使用した。妊娠約 84 日に帝王切開した。妊娠後期にカプタホールを与えた 3 匹には妊娠を続行させ自力出産させた。カプタホール投与サルの 19 胎児については、肉眼的検査、X 線検査、アリザリンレッド S 染色後の骨格検査の結果、異常は認められなかった。内部器官については、肉眼的検査結果及び器官重量及び器官比体重重量には異常はみられなかった。25 mg/kg 体重のカプタホール投与の 7 胎児のうち 2 胎児で胎児死亡（吸収あるいは流産）が妊娠 6 週に観察された。サリドマイド投与群では奇形（四肢奇形）が 7 胎児中 5 胎児に観察された。妊娠を継続させた 3 匹の雌から得られた 3 匹の分娩児は外表検査及び X 線検査で正常であった (Kennedy et al., 1968b)。

ウサギ

妊娠 Dutch Belted ウサギ（10 匹/群）に 0 もしくは 75 mg/kg 体重の工業用カプタホールを毎日経口投与した。第 3 群には 75 mg/kg 体重のサリドマイドを与えた。投与はゼラチンカプセルを用いて経口投与し、妊娠期 6 日から 16 日（受胎日＝妊娠 0 日）まで行った。妊娠 28 日に雌ウサギをと殺処分し胎児を検査した。カプタホール投与群の妊娠ウサギは投与期間中に体重低下し、8 匹中 1 匹が流産し、他の 1 匹では吸収部位 1 個だけがみられた。サリドマイド投与群の妊娠雌 3 匹には吸収痕が観察された。カプタホール投与群の胎児のうち 86%が 37° C での 6 時間保育で生存したのに対して、対照群は 100%生存した。カプタホール投与群の 74 匹の胎児には異常はなかった。サリドマイド投与群では有意の催奇形性作用が見られた (Ives and Calandra, 1965; Kennedy et al., 1968a)。

妊娠 New Zealand albino ウサギ（10 匹/群）に 0、37.5、75、112.5、150 mg/kg 体重の工業用カプタホール（純度 98.9%）を妊娠 6～18 日に投与した。陽性対照群には 75 mg/kg 体重のサリドマイドを与えた。投与はゼラチンカプセルを用いて経口投与した。妊娠 29 日に妊娠ウサギをと殺し、胎児を検査した。37.5 mg/kg 体重のカプタホール投与群の母動物には死亡はみられず、対照群よりもやや低い体増加が観察された。妊娠ウサギ 10 匹のうち 2 匹で 3 例の胚の吸収がみられた。この群の 62 胎児には異常は観察されなかった。体重及び 24 時間の保温保育中の生存率は対照群と同様であった。75、112.5、150 mg/kg 体重のカプタホール投与群の全てにおいては母体毒性がみられた。各群で母動物の死亡が観察され、生存母動物には胚吸収がみられた。しかし、これらの 3 群の生存胎児に催奇形性はみられず、24 時間の保温保育でも生存してした。体重は対照群よりも低かった。サリドマイド投与群では 55 中の 32 胎児に異常が観察された (Jackson et al., 1967; Kennedy et al., 1968a)。

ラット

9 匹のラットの妊娠 6～15 日に 100 mg/kg 体重/日のカプタホールを経口投与した。他の 5 匹の妊娠ラットには 500 mg/kg を妊娠 8～10 日に投与した。180 匹の胎児を検査した結果、奇形は観察され

なかった(Kennedy et al., 1968a)。

代謝物テトラヒドロフタルイミド関連試験 (原文、7 ページ)

ウサギ(催奇形性試験)

Dutch Belted ウサギ (10 匹/群) にカプタホール加水分解性代謝物であるテトラヒドロフタルイミド 0 または 75 mg/kg 体重を妊娠 6~16 日に投与した。陽性対照群には 75 mg/kg 体重のサリドマイドを投与した。投与はゼラチンカプセルにて経口投与した。妊娠 28 日に妊娠ウサギをと殺し、胎児を検査した。試験群の 57 胎児には外表及び骨格異常はみられなかった。サリドマイド投与群の 44 例中 14 胎児に骨格異常が観察された。試験群では対照群に比べて吸収胚の発生率が高かった。妊娠ウサギ 10 匹のうち 5 匹に 1~3 例の胚吸収 (計 9 胚の吸収) がみられたが、この群の生存胎児数の減少はなかった(Palazzolo et al., 1966; Kennedy et al., 1968a)。

急性毒性 (原文、7 ページ)

動物	経路	LD ₅₀ mg/kg体重	文献
ラット	経口	6200 ^{1/}	Palazzolo et al., 1965a
ラット	経口	5000 ^{2/}	Palazzolo et al., 1965b
(続き)			
動物	経路	LD ₅₀ mg/kg体重	文献
ラット	経口	2500 ^{2/}	Palazzolo et al., 1964
ウサギ	経皮	15400 ^{2/}	Palazzolo et al., 1964

^{1/} コーン油溶液

^{2/} 水懸濁液

短期試験 (原文、8 ページ)

イヌ

イヌ(各群雌雄各 2 匹)に 2 年間毎日食餌直後に 0、10、30、100、300 mg/kg 体重のカプタホールをゼラチンカプセルで投与した。100 及び 300 mg/kg 体重群では実験期間中体重増加抑制が認められた。また、最初の 4 週間は嘔吐と軟便がかなり頻発したがその後は散発するだけになった。10 及び 30 mg/kg 体重群ではこれらの作用は見られなかった。肝臓及び腎臓の絶対および比重量増加が 30、100、300 mg/kg 体重投与群に見られた。他の臓器の重量変化は試験物質投与とは無関係であった。血液検査により 100 及び 300 mg/kg 体重群のイヌで試験終了時に軽度の貧血のあることがわかった。病理組織検査、血液化学検査、尿検査、肝臓機能試験ではカプタホール投与に起因する悪影響は認められなかった。10 mg/kg 投与量では有意な作用を誘発しなかった(Cervenka et al., 1964)。

ウサギ

ウサギ(各群 8 匹)に 0、500、1000、2000 mg/kg 体重/日のカプタホールを 20 日間経皮投与した。各群の半数には擦過皮膚領域に、他の半数には無処置皮膚領域に投与した。最少量投与群においても体重に顕著な悪影響が見られた。全投与群で死亡例があり 20 日間経皮LD₅₀値は 1100 mg/kg 体重/日であった(80%湿潤性粉体に対して)。投与部皮膚以外には肉眼及び顕微鏡検査で異常を認めなかった(Palazzolo et al., 1964)。

長期試験 (原文、8 ページ)

ラット

ラット (対照群雌雄各 70 匹、投与群雌雄各 35 匹)にカプタホール 0、250、500、1500、5000 ppm 混餌試料を 2 年間投与した。1500 及び 5000 ppm 群で成長抑制 (あるいは体重増加抑制) があった。5000 ppm 群では死亡率が増加し、雄は 23 ヶ月までに全て死亡した。この群の生存雄では投与 21 ヶ月以降にリンパ球/好中球の比が変動した。投与 12 ヶ月目に 500、1500、5000 ppm 群で体重に対する肝臓重量の割合に増加が見られた。この割合は 250 ppm 群の雄でも増加したが、実験終了時の、250、500 ppm 群では有意差はなかった。1500 及び 5000 ppm 投与ラットの腎臓と副腎の絶対および比重量の有意な増加が観察された。病理組織学的に肝臓では肝細胞の変性、空胞形成 (vacuolization)、初期脂肪変性 (incipient fat alteration) や単核球浸潤 (infiltration by mononuclear cells) を認めた。腎臓では近位及び遠位尿細管で大型不整形核 (large irregular nuclei) を有する巨細胞が多数存在する変性を認めた。これらの肝臓及び腎臓の変化は 1500 及び 5000 ppm 投与ラットに見られた。カプタホール投与に係る他の病理組織変化はなかった。腫瘍発生率への作用は観察されなかった (Kohn et al., 1964)。

コメント (原文、9 ページ)

カプタホールはラット、イヌ、サルでは迅速に、また同様な経路で代謝されると思われる。一次代謝物とその他代謝物は排泄試験で同定されている。しかしカプタホール経口投与後の動物組織中の代謝物の性状やカプタホールとその代謝物の吸収と体内分布についての情報は十分ではない。イヌの 2 年試験では 10 mg/kg 体重/日の投与量では有意な毒作用はないことが示された。ラットの長期試験では最少用量 (250 ppm) で 12 ヶ月目に肝臓比重量が有意に増加したが 24 ヶ月目では増加は認められなかったため、ラットの NOEL は確定されなかった。哺乳類での催奇形性試験からは最少試験用量で胎児毒性作用があったが、胎児催奇形性はなかった。ラットの 2 年試験でカプタホール高用量投与群で観察された腎臓及び肝臓の病理組織変化について検討が必要である。

毒性評価 (原文、10 ページ)

有意な毒性を誘発しない用量

イヌ： 10 mg/kg 体重/日

ヒトに対する（仮）1日許容摂取量評価

0～0.05 mg/kg 体重/日

食品中の残留性とその評価（原文、10 ページ）

使用方法（原文、10 ページ）

収穫前処置

カプタホールは真菌感染管理に使用される。

散布量及び処置と収穫の間の勧告間隔は次のとおりである (Dye, 1969) :

果物 — 開花期、落弁期、皮が裂ける時期 (shuck split) 、収穫まで 10～14 日の
間隔で 0.05～0.2% a. i. 散布

メロン — 収穫まで 7 日間隔で必要に応じ 1.3～2.7 kg a. i. /ha 散布

トマト及びキュウリー 収穫まで 7～10 日間隔で必要に応じ 1.1～2.7 kg a. i. /ha 散布

ジャガイモ — 収穫まで 7～10 日間隔で必要に応じ 0.10～1.8 kg a. i. /ha 散布

収穫後処置

桃、サクランボ、プラム、ネクタリンへの収穫後のカプタホール使用について勧告する (Ogawa et al., 1964)。

他の使用

綿の苗の病気管理に対するわだちへのスプレー散布を勧告する。カプタホールはゴム中の Helminthosporium heveae 属管理に使用されてきた (Turner, 1969)。

管理試験による残留性

米国商業条件下処置からのカプタホール残留データがある (Dye, 1969)。桃及びスイカへの試験によ

リカプタホールは表面の残留となり果肉へ全体的に入り込むことはないことが示された。カプタホールの初期残留は通常1週間ないしは2週間以内に1/2まで減少する。休眠期と開花期、及び、成長期 (seasonal foliar) の2種類の散布方法を勧告する。各残留データをまとめる(表1)。

