資料２

（案）

農薬評価書

カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップ

２０１９年３月２９日

食品安全委員会農薬専門調査会

目　次

頁
１．カルタップ塩酸塩の評価の要約 ii
２．チオシクラムシュウ酸水素塩の評価の要約 iii
３．ベンスルタップの評価の要約 iii
４．ネライストキシンの毒性に関連する試験の要約 iv
５．総合評価 v

・参照 viii

○　第一部
　　カルタップ評価書

○　第二部
　　チオシクラム評価書

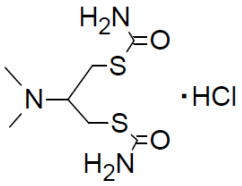
○　第三部
　　ベンスルタップ評価書

ネライストキシンをリード化合物とする殺虫剤であるカルタップ塩酸塩、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップは、いずれもネライストキシンを経由して代謝/分解されると考えられている。

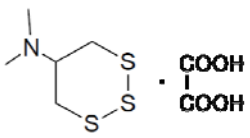
これらの化合物はそれぞれ独立した毒性試験等が行われており、同一の物質として合わせて評価できないことから、個別に評価した。その上で、動物及び植物体内運命試験の結果、いずれの化合物も主にネライストキシンを経由して代謝されると考えられること、動物で認められる主要代謝物が同様であることから、総合評価を検討した。これらの化合物の総合評価に当たっては、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップ評価書に記載されたネライストキシンの毒性に関する試験結果についても参照した。

なお、カルタップ塩酸塩、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップの個別の評価については、それぞれ第一部から第三部までに示されている。

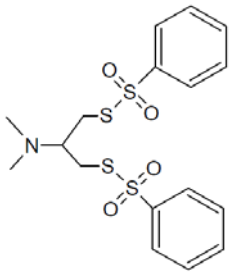
（参考：構造式）



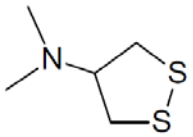
カルタップ塩酸塩



チオシクラム
シュウ酸水素塩



ベンスルタップ



ネライストキシン

１．カルタップ塩酸塩の評価の要約

「カルタップ塩酸塩」（CAS No.15263-52-2）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。

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（水稲、はくさい等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（サル）、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、マウス及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、カルタップ塩酸塩投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び神経系（振戦等）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ルタップ塩酸塩、カルタップ及び代謝物 A（ネライストキシン、アルカリ条件下で加水分解、酸化することにより A に変換される代謝物を含む。）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、サルを用いた 2 年間慢性毒性試験の

3.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、カルタップ塩酸塩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及びマウスを用いた一般薬理試験の 10 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

２．チオシクラムシュウ酸水素塩の評価の要約

「チオシクラムシュウ酸水素塩」（CAS No. 31895-22-4）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。

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（水稲、だいこん等）、作物残留、亜急性毒性（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）、発がん性（マウス）、3 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、チオシクラムシュウ酸水素塩投与による影響は主に体重（増加抑制）及び神経系（痙攣等）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~~生体において問題となる~~遺伝毒性は認められなかった。森田専門委員修文

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をチオシクラムシュウ酸水素塩、チオシクラム及び代謝物 A（ネライストキシン）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 2 年間慢性毒性試験の 2.11 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、チオシクラムシュウ酸水素塩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又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

３．ベンスルタップの評価の要約

「ベンスルタップ」（CAS No.17606-31-4）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。

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（水稲、ばれいしょ等）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット及びマウス）、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、ベンスルタップ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、神経系（振戦等）、血液（貧血）及び肝臓（重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンスルタップ及び代謝物 A（ネライストキシン）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における 2.52 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.025 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、ベンスルタップ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及び最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量 30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

４．ネライストキシンの毒性に関連する試験の要約

（１）急性経口毒性試験

ネライストキシンシュウ酸塩を用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 1 に示されている。（参照 1、2）

表１　急性経口毒性試験概要（ネライストキシンシュウ酸塩）

動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット[a] 雌雄各 10 匹	238	209	自発運動低下、振戦、挙尾反応、間代性強直性痙攣及び自発運動亢進(一過性) 雌雄：156 mg/kg 体重以上で死亡例
ICR マウス[a] 雌雄各 10 匹	205	194	自発運動低下、振戦、間代性強直性痙攣、うずくまり姿勢、音刺激反応亢進、横臥位及び腹臥位 雌雄：150 mg/kg 体重以上で死亡例
ddY マウス[b] 一群雄 10 匹	120	／	振戦 81.9 mg/kg 体重以上で死亡例

／：実施されず
溶媒として、[a]：注射用蒸留水、[b]：蒸留水が用いられた。

（２）遺伝毒性試験

ネライストキシンシュウ酸塩を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 2 に示されている。

細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験で陽性の結果が得られたが、

DNA 修復試験では高用量でみられた非特異的な反応と考えられ、復帰突然変異試験では再現性がみられなかったので、ネライストキシンシュウ酸塩に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、2）

