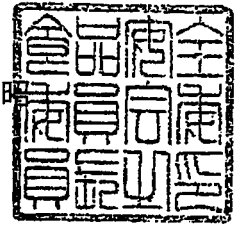




府食第 372 号
平成 18 年 5 月 11 日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅晴



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 6 月 14 日付け厚生労働省発食安第 0614001 号をもって貴省から当委員会に対して求められたシアゾファミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シアゾファミドの一日摂取許容量を 0.17 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

シアゾファミド

(第2版)

2006年5月

食品安全委員会

目次

目次	- 1 -
・ 審議の経緯	- 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	- 5 -
1. 用途	- 5 -
2. 有効成分の一般名	- 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. 動物体内運命試験	- 6 -
(1) ラットにおける動物体内運命試験（単回投与）	- 6 -
(2) ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）	- 7 -
(3) ラットにおける胆汁排泄試験	- 7 -
(4) 血液中及び胃内容物中における <i>in vitro</i> 代謝試験	- 8 -
(5) シアゾファミド及びCCIMのラットにおける比較代謝試験	- 8 -
2. 植物体内運命試験	- 8 -
(1) トマトにおける植物体内運命試験（散布処理）	- 8 -
(2) トマトにおける植物体内運命試験（土壌処理）	- 9 -
(3) トマト幼植物における吸収移行性試験	- 9 -
(4) ばれいしょにおける植物体内運命試験	- 9 -
(5) ブドウにおける植物体内運命試験	- 10 -
3. 土壌中運命試験	- 10 -
(1) 好氣的土壌運命試験	- 10 -
(2) 嫌氣的湛水土壌運命試験	- 11 -
(3) 土壌吸着試験（その1）	- 11 -
(4) 土壌吸着試験（その2）	- 11 -
(5) 土壌表面光分解試験	- 11 -
4. 水中運命試験	- 12 -
(1) 加水分解試験	- 12 -
(2) 水中光分解試験（蒸留水、自然水）	- 12 -
(3) 水中光分解試験（緩衝液）	- 12 -
5. 土壌中移行試験	- 13 -
(1) 熟成土壌カラムリーチング試験	- 13 -

(2) 非熟成土壌カラムリーチング試験.....	- 13 -
6. 土壌残留試験.....	- 13 -
7. 作物残留試験.....	- 14 -
8. 一般薬理試験.....	- 14 -
9. 急性毒性試験.....	- 15 -
(1) 急性毒性試験（経口/経皮/吸入：ラット・マウス）.....	- 15 -
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	- 15 -
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性.....	- 15 -
11. 亜急性毒性試験.....	- 16 -
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	- 16 -
(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	- 16 -
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	- 16 -
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	- 16 -
(2) 24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	- 16 -
(3) 18ヶ月間発がん性試験（マウス）.....	- 17 -
13. 生殖発生毒性試験.....	- 17 -
(1) 2世代繁殖試験（ラット）.....	- 17 -
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	- 18 -
(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	- 18 -
14. 遺伝毒性試験.....	- 19 -
III. 総合評価.....	- 20 -
・別紙1：代謝物/分解物略称.....	- 23 -
・別紙2：各種略称.....	- 24 -
・別紙3：作物残留試験成績（国内）.....	- 25 -
・別紙4：作物残留試験成績（海外）.....	- 28 -
・別紙5：食品中より摂取されるシアゾファミドの推定摂取量.....	- 29 -
・参照.....	- 31 -

<審議の経緯>

第1版関係

- 2001年4月26日 初回農薬登録
2003年5月22日 農薬適用拡大申請
2004年7月12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、接受(参照1~54)
2004年7月15日 第54回食品安全委員会(要請事項説明)(参照55)
2004年7月21日 第14回農薬専門調査会(参照56)
2004年9月16日 第62回食品安全委員会(報告)
2004年9月16日より2004年10月13日 国民からの意見聴取
2004年11月2日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2004年11月4日 食品健康影響評価の結果の通知について(参照57)
2005年4月27日 残留農薬基準告示(参照58)