表1

野外試験からの残留データ				
穀物	散布量 (kg a. i. per ha)	処置回数	収穫前間隔 (日)	残留カプタホール (ppm)
<u>開花期散布</u>				
アプリコット	3.4-8.1	3	102	0.1-0.2
西洋実桜	2.3-10.8	2-3	45-68	0.6-1.4
プラム	(0.1-0.3% a. i.)	2-3	131-141	データ無-0.2
<u>成長期散布</u>				
サワーチェリー	1.8-3.6	4	20	7-9
桃	3.1-4.5	1-13	10-14	2.5-14
メロン	2.0-4.0	5-9	1	0.4-1.8
キュウリ	1.3-1.8	6-9	1	0.1-0.4
トマト	2.7-5.4	6-11	1	0.4-3.8

残留物の運命 (原文、12 ページ)

総評

「生化学事項」で概略したようにカプタホールのような物質中のN-S結合は化学攻撃を受けやすい。カプタホールの場合提案されている2つのメカニズムは(Kohn, 1965)、(1)スルフヒドリル化合物の酸による求核攻撃(Anon., 1965a) (2)加水分解(Berteau, 1963, and Potter, 1964) (図1)。両初期反応からTHPIが生成される。さらに、反応(1)でCl⁻フリーイオン、無機硫黄化合物、2^c-フラグメントが開放され、反応(2)では塩素がフリーイオンとして部分的に発生し、他は2C部分(moiety)と結合する。次に、テトラヒドロフタルイミドは不安定なテトラヒドロフタラミド酸を介してテトラヒドロフタル酸へと分解する。

スルフヒドリル化合物が存在する場合且つ中性pHの時ないしは中性付近の場合、スルフヒドリル反応(1)は加水分解(2)よりずっと早い。pH7で25°Cの場合、均等の(homogeneous)スルフヒドリル反応ではカプタホールの「半減期」は4分、これに相当する加水分解は1000分であることがわかった(Anon., 1965a)。温度及び/又はpHが上昇するにつれ両反応量は増加する。

動物中

動物中のカプタホール分解主要経路は植物中と同じである (Dye, 1969)。

植物中

カプタホールは極端に水難溶性であるため親化合物は処理された植物の表面上に残留している。これは、植物組織におけるスルフヒドリル化合物への代謝反応に対しカプタホールの暴露を大きく限定している。結果として残留カプタホールは原位置 (*insitu*) である植物表面での残留性が高くなる。

ハウレン草、トマト、及びセロリの水浸出液とその濾過液を用いたカプタホールの *in vitro* 代謝試験により、カプタホールは様々な植物の細胞液で非常に迅速に代謝されることが確認された (Potter, 1965)。代謝速度は各植物間で明瞭な差異があった。ハウレン草では残留カプタホール (10 ppm) は 1 時間でほぼ代謝し終わったが、トマトでは約 24 時間を要した。茹でることで水浸出物の代謝活性が変化することはなかったため、カプタホールの代謝には酵素反応は必須でないことがわかる。

栽培環境 (*insitu*) において残留カプタホールは微量のテトラヒドロフタルイミドとテトラヒドロフタル酸を生成することが示されている (表II)。ジクロロ酢酸は検出されなかった。従って、ジクロロ酢酸が一定の条件下でカプタホールから生成され得るとしても、野外条件下でカプタホール処理した穀物の残留としてジクロロ酢酸がヒトに消費される可能性はない (Dye, 1969)。

土壌中

カプタホールは土壌中で速やかに分解する。その速度は土壌の種類と初期濃度との両方に関係し、報告事例の「半減期」は最長でもたった 11 日であった (Bertheau and Pack, 1966a)。よって通常の栽培条件下で散布されたカプタホールは、たとえ季節的に遅い頃だとしても次の作物栽培が開始するまでには完全に分解されていると考えられる。従ってカプタホールが年々土壌蓄積されることはないであろう。

自然条件で非殺菌の土壌では、カプタホールが分解しても、短間隔 (例えば 1 週間) で、ジクロロ酢酸がかろうじて検出できる痕跡程度で生成することがわかってきた。もっと長期間では 0.02 ppm の検出限界でも検出できず、ジクロロ酢酸自体は自然土壌で迅速に分解し 1 週間以内に完全に分解する。従って通常の栽培方法では土壌中に蓄積されないであろう (Bertheau and Pack, 1966b)。

殺菌土壌ではカプタホールの分解はジクロロ酢酸の蓄積と関連し、ジクロロ酢酸を添加した (*fortified*) 土壌では消失は 1 週間観察されなかった。従って土壌中のジクロロ酢酸の分解は確実に生分解である (Bertheau and Pack, 1966b)。

土壌カラムを用いて水溶出によるカプタホールの移動が試験された。カプタホールは有意に移動せず、処理地域からの水溶浸出で蓄積することはないという結果が示されている (Bertheau and Pack, 1966c)。

カプタホール処理土壌で生育したニンジン及びラディッシュで、作物に吸収されたカプタホールの有無を試験した。0.05 ppm 以上の検出限界で、どちらの作物からもカプタホールは検出されなかった(Anon., 1965a)。

保管と加工中

果物の残留カプタホールは商業保管条件下では非常に安定していると全入手データは示している。

乾燥桃とプルーンの試験では新鮮な果物から検出残留はなかったが乾燥サンプルからは少量の残留が検出された。明らかに、新鮮な果物中の残留量は検出限界未満であったがこの残留量は乾燥作業中に濃縮され検出可能となったものであった(表 III) (Dye, 1969)。

缶詰にされた桃サンプル中には1日間隔で若干の残留カプタホールが検出されたが、次の間隔では検出可能量は存在しなかった。1日間隔の桃サンプル中の残留テトラヒドロフタルイミド 1.6 ppm は22日及び150日には検出限界未満まで減少していた。缶詰めされた桃中に検出テトラヒドロフタル酸はほとんどなく試験したどのサンプル中にも残留ジクロロ酢酸の検出はなかった(表 III) (Dye, 1969)。

トマトの場合はテトラヒドロフタル酸の残留検出はなくジクロロ酢酸もどの果物缶詰サンプルからも検出されなかった(表 III) (Dye, 1969)。

残留カプタホールはその性質により果物を洗浄、漂白、皮剥きすることで容易に除去できる。完全な情報が欠けているため詳細に評価することは不可能である

Chalkov and Vanev (1968)によれば、カプタホールはワイン酵母に抑制作用を及ぼす。Cabral and Tomaz (1956)は処置グレープ果汁の発酵を完全抑制すると報告した。

残留分析法 (原文、16 ページ)

植物及び動物組織中の残留カプタホールには2つの分析法が使用できると報告されている。推奨方法は電子捕獲型 GLC であり、他方は薄層クロマトグラフィを利用したものである。

作物をベンゼンで抽出する。抽出物をカラムクロマトグラフィないしは薄層クロマトグラフィ(TLC)、又はこれら2つの方法を組み合わせてクリーンアップする。クリーンアップした抽出物をカプタホール仕様にした TLC で分離する。プレートを N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミンでスプレーしスポットの輪郭を描く (visualize)。カプタホール量をサンプルスポットと標準スポットとで視覚計量する (The amount of captafol is determined by visual commission of the sample spot with the standard spots.) この方法では残留カプタホールをポジティブアイデンティフィケーション (positive identification) する。感度は約0.03~0.05 ppm で、作物の干渉に左右される(Anon.,

1966b)。薄層クロマトグラフィでの植物抽出物からの干渉がぶつかり合う場合に油性作物に有効なようにカラムクリーンアップ方法を補正する(Anon., 1964)。Pomerantz and Rose (1968)はキャプタン、ホルペト、カプタホール、これらの代謝物間を識別する TLC 法を開発した。

推奨方法の方は最終検出物と残留カプタホール評価に電子捕獲型 GLC を使用する。クリーンアップが必要な場合カラムか TLC クリーンアップ工程かいずれかの手順が使用できる(Anon., 1965b)。この GLC 分析法を使用して干渉性について 27 の農薬を試験した。試験したどの農薬からもカプタホール使用条件下で溶出したのと同じ溶出時間では溶出がなかった。従ってこれらの農薬間には干渉はないであろう。GLC 法で得られる感度は 0.01 ppm である(Kilgore and White, 1967)。

上述してきたカプタホールの加水分解物であるジクロロ酢酸分析法はマイクロクーロメトリック型(microcoulometric) ガスクロマトグラフィに基づく。この分析法は非常に特異的であり干渉物質から干渉されない。検出限界は約 0.05 ppm ないしはもう少し低い可能性もある。サンプルは水に漬けて柔らかくし(macerated) 抽出する。次に水抽出物をエーテルで抽出する。エーテル層の DCAA をジアゾメタンでエステル化しマイクロクーロメトリックガスクロマトグラフィで分析終了となる(Anon., 1965c)。

カプタホール分子のイミド部分の加水分解生成物、テトラヒドロフタルイミド及びテトラヒドロフタル酸は、抽出、クリーンアップ、ジアゾメタンによる酸誘導体のエステル化、ガスクロマトグラフィによるエステルの検出という方法手順を使い検出される。使用検出器は水素炎型である。この方法は有効ではあるが、水素炎により検出される可能性のある干渉物質の除去に大きな注意を払う必要がある。ほとんどの穀物の適切なクリーンアップによるこの方法の検出限界は約 0.05 ppm である(Anon., 1966c)。

表 II

果物各種中の残留カプタホールとその分解生成物のデータ(Anon., 1969)						
作物	散布量 (kg a. i. per ha)	処置回数	収穫前 間隔 (日)	残留量(ppm)*		
				カプタホー ル	テトラヒドロ フタルイミド	テトラヒド ロフタル酸
桃	9.0	12	1	3.4	1.0	0.5
			7	3.5	1.1	0.3
	3.1	4	1	11.7	0.00	0.00
			5	12.0	0.00	0.00
			10	9.9	0.00	0.00
			15	9.3	0.00	0.00
3.1	4	1	20.6	0.00	0.00	
		5	13.0	0.00	0.00	

			10	13.0	0.00	0.00
			15	10.6	0.00	0.00
キュウリ	1.8	6	1	0.14	0.00	0.06
			6	0.10	0.00	0.13
トマト	2.7	9	1	9.7	0.16	0.00
			7	10.1	0.16	0.07
	2.7	9	1	5.2	0.27	0.00
			7	4.3	0.20	0.00

* ジクロロ酢酸は検出されず

表 III

果物及び加工果物の残留カプタホールの比較(Anon., 1969)							
作物	散布量 (kg a. i. per ha)	処置 回数	生産物	収穫前 間隔 (日)	残留量(ppm)*		
					カプタホー ル	テトラヒドロ フタルイミド	テトラヒド ロフタル酸
桃	7.1	1	生	139	0.00		
			乾燥		0.14		
プラム	4.7-6.2	2	生	139	0.00		
			乾燥		0.42		
	15.6-3.9	3	生	139	0.00		
			乾燥		0.19		
桃	2.4-3.9	7	缶詰	1	0.1	1.6	0.0
		6		6	0.0	0.1	0.1
		5		15	0.0	0.1	0.1
		4		22	0.0	0.0	0.1
		3		150	0.0	0.0	0.1
トマト	2.7	5	缶詰	(1	0.44	0.08	0.00
			ジュース	(180	0.13	0.00	0.03
	2.7	5	缶詰	1	0.15	0.00	0.00
			ジュース				
			缶詰	1	0.68	0.10	0.00
			ピューレ				
			缶詰	180	0.00	0.05	0.00
			ジュース				
缶詰	180	0.16	0.20	0.00			
ピューレ							