表 2　遺伝毒性試験概要（ネライストキシンシュウ酸塩）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	50～20,000 μg/プレート (-S9)	陽性
	DNA 修復試験	*B. subtilis* (H17、M45 株)	2～2,000 μg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2 *hcr*株)	10～5,000 μg/プレート (+/-S9)	-S9：全ての菌株で陽性 +S9：TA1538 株を除き陽性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	10～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ddy マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	12.8、25.6、51.3 mg/kg 体重 (単回強制経口投与 30 時間後に採取)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

５．総合評価

カルタップ塩酸塩、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップはいずれも動物体内においてネライストキシンを経由して代謝/分解される。また、毒性試験における各剤の投与による主な影響［体重（増加抑制）及び神経系（振戦、痙攣等）］は同様であり、動物における毒性発現は主に共通代謝物によるものと推察された。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、各剤を用いた毒性試験等の結果に基づき各剤の ADI 及び ARfD の設定を行い、これらの評価結果を検討し、カルタップ塩酸塩、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップに係る総合評価を行い、グループ ADI 及び ARfD を設定した。

参照した資料のうち、カルタップ塩酸塩では発生毒性試験の投与期間、チオシクラムシュウ酸水素塩では慢性毒性/発がん性併合試験及び 3 世代繁殖試験の用量設定について、ガイドラインを一部充足していなかった。しかし、ベンスルタップも含めた 3 剤の結果において、①いずれの剤でも繁殖能に対する影響、催奇形性及び~~生体において問題となる~~遺伝毒性は認められないこと、②発がん性について、カルタップ塩酸塩においては認められず、ベンスルタップにおいては雄で精巣間細胞腫

の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられたことを総合的に勘案して、3 剤の繁殖能に対する影響、催奇形性及び発がん性についての評価は可能であると判断した。森田専門委員修文

カルタップ塩酸塩を用いた試験で得られた無毒性量のうち最小値は、サルを用いた 2 年間慢性毒性試験の 3.0 mg/kg 体重/日であった。チオシクラムシュウ酸水素塩を用いた試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 2.11 mg/kg 体重/日（カルタップ塩酸塩換算[1]で 2.13 mg/kg 体重/日）であった。ベンスルタップを用いた試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における 2.52 mg/kg 体重/日（カルタップ塩酸塩換算[2]で 1.60 mg/kg 体重/日）であった。各剤の無毒性量のカルタップ塩酸塩換算値のうち最小値は、ベンスルタップでの 1.60 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日をカルタップ塩酸塩、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップのグループ ADI と設定した。

カルタップ塩酸塩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及びマウスを用いた一般薬理試験の 10 mg/kg 体重であった。チオシクラムシュウ酸水素塩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、ウサギを用いた発生毒性試験の 10 mg/kg 体重/日（カルタップ塩酸塩換算で 10.1 mg/kg 体重/日）であった。また、ベンスルタップ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、マウスを用いた一般薬理試験の 30 mg/kg 体重（カルタップ塩酸塩換算で 19.0 mg/kg 体重）であった。各剤の無毒性量のカルタップ塩酸塩換算値のうち最小値は、カルタップ塩酸塩及びチオシクラムシュウ酸水素塩での 10 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重をカルタップ塩酸塩、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップのグループ ARfD と設定した。

また、各剤において設定された暴露評価対象物質から総合的に判断して、カルタップ塩酸塩、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップの農産物中の暴露評価対象物質をカルタップ塩酸塩、カルタップ、チオシクラムシュウ酸水素塩、チオシクラム、ベンスルタップ及び代謝物 A（ネライストキシン、アルカリ条件下で加水分解、酸化することにより A に変換される代謝物を含む。）と設定した。

＜カルタップ塩酸塩、チオシクラムシュウ酸水素塩及びベンスルタップのグルー

[1] チオシクラムシュウ酸水素塩のカルタップ塩酸塩換算値は、換算係数 1.01 を用いて算出された。
[2] ベンスルタップのカルタップ塩酸塩換算値は、換算係数 0.634 を用いて算出された。

プ ADI 及びグループ ARfD＞

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	2 世代繁殖試験（ベンスルタップ）
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.60 mg/kg 体重/日（カルタップ塩酸塩換算）
（安全係数）	100
ARfD	0.1 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験（カルタップ塩酸塩）
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料②）	一般薬理試験（カルタップ塩酸塩）
（動物種）	マウス
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（最大無作用量）	10 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料③）	発生毒性試験（チオシクラムシュウ酸水素塩）
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～18 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	10.1 mg/kg 体重/日（カルタップ塩酸塩換算）
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

＜参照＞

1　農薬抄録チオシクラム（殺虫剤）（平成 29 年 3 月 3 日改訂）：日本化薬株式会社、一部公表予定

2　農薬抄録ベンスルタップ（殺虫剤）（平成 29 年 3 月 1 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表予定

個別の評価に用いた参照資料はそれぞれの評価書における＜参照＞の項に記載した。