第2版関係

- 2005年6月1日 農薬登録申請の通報(適用拡大:かんきつ、非結球あぶらな科葉菜類、あずき、ブロッコリー、みょうが、しょうが、畑わさび、ねぎ)
2005年6月14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、接受(参照1.59~61)
2005年6月16日 第99回食品安全委員会(要請事項説明)(参照62)
2005年9月21日 第36回農薬専門調査会(参照63)
2005年11月29日 残留農薬基準告示(参照64)
2006年1月18日 追加資料提出(参照65)
2006年3月1日 第42回農薬専門調査会(参照66)
2006年3月16日 第135回食品安全委員会(報告)
2006年3月16日より2006年4月12日 国民からの意見聴取
2006年5月10日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

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名簿*>

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
津田修治*
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2006年3月1日現在

*: 2005年10月~

要 約

シアノイミダゾール系化合物の殺菌剤である「シアゾファミド」(IUPAC: 4-クロロ-2-シアノ-*N,N*-ジメチル-5-*p*-トリルイミダゾール-1-スルホンアミド)について、各種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(トマト、ばれいしょ、ブドウ)、土壌代謝、水中加水分解、光分解、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス)、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った。

試験結果から、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。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の17.1 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0.17 mg/kg 体重/日をシアゾファミドの一日摂取許容量(ADI)とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シアゾファミド

英名：cyazofamid (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロ-2-シアノ-*NN*-ジメチル-5-*p*-トリルイミダゾール-1-スルホンアミド

英名：4-chloro-2-cyano-*NN*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

CAS (No.188425-85-6)

和名：4-クロロ-2-シアノ-*NN*-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-1*H*-イミダゾール-1-スルホンアミド

英名：4-chloro-2-cyano-*NN*-dimethyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-imidazole-1-sulfonamide

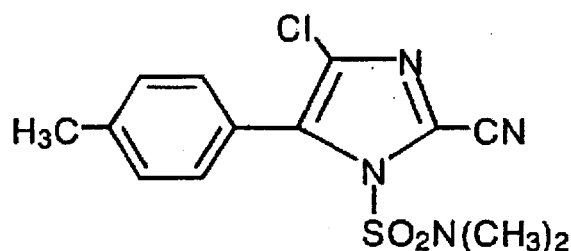
4. 分子式

$C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$

5. 分子量

324.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

シアゾファミドは 1987 年に石原産業株式会社により発見されたシアノイミダゾール系化合物の殺菌剤であり、2001 年 4 月に初めて我が国で登録された。15 農薬年度には製剤ベースで約 40 トンが生産されている。(参照 70)

作用機序はミトコンドリア内電子伝達系コンプレックスⅢの Qi サイトを阻害することであり、藻菌類に対して種特異的に作用すると言われている。すでに、フランス、ドイツ、英国等でばれいしょ等を対象に登録されている。

シアゾファミドは 2005 年 6 月 1 日までに石原産業株式会社 (以下「申請者」とする。) より農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされ、参照 1~53、59、60、65 の資料が提出されている。(参照 1)

II. 試験結果概要

1. 動物体内運命試験

シアゾファミドのベンゼン環を¹⁴Cで均一に標識したもの(Bz-¹⁴C・シアゾファミド)及びイミダゾール環4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの(Im-¹⁴C・シアゾファミド)を用いて各種試験が行われた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合シアゾファミドに換算した。代謝物/分解物及び各種略称は別紙1及び2に示した。

(1) ラットにおける動物体内運命試験(単回投与)

Bz-¹⁴C・シアゾファミド及びIm-¹⁴C・シアゾファミドを0.5 mg/kg体重(低用量)または1000 mg/kg体重(高用量)の用量でそれぞれ単回経口投与し、シアゾファミドのSDラットを用いた動物体内運命試験が実施された。

Bz-¹⁴C・シアゾファミド及びIm-¹⁴C・シアゾファミド投与での血液中放射能濃度は低用量投与群で投与0.5時間後、高用量投与群で投与0.25時間後に最大となり、C_{max}はそれぞれ0.24~0.35 μg/g、48.1~75.6 μg/gであった。半減期は低用量投与群で4.4~5.8時間、高用量投与群で7.6~11.6時間であり、標識部位間に大きな違いは見られなかった。