表 III (続き)

果物及び加工果物の残留カプタホールの比較(Anon., 1969)								
作物	散布量 (kg a. i. per ha)	処置 回数	生産物	収穫前 間隔 (日)	残留量 (ppm)*			
					カプタホー ル	テトラヒドロ フタルイミド	テトラヒド ロフタル酸	
	2.7	10	果物	1	0.48	0.12	0.08	
				7	0.13	0.06	0.00	
			缶詰 ジュース	1	0.16	0.07	0.00	
				缶詰 ピューレ	1	0.23	0.07	0.00
					缶詰 ジュース	180	0.00	0.00
	0.9		缶詰 ピューレ	180	0.00	0.12	0.00	
				缶詰 濃縮物	1	0.02		

* ジクロロ酢酸は検出されず

GLC 法が規制上最適と考えられるが TLC 法も適用できる。

国別許容量 (原文、19 ページ)

国	作物	許容量 (ppm)
オーストラリア	核果	20
	他の果物と野菜	5
カナダ	サクランボ (サワー)	50
	アプリコット、ネクタリン、桃	30
	トマト	15
	サクランボ (スイート)、キュウリ、メロン、プラム、プルーン	5
スイス	ブドウ、イチゴ	5
米国	サクランボ (サワー)	50
	アプリコット、桃	30
	トマト	15

メロン	5
サクランボ（スイート）、キュウリ、ネクタリン、プラム（生プルーン）	2

評価（原文、19 ページ）

カプタホールは木になる果物（tree fruits）、メロン、ウリ科、トマト、ジャガイモの真菌類感染を管理するために使用される。桃、アプリコット、ネクタリン、サクランボ、プラム、プルーンの場合、休眠期あるいは開花期の散布を勧告する。中には生長期（seasonal foliar）散布を勧告する作物もある。綿の代表的な病気管理にはわだち中へのスプレー散布を勧告する。

カプタホールは、茎葉散布にはスプレー中の流動性（flowable）懸濁液の水和剤有効成分が 0.05～0.2%になるように使用される。アルカリ条件下以外では安定している。

米国、カナダ、スイス、オーストラリアで設定された許容量範囲は2～50 ppmである。

本会議のカプタホール残留データは米国の商業条件下でなされた処置に基づくものだけであった。カプタホールの初期残留量は通常1週間もしくは2週間以内に1/2まで減少する。主に果物の表面に残留する。

植物中の2つの主要分解経路は動物中と同じで、スルフヒドリル化合物反応経路と加水分解経路である。スルフヒドリルによる反応は加水分解よりずっと早い。主要分解物はテトラヒドロフタルイミドとテトラヒドロフタル酸である。ジクロロ酢酸は検出されていない。

加熱加工食品中と浸して柔らかくする（macerated）植物原料中とではカプタホールは大規模に分解される。分解物であるテトラヒドロフタルイミドとテトラヒドロフタル酸は、保管期間初期には加工食品中に存在する可能性がある。

カプタホールは自然土壌中で早く分解することがわかっている。

植物及び動物組織中の残留カプタホール分析法として2つの方法が報告されている。推奨方法はGLC法である。もう1つは薄層クロマトグラフィに基づく方法であり感度は約0.03～0.05 ppmで作物干渉に左右される。

許容量、仮許容量、実用残留限界の勧告（原文、20 ページ）

仮許容量（原文、20 ページ）

次のとおり良好な農業方法から導出した残留量を勧告する。有効期限 1973 年。

作物	備考	収穫前間隔（日）	残留カプタホール (ppm)
メロン、全体		1	2
キュウリ、全体		1	1
トマト		1	5
桃		10-14	15
サクランボ、サワー	生長期散布	20	10
サクランボ、スイート	開花期散布	45-70	2
アプリコット	開花期散布	100	0.5
プラム	開花期散布	130-140	0.2

パイナップル、リンゴ、ブドウ関連データは評価するには不十分であった。

今後の研究や情報（原文、21 ページ）

必要なもの(1973年6月30日以前)

1. 催奇形性試験で見られる作用を解明する研究
2. 必要量、散布頻度、収穫前間隔、最終残留量に関する米国以外の国からのデータ
3. 市場流通する生の農産物中の残留量関連データ
4. 洗浄、皮剥き、漂白が各種作物の残留量に及ぼす作用に関するデータ
5. ラットの腎臓及び肝臓の病理組織学的解明

望ましいもの

1. 経口投与後の吸収及び散布に関するもっと多くの情報を提供し動物組織中で検出される代謝物を同定する代謝研究
2. カプタホール規制法を制定するためのキャプタン及びホルペトとの共同比較研究

以下も参照:

- [Toxicological Abbreviations](#)
- [Captafol \(HSG 49, 1990\)](#)
- [Captafol \(ICSC\)](#)
- [Captafol \(PIM 097\)](#)
- [Captafol \(WHO Pesticide Residues Series 3\)](#)
- [Captafol \(WHO Pesticide Residues Series 4\)](#)
- [Captafol \(Pesticide residues in food: 1976 evaluations\)](#)
- [Captafol \(Pesticide residues in food: 1977 evaluations\)](#)
- [Captafol \(IARC Summary & Evaluation, Volume 53, 1991\)](#)

追加目次

IDENTITY	1
BIOCHEMICAL ASPECTS	2
Special studies on reproduction.....	4
Special studies on teratogenicity.....	4
Special studies on the metabolite, tetrahydrophthalimide	7
Rabbit (teratogenic study).....	7
Acute toxicity	7
Short-term studies	8
Long-term studies	8
COMMENT	9
TOXICOLOGICAL EVALUATION	10
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	10
USE PATTERN.....	10
FATE OF RESIDUES	12
General comments	12
In animals	12
In plants	12
In soils.....	13
In storage and processing	14
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS.....	15
NATIONAL TOLERANCES.....	18
APPRAISAL.....	18
RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES, TEMPORARY TOLERANCES OR PRACTICAL.....	19
RESIDUE LIMITS	19
TEMPORARY TOLERANCES	19

FURTHER WORK OR INFORMATION	20
REQUIRED (before 30 June 1973).....	20
DESIRABLE	20
REFERENCES	20

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
DCAA	Dichloroacetic acid	ジクロロ酢酸
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
GLC	gas chromatography	ガスクロマトグラフ法
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
THPI	tetrahydrophthalimide	テトラヒドロフタルイミド
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

カプタホールの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 260. Captafol (WHO Pesticide Residues Series 3))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口)	ハムスター	0、125、250、 500、1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 死亡：25 mg/kg 群で 2 匹、500 mg/kg 群で 2 匹、1000 mg/kg 群で 6 匹。 吸収胚数：125 及び 500 mg/kg で増加、他の群では増加なし。 着床数：500 及び 1000 mg/kg 群で少なく、胎児体重は正常値より低。 カプタホールによると考えられる奇形は検出されず。 	2	2
生殖毒性 (経口)	ハムスター	0、125、250、 500 mg/kg 単回投与 (妊娠 7 または 8 日)	<ul style="list-style-type: none"> 成長遅延、生存胎児数減少：250 mg/kg 及び 500 mg/kg 投与群。 吸収胚数の増加：500 mg/kg 投与群。 カプタホールによると考えられる奇形は検出されず。 	2	2
生殖毒性 (経口)	ハムスター	100 ~ 1000 mg/kg 体重 単回投与 (妊娠 7 または 8 日)	100 mg/kg 体重では催奇形性作用の兆候なし。	2	3
生殖毒性 (経口)	ハムスター	総投与量 500 ~1500 mg/kg 体重 妊娠 6~10 日 に毎日投与	<ul style="list-style-type: none"> 1500mg/kg 体重では妊娠ハムスターの死亡率が増加し、異常児が観察された。 複数回投与による催奇形性作用の兆候なし。 	2	3
亜急性毒性 (経口)	ラット	1~7 日目：250 mg/kg、8~14 日目：396 mg/kg 15~21 日目： 667 mg/kg 22~28 日目： 1000 mg/kg 強 制経口投与	<p>雄：全投与量で摂餌量と体重増加が抑制。</p> <p>雌：1000 mg/kg 投与群で摂餌量が抑制されたのみ。</p> <p>1000 mg/kg 投与群の雌雄で、SGPT 増加、血清アルカリフォスファターゼ活性低下および BUN 増加、胃腸の膨張と胃粘膜の糜爛、脾重量の増加。</p>	2	3
(仮)ADI	ヒト		0~0.05 mg/kg	3	4

カプタホール (CAPTAFOL) JMPR, 1973 年

説明

本殺菌剤を1969年FAO/WHO 残留農薬会議で評価し (FAO/WHO, 1970b) ヒトに対する仮1日許容摂取量を0~0.05 mg/kgとした。経口投与後の吸収及び分布に関するより多くの情報提供が望ましくカプタホール経口ラットの肝臓及び腎臓の催奇形性試験と明らかな組織的奇形とに見られる作用を解明する研究を必要とした。受領した最新残留データでは動物組織やミルク中のカプタホールの動向を第一に取り扱い、作物中の管理試験結果を追加している。カプタホール農業使用の拡大は追加作物に対する許容量の延長を正当化する。本モノグラフ付録にてさらに得られた情報をまとめる。

1日許容摂取量評価 (原文、1ページ)

生化学事項

サル雄1匹雌1匹、イヌ雄1匹雌1匹、ラット雄3匹雌3匹にC=O基を¹⁴C標識したカプタホールを単回投与した。少なくとも2週間標識のないカプタホールを前処置した後、サルとイヌには約7 mg/kg、ラットには16 mg/kgの用量を投与した。ラットからは吐出したCO₂を採取し、イヌとサルからは定期的に採血した。投与96時間後に殺処分するまで全動物から尿と糞便を採取した。尿、糞便、血液、組織サンプル中の放射能レベルを測定し、抽出物について代謝物の有無を検査した。投与放射能の約80%は26時間以内に大部分が尿から排出された。吐出CO₂からはごくわずかが排出された。血液分析により消化管からの吸収は早いことが示された。血中最大濃度は10~15時間後に認められた。ごくわずか (投与量の0.05%) の放射能が、肝臓、心臓、腎臓、筋肉、脂肪のサンプルから検出された。排泄速度ならびに糞便、尿、血液の抽出物のクロマトグラフィパターンは、3動物種でほぼ同じであった。カプタホールは糞便のみから検出された。テトラヒドロフタルイミドは糞便、血液、尿から検出された。テトラヒドロフタラミン酸は血液、尿から検出された。カプタホールエポキシドは尿、血液、糞便、いずれからも検出されなかった (Crossley, 1968)。

泌乳ヤギに、7日間カプタホール20ppm含有飼料を給与し、これに続いてC=O基を¹⁴C標識したカプタホールを3日間連続投与した。尿、糞便、血液、組織、ミルクの検査から、この種では、ラット、イヌ、サルと類似の様式だがより速やかに、カプタホールを代謝するということがわかった。0.5 mg/kgで投与した大部分は24時間で排出され蓄積は認められなかった。投与量0.5mg/kg 体重では、ミルクに約0.05 ppmのテトラヒドロフタラミン酸が含まれていたが、カプタホールは検出されなかった (検出限界0.0005 ppm) (Crossley, 1970)。

乳牛に飼料中レベル0.5および1 ppmで30日間給与した場合に相当する量の¹⁴Cカプタホールを経口投与した。組織の何れからもカプタホールは検出されず、牛乳及び組織中の代謝物の最大濃度は<0.01 ppmであった (Anon., 1970)。

毒性試験 (原文、2 ページ)

催奇形性試験

ハムスター 1 群雌 10 匹のハムスターの妊娠 4~9 日にカプタホール (0、125、250、500、1000 mg/kg 体重/日) を含む飼料を与えた。妊娠 15 日に妊娠ハムスターを殺処して検査した。妊娠 4~9 日の体重増加量は減少したが、妊娠 15 日には回復していた。125 mg/kg 群で 2 匹、500 mg/kg 群で 2 匹、1000 mg/kg 群で 6 匹の妊娠ハムスターが試験中に死亡した。吸収胚数は 125 及び 500 mg/kg で増加したが、他の群では増加しなかった。着床数は 500 及び 1000 mg/kg 群で少なく、胎児体重は正常値より低かった。カプタホールによると考えられる奇形はいずれのカプタホール投与群にも検出されなかった (Arnold et al., 1968)。

1 群 10 匹の妊娠ハムスターにカプタホールを 0、125、250、500 mg/kg、またはサリドマイドを 1000 mg/kg 単回経口投与した。各群の妊娠ハムスターの半数については妊娠 7 日に投与し、残りの半数については妊娠 8 日に投与した。妊娠 15 日にハムスターをと殺して検査した。陽性対照群、カプタホール 250 mg/kg 及び 500 mg/kg 投与群のいずれも対照群より成長が遅延していた。生存胎児数はサリドマイド投与群、カプタホール 250 mg/kg 及び 500 mg/kg 投与群で減少した。サリドマイド投与群とカプタホール 500 mg/kg 投与群では吸収胚数の増加がみられた。カプタホールに起因すると考えられる奇形は検出されなかった。陽性対照群には胎児奇形の増加はなかった (Arnold et al., 1968)。

1 群 3~20 匹のハムスターの妊娠 7 日または 8 日に 100~1000 mg/kg 体重のカプタホールを単回投与、又は、総投与量 500~1500 mg/kg 体重のカプタホールを妊娠 6~10 日に毎日投与した。妊娠 15 日に妊娠ハムスターをと殺して検査した。最高投与用量では妊娠ハムスターの死亡率が増加し、異常児が観察されたが、単回の最小投与量と複数回の投与では催奇形性作用の兆候はみられなかった (Robens, 1970)。

短期試験

ラット 雌雄各 25 匹に 1~7 日目に 250 mg/kg、8~14 日目に 396 mg/kg、15~21 日目に 667 mg/kg、22~28 日目に 1000 mg/kg のカプタホールを強制経口投与した。雌雄各 10 匹を対照とした。カプタホールを D1 foltan-4-Flowabl 剤 (成分構成は不明) で投与した。雌雄各 5 匹を投与開始後 7、14、21 日に、残りのラットを 28 日に殺処分した。雄では全投与量で摂餌量と体重増加が抑制されたが、雌では 1000 mg/kg 投与群で摂餌量が抑制されたのみであった。1000 mg/kg 投与群の雌雄どちらも総白血球数が減少し、リンパ球%は減少、好中球%は増加した。1000 mg/kg 投与群では SGPT 増加、血清アルカリフォスファターゼ活性低下および BUN 増加を認めたが、より低用量ではこれらの変化を認めなかった。剖検時、1000 mg/kg 群では胃腸の膨張 (distention of the stomach and intestines) と胃粘膜の糜爛 (erosion of the gastric mucosa) が見られた。1000 mg/kg 群の脾重量は非処置群より顕著に軽かった。器官及び組織を広範囲に鏡検したが、カプタホール投与に起因する変化は検出されなかった (Plank et al., 1972)。

コメント

生化学試験によりカプタホールは急速に吸収され、主に代謝物として尿から迅速に排泄されることが示されている。組織には蓄積しない。テトラヒドロフタルイミド部分の代謝経路はキャプタンと同様であるようだがテトラクロロエチルチオ部分の動向は検討されていない。

ハムスターを用いた催奇形性試験の結果は、サル及びウサギを用いた催奇形性試験の結果と同様に陰性の結果であった。

1000 mg/kg 体重/日までの用量を増量しながら毎日投与したラットの28日間試験の結果は、以前行われた2年試験でラットの腎臓と肝臓に見られた変化の発生機序を解明するには参考にならなかった。しかし、最高用量ではリンパ球と好中球の比率が変動し、この結果は以前の長期試験で見られた作用と同様であった。

追加要求した試験の結果をまだ入手できていないが、(仮)1日摂取許容量(ADI)を設定するに足る根拠はある。

毒性評価 (原文、4 ページ)有意な毒性作用を誘発しないレベル

イヌ—10 mg/kg 体重/日

ヒトに対する仮1日許容摂取量評価

0~0.05 mg/kg

食品中の残留性とその評価 (原文、4 ページ)使用方法

カナダ、日本、オランダ、オーストラリア、ニュージーランドの5カ国からカプタホールの認可農業使用リストの提出があった。米国、フランスのbasic manufacturerからも夫々の国における現在の使用状況を反映する生産物標識法が提出された。入手情報からは本殺菌剤が約22の生産物で使用されていることがわかり、1969年に評価した8生産物に追加した。

回答のあった国々の農業使用に関する情報は時折断片的な面も見られスプレー濃度、スプレー量、頻度、処置時期、収穫前間隔に矛盾が見られる。表1に作物への使用について可能な限り使用パラ

メータ範囲を示してまとめる。

表 1

作物	散布量 (a. i.)	散布回数	収穫前間隔一日
リンゴ、洋ナシ	0.12-0.62%	1-4	7-15
	1.4-22kg/ha	1	開花前
アスパラガス)			
ニンジン)			
豆)	0.096-0.14%	Na ⁽¹⁾	無
ナス)			
キャベツ	0.8-1.5kg/ha	4	10
セロリ	0.1-0.24%	Na	0-14
柑橘類	0.1-0.5%	1-4	7-15
コーヒー豆	0.6%	2-4	無
クランベリー	5.5kg/ha	3	50
ブドウ	0.8-2.0kg/6	5	1
リーキ	0.12%	No	21
レタス	0.1-0.32%	Na	0-14
マカデミア	0.2%	1-2	無
ナッツ	12kg/h.		
作物	散布量 (a. i.)	散布回数	収穫前間隔一日
玉ネギ	0.1-0.15%		
	0.6-1.38kg/ha	6	0-7
パイナップル	(a)0.48-1.6%	1	
	(b)8.8-kg/ha	8	不定期
ジャガイモ	0.1-0.3%	7-10 日	無
	0.8-17.6kg/ha	間隔	
カボチャ	0.8-1.0kg/ha	7	1
イチゴ	0.7-1.0kg/ha	5	1
茶	Na	Na	Na

Na-データ無

備考：(1) 季節初期単回使用のうち多い方の用量
 (2) 実がないときの処置のうち多い方の用量
 (3) 処置(a)は横へ移植する時に浸したもの ((a) is dip of transplani slips) 、(b)は茎葉スプレー。米国では植える時と月1回の8ヶ月間処置を指示している。収穫前の生長期が長いいため少なくとも12ヶ月の間隔があるからである。

管理試験結果から得られた残留性

最新残留入手データからはほとんどの場合測定された化学物質はカプタホール自体であることを示している。特記がない限り引用した残留値はカプタホールであると想定する。

リンゴと洋ナシ

フランス、日本、オランダ、ニュージーランド、米国からのデータを入手できた。数値は分析前に果物を長期保管したことによりほとんどの場合小さくなっている。データはリンゴ、洋ナシ間で外挿自在である。

認可された収穫前7日で使用後の推定残留量—5 ppm。

アスパラガス

データ無し。独特な栽培方法とアスパラガスの芽の物理的特徴、アスパラガスに外装できる他の作物からのデータがないことから、残留量に関する所見はない。

豆

データ無し。推定残留量—不可。

ニンジン

新しいデータは入手できなかった。1969年には現場試験でニンジン及びラディッシュに感度 0.05 ppm の分析方法で計測したところ残留カプタホールを吸収しないことを評価した (FAO/WHO, 1970)。1973年の JMPR にて根菜類に対して 0.5 ppm という低レベルの統一許容量を設定することに意見は一致した。

キャベツ

管理試験からの限定データには処置後 10~20 日で採取したキャベツの非常に低い残留量が示されている。収穫前に葉の包み (wrapper leaves) を剥ぐ慣習に起因し低残留量となるのかもしれない。この単回試験からの報告値 (0.01~0.14 ppm) は他の作物の茎葉に散布した残留量との一致が見られないため、キャベツの許容量設定を考慮する前に詳細なサンプル調整をした野外試験を追加実施することが好ましい。

セロリ

データ無し。

柑橘類

柑橘類への使用は熟した果物が存在しない後での散布に細分化され（本来は集中（spotting）によって新鮮な果物の質を低下させないようにするため）、収穫前間隔を入れた散布スプレーは 7～15 日に及ぶ。最初の処置タイプからの残留量は 0.5ppm を超えないことが十分なデータ量からわかる。後に実施される処置タイプから残存すると思われる残留量を示す適切なデータはない。

コーヒー豆

データ無し。

クランベリー

唯一この作物に使用している国である米国からのデータでは使用条件下での残留量は 5 ppm を超えないことが示されている。

ブドウ

キャプタン散布実施後の残留カプタホールデータをいくつか入手できた。しかし、サンプル採取スケジュールが数カ国で認可されている収穫前間隔に適切ではない（表 1 参照のこと）。検討前に現在許可されている散布スケジュールに対応するブドウデータをさらに入手しなければならない。