単回投与における組織分布は、表1に示すとおりであった。

表1 主要組織の残留放射能濃度

投与条件	性別	検体	T _{max} 時	168時間後
低用量	雄	Bz- ¹⁴ C	腎臓(1.72)、肝臓(0.455)、血液(0.424)、副腎(0.166)、肺(0.145)、その他(0.2未満)	肝臓(0.0014)、腎臓(0.0012)、その他(0.001未満)
		Im- ¹⁴ C	腎臓(0.715)、肝臓(0.182)、血液(0.179)、その他(0.2未満)	全ての組織で0.001未満
	雌	Bz- ¹⁴ C	腎臓(1.23)、肝臓(0.776)、副腎(0.170)、卵巣(0.164)、脂肪(0.150)、肺(0.131)、甲状腺(0.109)、子宮(0.103)、その他(0.2未満)	腎臓(0.0017)、肝臓(0.0017)、副腎(0.0011)、その他(0.001未満)
		Im- ¹⁴ C	腎臓(0.535)、肝臓(0.310)、血液(0.152)、その他(0.2未満)	腎臓(0.0013)、その他(0.001)
高用量	雄	Bz- ¹⁴ C	腎臓(64.9)、血液(28.9)、肝臓(25.1)、甲状腺(22.4)、副腎(13.4)、脂肪(10.0)、その他(10.0未満)	全ての組織で0.5未満
		Im- ¹⁴ C	腎臓(35.7)、肝臓(23.8)、血液(22.1)、脂肪(10.3)、その他(10.0未満)	全ての組織で0.5未満
	雌	Bz- ¹⁴ C	腎臓(69.9)、脂肪(62.4)、副腎(58.3)、肝臓(41.2)、甲状腺(28.0)、卵巣(21.7)、肺(14.6)、子宮(12.7)、心臓(10.5)、その他(10.0未満)	腎臓(0.5)、その他(0.5未満)

		腎臓(57.1).肝臓(31.3).肺(30.7).血液(29.4).卵巣(18.4).副腎(15.3).子宮(10.7).脂肪(10.0).その他(10 未満)	全ての組織で 0.5 未満
--	--	---	---------------

注) 残留放射能濃度はシアゾファミド換算濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与 24 時間後では尿及び糞中に投与量(TAR)の 90%以上が排泄され、投与 168 時間後では 0.5% TAR 未満が組織中に残存した。低用量投与群の主な排泄経路は尿であり、投与 168 時間後に 49.0~68.2% TAR が排泄された。高用量投与群の主な排泄経路は糞であり、投与 168 時間後に 94.2~97.5% TAR が排泄された。

低用量投与群では尿中の主要代謝物として CCBA が 47.8~59.3%TAR (雄) 及び 23.1~25.9%TAR (雌)、 $\text{CH}_3\text{SO-CCIM}$ が 0.4~0.6%TAR (雄) 及び 7.7~8.3%TAR (雌)、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-CCIM}$ が 0.2%TAR (雄) 及び 5.4~5.8%TAR (雌) 検出され、尿中代謝物の生成量に性差が認められた。また糞中にはシアゾファミドが 18.4~20.5%TAR (雄) 及び 13.5~17.7%TAR (雌) 検出された。高用量投与群では尿中の主要代謝物として CCBA が投与量の 1.14~1.93% TAR、 $\text{CH}_3\text{SO-CCIM}$ が 0.01~0.14% TAR、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-CCIM}$ が 0.01~0.08% TAR、糞中にはシアゾファミドが 78.4~92.9% TAR 検出された。また、肝、腎における主要代謝物は CCBA であった。シアゾファミドの主要代謝経路はスルホンアミド基の加水分解 (CCIM)、トリル基メチルの酸化 (CCBA)、そして抱合体生成であると考えられた。(参照 2~4)

(2) ラットにおける動物体内運命試験 (反復投与)

非標識体のシアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与後、 $\text{Bz-}^{14}\text{C}$ -シアゾファミドを同用量で単回経口投与し、シアゾファミドの SD ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。

シアゾファミドは単回投与よりも反復投与の方が尿中により多くの放射能として排泄された。投与後 168 時間では、尿中に 62.8~72.8% TAR、糞中に 20.8~31.6% TAR 排泄された。(参照 5)

(3) ラットにおける胆汁排泄試験

$\text{Bz-}^{14}\text{C}$ -シアゾファミド及び $\text{Im-}^{14}\text{C}$ -シアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重 (低用量) または 1000 mg/kg 体重 (高用量) の用量でそれぞれ単回経口投与し、シアゾファミドの SD ラット (カニューレ処理したもの) を用いた胆汁排泄試験が実施された。