ナス

ナスに関するデータはない。赤ナスの物理的特徴の類似性と使用方法の類似性から、トマトの残留量データが適用できる。トマトのデータによれば残留量は 5 ppm を超えない。

レタス

レタスあるいは類似葉物関連データはない。

マカデミアナッツ

使用が明示されている唯一の場所であるハワイからの残留データには果肉部分（nut meats）に検出限界を超える残留はないと書かれている。米国の許容量 0.1ppm は、マカデミアの果肉部分の二次的な（incidental）汚染をカバーするために設定された。

玉ネギとリーキ

玉ネギ (bulb onions) に関する1カ国からの限られたデータからは収穫前4~7日に散布された際の残留形跡(0.01-0.03 ppm)しかわからない。玉ネギと他の根菜類とのデータとに一貫性があることから玉ネギ (bulb onions) の残留量は0.5 ppmを超えないと結論できる。この所見には、食用着生植物部分を有する長ネギ (green onions)、葉玉ネギ (spring onions)、エシャロット (shallots) は含まない。オランダからのデータではリーキの残留量は良好な農業方法下で8 ppmである(21日 PHI)。

パイナップル

米国の登録ラベルに準拠して処置された果物のデータでは残留量は0.1 ppmを超えない。これは植えてから8ヵ月以降は処置を行わない制限使用方法である。最初の作物を植えてから収穫までの期間は約2年である。他のパイナップル栽培地域からの報告ではスプレーは収穫まで散布され得ると記されている。このような処置では高残留量(果物全体で22 ppm、皮を剥いた状態で55 ppm)である。今後検討していくに当たり世界規模での使用方法情報がさらに必要である。

ジャガイモ

収穫までに処置されたジャガイモの残留量は0.5 ppmを超えない。

カボチャ

カボチャのデータはないがメロンとウリ科の以前のデータによりこれらの作物の現在使用中の仮許容量をカボチャにまで拡大できる。

イチゴ

1カ国からの限られたデータであるが初期残留量3.5 ppmは7日後に1~2 ppmに低下することがわかる。検討を行う前に農業使用と残留データのもっと多くの情報が必要である。

茶

緑茶と煎茶の限られた分析データがある。

煎茶の残留量は分析限界未満である。緑茶の残留量は1.5 ppm付近である。茶栽培国からの使用方法に関する情報は全く得られず使用方法と残留量の情報はさらに必要である。

残留物運命

1969年合同会議で動物、植物、土壌中の残留カプタホールの動向を詳細に検討した(FAO/WHO, 1970)。スルフヒドリル基の反応と加水分解からなる分解メカニズムにより生成されるテトラヒドロフタル

イミド (THPI)、テトラヒドロフタラミン酸、テトラヒドロフタル酸、ジクロロ酢酸の残留が特定の物質中に認識された。しかし、経口投与後の吸収、分布および動物組織中の代謝物の同定についての情報は不足していた。

現在は基幹製造業者からの2つの未出版報告書に動物中の残留特徴と動向に関する情報があり、ここでは泌乳ヤギ(Grossley, 1970)と乳牛(Chevron, 1970)の放射性同位体代謝試験について書かれている。これらの試験を次にまとめる。

ヤギ試験

ヤギ1匹に総飼料中15 ppmの C^{14} 標識カプタホール(カルボニル基位置)を3日連続投与した。動物は前もって非標識カプタホールを7日間投与しており、標識体投与終了の5日後に屠殺した。平衡試験は尿、糞便、血液、ミルク、内臓、筋肉組織により出納試験を行った。各種物質中の放射能が溶媒分画され、代謝物はペーパー及び薄層クロマトグラフィで同定された。総投与量の約80%について所在が確認された。排出された放射能の85%は尿中に、14%は糞便中に、0.3%はミルク中にあった。投与量の0.83%は組織中にあった。尿中の主な代謝物はテトラヒドロフタル酸であり、テトラヒドロフタラミン酸を含む他の極性代謝物もあった。

投与量の0.3%はミルク中にあった。親化合物はなかったが(検出限界0.0005 ppm)テトラヒドロフタラミン酸とテトラヒドロフタル酸の残留が検出された。ミルク中総代謝物の平均残留量は0.05 ppm(テトラヒドロフタラミン酸相当)だったが、個々の数値からは、この飼料中レベルでミルク中0.1 ppmオーダーの残留が予想される。

組織中の残留量は投与量の0.83%を占めただけで、そのほとんど(0.74%)は筋肉中にあった。これは0.012 ppmに相当する。しかし、 C^{14} 投与を停止してから5日後に殺処分したため、体内から早く排泄されることを考慮すると、屠殺をもっと早く行えば肝臓と腎臓にもっと高い残留量があったであろうとは予期できる。筋肉中放射能については同定されていないが、有機溶媒で抽出可能なものが1%にすぎないことから、カプタホールあるいはテトラヒドロフタルイミドではなく、おそらく第二あるいは第三段階の代謝物であろう。

牛試験

1群3頭の2群に30日間総飼料中0.3、1.0 ppm相当量の C^{14} 標識カプタホール(カルボニル基位置)を与えた。上記ヤギ試験と同じ排泄物および組織の測定により、 C^{14} 総投与量を追跡した。各種物質中の放射能は溶媒分画により特徴が明らかにされ、TLCにより同定された。本牛試験は2つの点においてヤギ試験とは異なる。牛を C^{14} 化合物投与前に非標識カプタホールで平衡状態にせず、投与停止後24時間以内に殺処分した。 C^{14} 追跡率は84~101%、主要排泄経路は尿であった。親カプタホールは常に牛乳、組織、いずれからも検出されなかった。代謝物形態の放射能は牛乳中に認められたが総代謝物として0.005 ppmを超える時はなかった。組織中も同様の結果であり、親カプタホールの検出はなく総残留代謝物量は<0.01 ppmであった。

肉及び牛乳中の残留は用量反応性を有した（牛、ヤギ両方において）。他の摂取量から残留量を測定するときは内挿法あるいは外挿法を適用できる。

コメント

ヤギ試験及び牛試験からは反芻動物が前述したラット、イヌ、サルと同じ方法でカプタホールを分解、排泄することが示されている (FAO/WHO, 1970b)。反芻動物の代謝は単胃動物より若干早く水溶性代謝物テトラヒドロフタル酸の相対比が高い。

カプタホールの一次飼料作物への使用は認可されていない。作物副産物である間引き作物や加工残渣により少量の残留を動物飼料に混入する可能性がある。柑橘類パルプのような加工残渣中の残留量に関するデータを入手できなかった。許容残留量 (0.5 ppm) を含有するジャガイモは、ジャガイモが飼料中に最大 30% 含まれるとしても、飼料全体では 0.17 ppm にしかない。この摂取量をウシの飼料給与と試験にあてはめると、牛乳中の代謝物残留量は < 0.005 ppm、組織中では < 0.01 ppm と推定される。従って肉及び牛乳の実用残留限界を勧告する必要はなさそうである。

残留分析方法

1969 年に残留カプタホールを求める分析法について評価した (FAO/WHO, 1970)。カプタホールとその関連殺菌剤であるキャプタンやホルペトとを区別する方法が出版されている。文献では親カプタホールと 2 つのテトラヒドロフタル酸代謝物を測定する方法について述べている (Chevron, 1970a)。

1969 年モノグラフにはキャプタンとホルペトが存在する場合にカプタホールを測定する規制上適合する方法を確定する共同研究が望ましいことも記述してある。適切な方法に関する新情報は得られなかった。

評価

カプタホールの世界的な農業使用は 1969 年に仮許容量が勧告された 8 品目以外に 21 品目にまで拡大されてきた。7 カ国は現在の使用方法及び/又は残留データの情報を回答してきた。データはほとんどの場合 8 品目の現勧告許容量を他の作物に拡大する支援材料となる。

1969 年に要請した動物代謝試験は現在入手でき以前から周知の代謝物以外にはミルク中あるいは食用組織中に存在しないことがわかった。親あるいはテトラヒドロフタルイミドあるいはそのエポキシドの残留物は飼料レベルにおいては肉中あるいはミルク中に発生しない。テトラヒドロフタルミン酸とテトラヒドロフタル酸との残留痕跡は発生したがカプタホールは一次飼料作物に使用されないため肉あるいはミルク中の実用残留限界を勧告する必要はないと思われる。

洗浄及び加工の残留量への作用に関して要請した情報、市場の原材料に発生する残留データ、規制

に対する分析方法の共同研究は入手できていないが、これらのものは現在入手できている全情報があれば必須のものではないであろう。

勧告 (原文、14 ページ)

1969 年に勧告した仮許容量に併せ次の仮許容量と収穫前間隔を勧告する。

食品	仮許容量 (ppm)	収穫前間隔 (週)
クランベリー	8	50
リーキ	8	21
リンゴと洋ナシ	5	7
ナス	5	1
カボチャ	2	1
ニンジン、玉ネギ (bulb) 、ジャガイモ	0.5	0
マカデミアナッツ (殻剥き (shelled))	0.1	0

今後の研究、情報 (原文、14 ページ)

要するもの(1976年までに)

1. ラットの腎臓及び肝臓中の病理組織変化を評価する手助けとなる研究
2. 以前の試験で記述されたリンパ球一好中球シフト研究

望ましいもの

1. カプタホールのテトラクロロエチルチオ部分の代謝研究
2. 作物各種の残留量に及ぼす洗浄、皮剥き、漂白の作用に関するデータ
3. 市場に流通する商品で発生する残留量に関するデータ
4. アスパラガス、豆、キャベツ、セロリ、柑橘類、コーヒー豆、ブドウ、レタス、パイナップル、イチゴ、茶に対し使用する農業方法に関する使用国の追加残留データ及び情報

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Captafol (HSG 49, 1990)

Captafol (ICSC)

Captafol (PIM 097)

Captafol (FAO/PL:1969/M/17/1)

Captafol (WHO Pesticide Residues Series 4)

Captafol (Pesticide residues in food: 1976 evaluations)

Captafol (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)

Captafol (IARC Summary & Evaluation, Volume 53, 1991)

追加目次

Explanation.....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	1
TOXICOLOGICAL STUDIES	2
TOXICOLOGICAL EVALUATION	4
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	4
RECOMMENDATIONS.....	14
FURTHER WORK OR INFORMATION.....	14
REFERENCES	15

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
SGPT	serum glutamate pyruvate transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

カプタホールの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 357. Captafol (Pesticide residues in food: 1976 evaluations))

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

カプタホール (CAPTAFOL) JMPR 1976 年

説明

本殺菌剤を 1969 年、1973 年、1974 年の合同会議で評価した (FAO/WHO 1970b, 1974b and 1975b)。

1973 年合同会議では次の望ましい情報を検討した。

1. カプタホールのテトラクロロエチルチオ部分の代謝研究
2. 作物各種の残留量に及ぼす洗浄、皮剥き、漂白作用に関するデータ
3. 市場流通商品中の残留量に関するデータ
4. アスパラガス、豆、キャベツ、セロリ、柑橘類、コーヒー豆、ブドウ、レタス、パイナップル、イチゴ、茶に対する使用農業方法に関する使用国の追加残留データ及び情報

課題 1 については新しいデータは得られず課題 2 と 3 については限定されたデータだけ入手した。パイナップルの使用方法と残留量についての情報を受領したが課題 4 で提起している他の作物については得られていない。しかしピーナッツ、ジャガイモ、トマト、小麦に関する数カ国での使用方法の拡大及び残留量の情報提出もあった。

本会議の報告書に記述する理由により今後のカプタホールの 1 日許容摂取量評価を 1978 年に計画した
(FAO/WHO, 1977a)。

食品中の残留性とその評価 (原文、1 ページ)

使用方法 (原文、1 ページ)

最近導入されたカプタホール使用情報を表 1 に示す。

管理試験結果からの残留量 (原文、2 ページ)

パイナップル、ピーナッツ、ジャガイモ、トマト、小麦について管理試験から得られた残留データは 1973 年モノグラフには含まれていない。データを表 2~4 に示す。

表1 使用方法。1969年、1973年、1974年合同会議モノグラフに含まれていない情報

適用作物	国	標的生物	処置回数	kg a. i. /ha	処置方法	勧告収穫前 間隔 (日)	使用 開始年
ピーナッツ	米国		5-10	1.5	スプレー	14	1973
パイナップル	南アフリカ	心腐れ	月に4回	8	スプレー (200g a. i. /100 l)	21	1973/ 1974
ジャガイモ	南アフリカ	夏疫病と葉枯れ病	7-11	最大1.6	スプレー、7日間隔	3	1972
	米国	夏疫病と葉枯れ病					1971
トマト	南アフリカ	夏疫病と葉枯れ病	4-5	最大4.8	スプレー、7日間隔 (160g a. i. /100 l)	3	1972
小麦	オランダ	葉徴病と ripening disease	1	1、他の殺菌剤と混合	スプレー、1回又は2回、発芽時期 (development of the ear) から開花 (flowering Feekes) 開始まで、scale 10.1-10.5.1.	42	1975

ピーナッツ (Chevron 1975)

フロリダにて4試験、テキサス3、ジョージア2、アラバマ2、オクラホマ1、ノースカロライナ1の計13試験を1973年、1974年に実施した。

これら全試験において本殺菌剤を勧告量すなわち1.5 kg a. i. /ha量で散布した。地面や空中の装置を使用して多様な散布方法を6~10回行った。

最後の散布からピーナッツを9~27日後に掘り出し16~28日後に混合した。

様々な乾燥段階で鞘全体、殻、殻を剥いた (shelled) ナッツ、油、果肉、ピーナッツバター、ローストしたナッツ、蔓の残留量を測定した。

1.5 kg a. i. /ha 散布後に観察した最大残留量は、

品目	最大残留量 mg/kg
成熟した鞘全体	0.46
殻	1.3
殻を剥いたナッツ	<0.01
油(ヘキサン抽出又は水圧プレス)	<0.01
ピーナッツ果肉	<0.01
ピーナッツバター	<0.01

詳細を表2に示す。殻を剥いたナッツ、ピーナッツ果肉、ピーナッツ油、ピーナッツバターの残留カプタホール量は、全検出最大量が検出限界あるいは大体検出限界付近だったため省略した。

残留の動向 (原文、3 ページ)

動物中

授乳中のHolstein牛6頭に30日間5.7あるいは11.4 mg ¹⁴C-カプタホールを経口投与する試験を実施した。これらの量は夫々総飼料の0.5、1 ppmに相当する。1ppmの方は総飼料中通常の割合でピーナッツの殻あるいはジャガイモに含有される量よりかなり多い。

表2 米国のピーナッツ中残留カプタホール量 (Chevron, 1975)

年	散布回数	量 kg a. i. / ha	剤型	散布後の間隔 14-17日							
				残留量, mg/kg			蔓水 分量 %	残留量, mg/kg			蔓水 分量 %
				鞘全体	殻	蔓		鞘全体	殻	蔓	
1973	10	1.5	水和剤	0.04-0.07 ^a	0.57-0.64 ^a	20-23 ^a	75 ^a			13-14 ^a	14 ^a
1973	10	3	水和剤	<0.01-0.27			75				
1973	10	1.5	水和剤					0.06-0.14	1.1-1.3	184-230	21.5
1973	9	1.5	水和剤					0.25-0.46	1.1-1.3	194-211	21.8
1973	9	3.0	水和剤					1.1-1.4		568-588	20.4
1973	7	1.5	水和剤					<0.01-0.02	0.45-0.50	117-176	9.9
1973	7	3	水和剤					<0.01-0.02		100-203	13.7
1973	11	1.5	水和剤					<0.01	<0.01	24-30	16.6
1973	8	1.5	水和剤	0.02-0.11	0.48-0.97	82-97					
1973	8	3.0	水和剤	0.04-0.08			32-33				
1974	8	1.5	水和剤					0.09-0.15	1.3-1.4	75-102	14.5
1974	10	1.5				110-122 ^b	78 ^b	0.36-0.39 ^b		39-52 ^b	38 ^b
1973	5	1.2						0.02-0.02	0.03-0.08		
1973	5	2.4						0.02-0.03	0.13-0.16		
1973	11	1.2						<0.01-0.01	0.49-0.88	101-109	
1973	11	2.4						0.01-0.01	1.25-1.27	85.5-107	
1974	7	1.5						0.18-0.23			
1974	10	1.5						0.36-0.39			
						<u>42-50日</u>				<u>51-54日</u>	
	4	1.2	水和剤					<0.01-0.02	0.06-0.11		
	4	2.4	水和剤					<0.01	0.25-0.51		
	5	1.0	水和剤					0.03-0.04	0.17-0.24	36-82.9	
	5	2.0	水和剤					0.01-0.03	0.26-0.45	122-133	
1973	10	1.5	水和剤			7.6-11.0 ^a	12.2 ^a				
1974	10	1.15	水和剤			39-41 ^b	13.5 ^b				

^a 1 試験結果

^b 1 試験結果

表3 パイナップル、ジャガイモ、トマト中の残留カプタホール量

作物	国	散布		残留量, mg/kg、散布後の間隔 (日)						
		回数	量 kg a. i. /ha	剤型	0	1-3	7	13/14	27/28	89
パイナップル 果物全体 皮 果肉	南アフリカ	4 ¹	200g/100 ¹	水和剤		15.7	22.8	1.6	5.1	2.5
						35.5	55.6	23.8	8.6	6.25
						<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
ジャガイモ	南アフリカ	11	1.6 kg/ha	水和剤				<0.05		
トマト	南アフリカ	4	2.4	水和剤	4.7	4.1、 2.9	2.4	2.5		

¹ 月1回

表4 小麦中の残留カプタホール量

小麦部分	国	年	散布		残留量、mg/kg、散布後間隔(日)、平均(範囲)				文献		
			回数	量 kg a. i. /ha	剤型	38	42/43	48		66	
穀物	オラ	1974	1	0.75	水和剤 ^a					<0.05-0.05	ICI
	ンダ	1974	1	1.00	水和剤 ^a					<0.05-0.05	1975
穀物		1975	1	1.0	水和剤 ^a		0.03				ICI
藁							(0.01-0.09)				1975
穀物		1975	1	1.0	水和剤 ^a		0.1				ICI
藁							(0.07-0.14)				1975
穀物		1975	1	1.0	水和剤 ^a				<0.01		ICI
藁									<0.01		1975
穀物		1975	1	1.0	水和剤 ^a		<0.01				ICI
藁							1.3				1975
穀物		1975	1	1.0	水和剤 ^b	<0.01					ICI
藁						<0.1					1975
穀物		1975	1	1.0	水和剤 ^b		0.05				CIBA-Geigy
藁				1.0	水和剤 ^b		0.22				1975
穀物		1975	1	1.0	水和剤 ^b	0.05					Ciba-Geigy
藁						0.74					1975
						(0.51-0.87)					

^a エチリモールとの混合剤

^b CGA 30599 との混合剤

ピーナッツの殻が飼料中に使用される最大量は20%であり、ほとんどの場合はメイズ/大豆ベース飼料のうち10%だけである。ピーナッツ果肉は、飼料中最大量が約25%に達することもある。通常最大使用量は10%である。

ピーナッツの殻中で検出される最大残留量は、勧告量 1.5 kg a. i. /ha で6~11回スプレー散布した後には1.3 mg/kgであった。従って飼料中には最大0.26 mg/kg という結果になった。ピーナッツ果肉は、最大量0.03 mg/kg では有意なカプタホール残留量にはならない。選択した投与量は、ジャガイモが総飼料中成分のわずか20%であり残留量が提案最大残留限界0.5 mg/kg 付近である場合ジャガイモ由来総飼料中の量より5~10倍高い。20%のジャガイモは勧告最大比であり通常比率はもっと低い。

本試験から84~101%というすばらしいカプタホール回復率が得られた。主要排泄経路は尿であり糞便排泄はより少なかったがそれでも有意な量であった。同飼料試験においてBio-Test Laboratories (1970)は¹⁴Cカプタホールを毎日経口投与した牛からのカプタホール排泄が早いことを示した。主要排泄経路は尿、残り(約10%)は糞便から排泄される。牛乳からも組織からもカプタホールが検出されることはなかった。牛乳全体におけるカプタホール総濃度とその¹⁴C含有主要代謝物もまた常に有意ではなかった(< 0.01 mg/kg)。

放射能を牛乳、組織、糞尿サンプルで監視した。平均計数効率、牛乳サンプル中で70%、血液中で58%、組織中で54%であった。本試験の放射能検出限界をバックグラウンドを上回る20%に設定した。データから次のカプタホールとその¹⁴C代謝物の検出限界を算出する。

牛乳	0.0004 mg/kg Captafol + ¹⁴ C-含有代謝物 (カプタホール相当量)
脂肪	0.004 mg/kg " "
血液	0.002 mg/kg " "
他の組織	0.002 mg/kg " "

(Chevron 1970)

牛乳

5.7 mg ¹⁴C-captafolのより低い投与量では毎日貯蔵する牛乳から検出される¹⁴Cのカプタホール相当量は0.001~0.003 mg/kgの範囲であった。最終投与から2日後には牛乳中の残留は検出されなかった。11.4 mg captafolの投与量では相当量は0.002~0.006 mg/kgであった。処置した牛の乳中の¹⁴C量は早い平衡、排出パターンに入る。最初の投与から24時間以内に牛乳中の放射能は30日間の全投与期間最大レベルに達した。一度カプタホール投与を中止すると牛乳中の¹⁴C濃度はすぐに低下し2日後には測定できる量の¹⁴Cは検出されなかった(Chevron, 1970)。

組織

牛の組織中の¹⁴Cカプタホール残留量(mg/kg カプタホールとして算出した総代謝物)を最後の¹⁴Cカプタホール投与から24時間及び8日後に測定した。24時間後の群では放射能量は肝臓と腎臓以外では総代謝物の0.01 mg/kgを超えなかった。投与量の90%超が尿から排泄されたことが示されたため、肝臓と腎臓で¹⁴C濃度が多少高くなっても不思議ではない(表5)。

血液

放射能の痕跡のみが血中で検出された。最大値は0.005 mg/kgであった。

保管、加工、調理中

家庭での洗浄が残留カプタホールに及ぼす作用に関して得られたデータは限られたものだけであった。リーキを用いた実験では(ten Broeke and Dornseiffen 1973)家庭でのごく普通の洗浄により残留量の62~84%が除去されることが示された(表6)。

本会議に報告された国別許容量 (原文、7 ページ)

1969年と1973年のカプタホール評価以来(WHO/FAO 1970b, 1974b)、数品目の国別許容量が修正され他の品目について新しい許容量が設定されてきた。

評価 (原文、7 ページ)

本殺菌剤は1969年、1973年、1974年の合同会議で評価された(FAO/WHO, 1970b, 1974b, 1975b)。

カプタホールが多くで承認あるいは勧告される且つもっと情報が必要である作物のうち、パイナップルの残留量と使用方法についてのみ追加データを入手できた。アスパラガス、豆、キャベツ、セロリ、柑橘類、コーヒー、ブドウ、レタス、イチゴ、茶の使用方法、最大残留限界に関する情報は得られなかった。

表5 牛組織中の¹⁴C残留量

時間	組織	カプタホール相当の総代謝物量、mg/kg						
		牛番号	投与量 5.7mg ¹⁴ C captafol/日			11.4mg ¹⁴ C captafol/日		
			1	2	3	4	5	6
30 日目	脳			0.001	0.003	0.006		0.003
	心臓			0.002	0.001	0.005		0.006
	筋肉			0.002	0.004	0.006		0.008
	脂肪			0.001	0.000	0.001		0.001
	肝臓			0.005	0.005	0.010		0.019
	腎臓			0.007	0.006	0.014		0.021
38 日目	脳		0.001					0.003
	心臓		0.001					0.002
	筋肉		0.002					0.004
	脂肪		0.000					0.001
	肝臓		0.002					0.004
	腎臓		0.002					0.003

表6 洗浄がリーキ中の残留カプタホール量に及ぼす作用(ten Broeke and Dornseiffen, 1973)

作物	国及び年	散布		残留量、mg/kg、散布後間隔(日)、平均(範囲)						
		回数	量 Kg a. i. /ha	剤型	7	14/14	20/21			
					洗浄無	洗浄	洗浄無	洗浄	洗浄無	洗浄
リーキ	オランダ 1972年	6	1.2	EC(乳剤) 384 g/l						
var. Olifant					4.7 (3.0-6.2)	1.8 (1.0-2.4)	3.2 (1.6-5.1)	0.4 (データ無 -0.9)	1.7 (1.1-3.4)	0.3(0.3-0.4)
var. Iglo					2.6 (2.0-3.4)	0.5 (0.2-0.9)	1.4 (0.6-2.5)	0.2 (0.2-0.3)	1.5 (0.7-4.0)	0.2 (0.1-0.6)

表7 本会議に報告された国別許容量

国	品目	最大残留限界 mg/kg
オーストラリア	アプリコット、ネクタリン、桃	15
	チェリー(サワー)	5
	他の果物及び野菜	2
	キュウリ、メロン	2
	チェリー(スイート)	2
ベルギー	果物及び野菜、除ジャガイモ	3
カナダ	桃	15
	チェリー(サワー)	10
	トマト	5
	チェリー(スイート)、キュウリ、メロン	2
ドイツ連邦共和国	セロリアクの葉、リーキ、レタス	7-5
	果実的野菜(含トマト、キュウリ、ガーキン、ナス)	5
	果物	5
	他の植物由来の農作物	0.2
日本	キャベツ、ラディッシュ(葉及び根)、サツマイモ、茶	1
	リンゴ、梨	5
オランダ	(検討中の1許容量、改定許容量が1977年に有効になる予定である)	
	桃	15 ¹
	チェリー(サワー)	10 ¹
	他の果物	51
	リーキ	8
	果実的野菜即ちピーマン、ナス、キュウリ、メロン、トマト	5 ¹
	他の野菜	3
	稲穀(raw grain)	0.2

	他の農作物	0.05*
南アフリカ	パイナップル	10
	ジャガイモ、トマト	5
米国	チェリー（サワー）	50
	アプリコット、桃	30
	トマト	15
	クランベリー	8
	メロン	5
	チェリー（スイート）、キュウリ、ネクタリン、 ピーナッツの殻、プラム	2
	柑橘類、ジャガイモ	0.5
	リンゴ	0.25
	トウモロコシ（含スイートコーン）の殻粒及び穂軸、剥い た殻、マカデミアナッツ、玉ネギ、パイナップル、 ピーナッツ（殻を剥いた果肉）	0.1**
	タロイモ（taro corn）	0.05**
		0.02**

*測定限界又は測定限界付近

**微量残留量

パイナップルの残留に関し得られた情報には以前の会議で評価されなかった使用方法が含まれている。この作物に対し以前設定した最大残留限界を改定して勧告する。トマトの残留データを除き他の使用方法に関して以前のモノグラフを補填するような追加情報は得られなかったため、以前勧告した残留限界を設定し続ける。

数カ国における使用方法の拡大とこれらの散布の結果収穫作物に発生する残留に関する情報も得られた。これらの最新データを用いピーナッツと小麦の最大残留限界を追加勧告できる。

洗浄、調理、加工作用に関しては限定的な情報が得られた。リーキ管理試験中、一般的な家庭での洗浄により市販作物中の残留量の62～84%が除去されることがわかった。

勧告（原文、11 ページ）

以前勧告した限界に追加して又は改定して次の仮最大残留限界を勧告する。

品目	限界mg/kg	勧告が基づく収穫前間隔（日）
パイナップル（果物全体）	10	21
ピーナッツの殻	2	14

ピーナッツ	0.5	14
小麦	0.2	42
ピーナッツの穀粒	0.05	14

今後の研究や情報（原文、11 ページ）

要するもの (1978 年までに)

1. ラットの腎臓及び肝臓中の病理組織変化評価に有益な追加研究
2. 以前の実験中に特記されたリンパ球-好中球比変化の研究

望ましいもの

1. カプタホールのテトラクロロエチルチオ部分の代謝追加研究
2. 使用方法と残留を明記するカプタホール使用国からのもっと多くの情報
3. 洗浄、皮剥き、漂白が多様な作物の残留量に及ぼす作用の追加データ
4. 動物由来製品中の親化合物、主要代謝物の新しい分析方法の情報、現在進行中の試験情報を含む
5. 食肉、ミルク、鶏肉、卵中の残留カプタホールの量及び性質を示す進行中の試験結果
6. 柑橘類や柑橘類の果肉中の残留カプタホールの動向を示す現在進行中の試験結果

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[Captafol \(HSG 49, 1990\)](#)

[Captafol \(ICSC\)](#)

[Captafol \(PIM 097\)](#)

[Captafol \(FAO/PL:1969/M/17/1\)](#)

[Captafol \(WHO Pesticide Residues Series 3\)](#)

[Captafol \(WHO Pesticide Residues Series 4\)](#)

[Captafol \(Pesticide residues in food: 1977 evaluations\)](#)

[Captafol \(IARC Summary & Evaluation, Volume 53, 1991\)](#)

原文目次

Explanation.....	1
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	1
USE PATTERN	1
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS.....	2
FATE OF RESIDUES	3
NATIONAL TOLERANCES REPORTED TO THE MEETING	7
APPRAISAL	7
RECOMMENDATIONS.....	11
FURTHER WORK OR INFORMATION.....	11
REFERENCES	12

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関

カプタホールの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 385. Captafol (Pesticide residues in food: 1977 evaluations))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性：優性致死試験	マウス	1.5 もしくは 3.0 mg/kg (単回腹腔内投与)	変異原性なし。 着床部位数、吸収部位数、胎児数は対照群と投与群とで同数であった。	1	1
遺伝毒性：宿主経路試験	ラット	125 あるいは 250 mg/kg 経口ゾンデ投与 (14 日間)	変異原性なし。 指標菌を 3 時間腹腔内に滞留させた後、そこから回収したところ、復帰突然変異体数に増加のなかったことがわかった	1	1
遺伝毒性	大腸菌 WP2 hcr TA 1535		変異原活性は S-9 Mix あるいは L-システイン添加によって消失。	1	2
慢性毒性	ラット	0、250、500、1500、5000 ppm 混餌投与 (2 年間)	<ul style="list-style-type: none"> 500ppm 以上の群の雌雄および 250ppm 群雄で、12 ヶ月後に肝比重量の増加。1500ppm 以上の投与で、成長抑制。腎臓及び副腎の絶対および比重量も有意に増加。肝臓及び腎臓に病理組織学的変化あり。 5000 ppm 群では死亡率が増加し、23 ヶ月までに雄は全て死亡。生存雄では 21 ヶ月以降にリンパ球/好中球比の変動あり。 <p>※考察により、ラットの NOEL は 250ppm が妥当であるとされている。</p>	2	2
ADI	ヒト		0~0.1 mg/kg 体重	2	3

カプタホール (CAPTAFOL) JMPR 1977 年

説明

本殺菌剤について 1969 年、1973 年、1974 年、1976 年の FAO/WHO 合同残留農薬会議で評価してきた (FAO/WHO, 1970G, 1974G, 1975G, 1977G)。ヒトに対する仮 1 日許容摂取量 0.05 mg/kg は 1973 年に設定した。1973 年会議では長期試験で観察するラットの腎臓及び肝臓中の病理組織変化の評価に有益な追加研究と、以前の試験で注目されたリンパ球-好中球比変化を調査する追加研究を (1976 年までに) 要請した。1976 年本会議においてメーカーからの所見に注目が集まり、最近実施された本化合物の変異原性試験の存在も把握した。従って、1977 年に本化合物を再評価することを決定した。残留農薬コーデックス委員会では第 9 回 (1977 年) 会期中に 1973 年に合同会議がクランベリー、リンゴ、洋ナシの最大残留限界を勧告する根拠としたデータを再調査するよう合同会議に要請した。再調査を次のモノグラフ付録にて論ずる。

1 日許容摂取量評価 (原文、1 ページ)

変異原性試験

マウス優性致死試験、及びヒスチジン要求性ネズミチフス菌を用いるラット宿主経路試験によりカプタホールの変異原性を調査した。雄マウスには 1.5 もしくは 3.0 mg/kg で単回腹腔内投与を行った。試験群、対照群はそれぞれマウス 12 匹で構成され、無処理の交尾未経験雌 3 匹と一緒に收容した。6 週間、これらの雌を他の雌と置き換えた。着床部位数、吸収部位数、胎児数は対照群と投与群とで同数であった。

宿主経路試験では各試験群を雄 3 匹から成る 2 つのグループに分けて試験を実施した。125 あるいは 250 mg/kg の用量で経口ゾンデを用いて 14 日間毎日投与した。指標菌を 3 時間腹腔内に滞留させた後、そこから回収したところ、復帰突然変異体数に増加のないことがわかった (Kennedy et al, 1975)。

カプタホールを含む数種類の農薬の変異原性を微生物系で試験した。この試験系に S-9 Mix あるいは L-システインを添加してカプタホールの変異原活性に対する作用を調べた。大腸菌 WP2 hcr と TA 1535 で観察されたカプタホールの変異原活性は S-9 Mix あるいは L-システイン添加によって消失した (Moriya et al., 1975)。

長期試験

ラット

飼料中にカプタホールを 0 (雌雄各 70 匹)、250、500、1500、5000 ppm (各群雌雄各 35 匹) 量を添加した 2 年間混餌投与試験を実施した。成長抑制が 1500 及び 5000 ppm 群で認められた。5000 ppm

群で死亡率は増加し、23 ヶ月までに雄は全て死亡した。この群の生存雄では21 ヶ月以降にリンパ球/好中球比の変動を観察した。肝比重量が500、1500、5000 ppm群（の雌雄）で12 ヶ月後に増加した。肝比重量の増加は250 ppmの雄でも見られた。実験終了時には500 ppm以下投与群の肝比重量には有意差は見られなかった。1500及び5000 ppm群ラットの腎臓及び副腎の絶対および比重量も有意に増加した。病理組織学的検査で肝臓に肝細胞変性、空胞化(vacuolization)、初期脂肪変性(incipient fat alteration)および単核球の湿潤(infiltration by mononuclear cells)を認めた。腎臓の変化は大型不整形核(large irregular nuclei)を有する巨細胞が多数存在する近位及び遠位尿細管上皮細胞の変性であった。肝臓及び腎臓のこれらの変化は1500及び5000 ppm群で見られた。上記の他にカプタホール投与に起因する病理組織学的変化は認めなかった(Kohn et al., 1964)。

コメント (原文、2 ページ)

カプタホールは、マウスの優性致死試験及びラットの宿主経路試験において変異原性はないと思われる。

ラット2年試験¹では12 ヶ月後の雄で用量相関性のない肝比重量増加が認められたが、24 ヶ月後には見られなかった。12 ヶ月の250 ppm投与群雄の肝絶対重量も有意に増加したが、この作用は500及び1500 ppm群では生じなかった。1500及び5000 ppm群の肝臓と腎臓に観察された病理組織学的変化は長期毒性の結果と思われるが、老齢のラットに散見される所見である。

従って、ラットのNOELは250ppmが妥当であると考えられる。今回設定するヒトのADIはより高い値に改訂された

毒性評価 (原文、3 ページ)

毒性作用を誘発しないレベル

ラット: 飼料中 250 mg/kg²、12.5 mg/kg 体重相当量

イヌ: 10 (mg/kg 体重)/日

1 日許容摂取量評価

0~0.1 mg/kg 体重

食品中の残留性とその評価 (原文、3 ページ)

¹ 専門家コメント: 上の記述と矛盾がある。

² 専門家コメント: ppmの間違いであると思われる。

クランベリー

残留農薬に関するコーデックス委員会第9回(1977年)会期の次の所見が本合同会議で引用された。

「1973年評価で示されたデータから5 mg/kgのMRLは十分であると思われた。入手データの検討のためにこの品目を本合同会議に差し戻し提案MRL(8 mg/kg)を5 mg/kgまで引き下げられるか確認することに決定した。」

クランベリーの残留量は5 mg/kgを超えないようにするという結論(FAO/WHO 1974, p. 125)とMRLを8 mg/kgにするという勧告(ibid. p. 130)との間に矛盾が存在する理由は明らかではない。5 mg/kgは記載ミスである可能性もある。1973年評価が根拠とした限定入手データを表1に示す。良好な農業方法からの残留量が5 mg/kgを超える場合も見られる。残留データ中の通常のデータ範囲を考慮するとMRL 8 mg/kgは適切であろう。

表1 クランベリーに関する残留カプタホール(米国)

試験番号 と地域	散布 量、 kg a. i. /ha	回数	作物部分	最終散布から収穫ま での間隔、日	残留量、 mg/kg
T-944 マサチューセッツ州.	5.12	2	熟果	80	0.00 0.00
	6.0		熟果		0.00 0.00
T-963 ニュージャージー州.	3.4	3	熟果	33	1.1 2.6
T-964 ウィスコンシン州.	5.4	3	熟果	34	4.7 5.8
T-965 マサチューセッツ州.	4.0	2	熟果	38	2.5 2.0
T-1808 マサチューセッツ州.	5.6	3	熟果	56	0.81 0.76
T1809 ウィスコンシン州.	5.6	3	熟果	54	6.33 4.63

リンゴ、洋ナシ

残留農薬コーデックス委員会は第9回会期で所見を発表した(para. 65, Alinorm 78/24)。「1973年評価ではこれらの作物中の残留データを公表しなかった。よって、本委員会は所見を発表することはできない。本合同会議に本問題を差し戻した。」

表 2 には 1977 年 JMPR の入手データを示す。これらのデータが 1973 年会議で評価されたものと同一のデータであるかどうかは確認していない。リンゴのデータを洋ナシにも適用する。

これらのデータを、カナダ、米国、日本、オランダ、オーストラリア、ニュージーランドから 1973 年会議に提出された国別使用方法情報に関連付ける必要がある。米国ではカプタホール承認は休眠期散布のみである。他の国では 0.12~0.62% の濃度範囲、7~15 日の収穫前間隔範囲での葉への多様散布方法を認可している。これらの非常に限定されたデータを基に、半減期を 10~20 日、散布直後の最大残留量を約 17 mg/kg と推定する (表 2, test no. 831)。これらの試験中最大散布濃度は 0.25% であり、最大散布 0.62% を承認している国もある。従って、収穫前間隔 7 日での 5 mg/kg MRL という 1973 年 JMPR 勧告はあまり現実的ではないであろう。得られたデータからは現行の農業方法から予期される残留量について確かな推測は不可能である。

評価 (原文、5 ページ)

残留農薬コーデックス委員会は以前勧告されたクランベリー、リンゴ、洋ナシへのカプタホールの MRL に関し本合同会議に問題を付してきた。

クランベリーの新しいデータは入手できなかった。1973 年会議で検討した限定データの再検査により残留量が 5 mg/kg を超える場合もあり以前勧告した 8 mg/kg という MRL が適切であるかもしれないことを示している。

1977 年会議で得られたリンゴのデータを評価した。1973 年会議で評価したデータと同じものであるかは未確認である。国別使用方法情報は少々限定的である。休眠期散布あるいは季節始めの使用しか承認していない国がある一方で 0.12~0.62% の濃度範囲、葉への散布後 7~15 日の収穫前間隔で多様な散布を認可している国もある。入手データからは現行勧告の収穫前間隔 7 日に基づく 5 mg/kg MRL は適切ではないかもしれないことを示しているが十分な情報が揃っていない。

表 2 リンゴ残留量、特定季節での散布、

試験番号と地域	Kg a. i. / ha	希釈 Lbs. / 100 gals.	散布回数 100gals. 部分	作物	0 日目	1 日目	2 日目	3 日目	5 日目	7 日目	10 日目	20 日目
589 ニュージャージー 州	3.5	1	9	果物	1.9 2.5				1.5 1.8		1.3 1.4	1.3 0.9
590 ノースカロライナ 州	2.6	1	12	果物	8			7			6	4
707 ニュージャージー 州	7.0	2	13	果物		1.8 1.6				0.9 0.8		
712 ミガン州	1.5-3.1	0.5-1.0	15	果物		0.8 0.5						
713	5.7	1	5	果物				10.5				

ノースカロライナ 州						8.6
831	4.4	1.25	12	果物		13.7
ニュージャージー 州						12.8
			13			14.5
						8.7
			13			17.5
						13.2
1185	2.6	0.75	9	果物	2.7	
英国						2.3
1187	1.5	0.8	14	果物		2.9
フランス						3.0
1188	2.6	4	5	果物	2.3	
ニュージーランド						3.8
1189	2.0	2.25	7	果物	1.2	
ニュージーランド						1.8
1357	4.4	1	6	果物		4.7
ノースカロライナ 州						6.6
	(26 kg/ha での1回休眠期散布も 伴う) (6 lb/100 gals)					

備考

全サンプルは熟果。

使用製剤はダイホルタン（水和剤）。

勧告（原文、6 ページ）

1. 50 日収穫前間隔に基づく、クランベリーへのカプタホール最大残留限界 8 mg/kg の 1973 年勧告を有効とする。
2. 以前勧告したリンゴ、洋ナシへのカプタホール最大残留限界 5 mg/kg は追加情報が得られるまで有効とする。

今後の研究や情報（原文、7 ページ）

望ましいもの

1. カプタホールのテトラクロロエチルチオ部分の代謝追加研究
2. 残留管理試験からの国別使用方法とデータに関する追加情報、特にリンゴと洋ナシについて、

本製剤使用国からの情報

3. 皮剥き、漂白が様々な作物中の残留量に及ぼす作用に関する追加データ
4. 動物由来産物中の親化合物、主要代謝物の新分析法に関する情報、現在進行中の試験からも
5. 食肉、ミルク、鶏肉、卵中の残留カプタホールの量及び性質に関する現在進行中の試験結果
6. 柑橘類、柑橘類果肉中の残留カプタホールの動向に関する現在進行中の試験結果

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Captafol (HSG 49, 1990)

Captafol (ICSC)

Captafol (PIM 097)

Captafol (FAO/PL:1969/M/17/1)

Captafol (WHO Pesticide Residues Series 3)

Captafol (WHO Pesticide Residues Series 4)

Captafol (Pesticide residues in food: 1976 evaluations)

Captafol (IARC Summary & Evaluation, Volume 53, 1991)

原文目次

Explanation.....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
COMMENTS.....	2
TOXICOLOGICAL EVALUATION	3
ESTIMATE OF ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	3
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	3
APPRAISAL	5
NOTES	6
RECOMMENDATIONS.....	6
FURTHER WORK OR INFORMATION.....	7
DESIRABLE.....	7
REFERENCES	7

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
MRL	Maximum residue level	残留基準
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関