胆汁中へは投与後 72 時間までに低用量投与群で 12.2~22.1%TAR (雄) 及び 28.9~38.8%TAR (雌)、高用量投与群で 0.764~1.06%TAR (雄) 及び 1.31~1.35%TAR (雌)、尿中へは低用量投与群で 41.0~61.6%TAR (雄) 及び 40.5~43.6%TAR (雌)、高用量投与群で 4.04~5.16%TAR (雄) 及び 2.73~3.56%TAR (雌)、糞中へは低用量投与群で 9.82~42.3 (雄) 及び 18.6~22.4%TAR (雌)、高用量投与群で 94.7~95.0%TAR (雄) 及び 94.7~96.0%TAR (雌) が排泄された。主要代謝物は CCBA が胆汁で 2.8~6.4% TAR、尿で 25.4~67.7%TAR、抱合体 (CCIM、CCBA 及び CHCN の抱合体が含まれる) が胆汁

で 7.4~25.2% TAR、尿中で 1.1~2.9% TAR、糞中ではシアゾファミドが 2.7~34.7% TAR 検出された。(参照 6)

(4) 血液中及び胃内容物中における *in vitro* 代謝試験

SD ラット雄 6 匹より採取した血液及び胃内容物を用いて血液中及び胃内容物中における *in vitro* 代謝試験が行われた。血液試験では、血液中に Bz-¹⁴C-シアゾファミドを 0.4 μg/mL、又は Bz-¹⁴C-CCIM (0.27 μg/mL) をシアゾファミド換算値で 0.4 μg/mL の濃度となるように添加した。また、胃内容物試験では、胃内容物中に Bz-¹⁴C-シアゾファミドを 13.8 μg/g、又は Bz-¹⁴C-CCIM (9.11 μg/g) をシアゾファミド換算値で 13.8 μg/g となるように添加した。

シアゾファミドは血液中ですぐやかに代謝され、処理後 60 分で添加量の約 30% が代謝された。主要代謝物は CCIM であり、CCIM は処理 60 分後において代謝は認められなかった。胃内容物中ではシアゾファミド及び CCIM とともに処理 60 分後における代謝は認められず、胃内容物中で安定であると考えられた。シアゾファミドから動物における主な代謝物である CCBA への代謝は、CCIM を経由していると考えられた。(参照 7)

(5) シアゾファミド及び CCIM のラットにおける比較代謝試験

SD ラット雄 5 匹を用いて Bz-¹⁴C-シアゾファミド又は Bz-¹⁴C-CCIM を 0.5 mg/kg 体重になるように経口投与し、シアゾファミド及び CCIM のラットにおける比較代謝試験が行われた。

シアゾファミドよりも CCIM 投与群のほうが全血中及び肝中濃度が高く、CCIM のほうが速やかに吸収されることが示唆された。シアゾファミド投与群では、肝においてシアゾファミド、CCIM、CCBA がそれぞれ 6.1% TAR、24.2% TAR、41.9% TAR 検出された。血漿中ではシアゾファミドは検出されず、CCIM、CCBA、CHCN が 61.7% TAR、34.4% TAR、4.0% TAR 検出された。胃内容物では、97.2% TAR がシアゾファミドであり、CCIM が 2.8% TAR 検出された。CCIM 投与群では、胃内容物では全てが CCIM であり、肝では CCIM、CCBA、CHCN が 76.5% TAR、18.2% TAR、3.8% TAR 検出された。血漿中では CCIM、CCBA、CHCN が 67.9% TAR、26.6% TAR、5.6% TAR 検出された。シアゾファミドは代謝の初期の段階ですぐやかに CCIM に代謝され、CCIM は CCBA に代謝されることが考えられた。(参照 8)

2. 植物体内運命試験

(1) トマトにおける植物体内運命試験 (散布処理)

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドを用いて散布液を調製し、ポット栽培のトマト (品種: Bush Beefsteak) に 1 週 1 回あたり 100 g ai/ha (低濃度処理: 残留レベル測定用) または 400 g ai/ha (高濃度処理: 代謝物同定用) で、4 週間連続散布した。最終散布 1 日後に収穫し、果実と茎葉にわけて分析し、シアゾファミドのトマトにおける植物体内運命試験 (散布処理) が行われた。

低濃度処理群の果実における総残留放射能 (TRR) は 0.0801~0.290 mg/kg であり、表面洗浄後の果実で 17.4%~45.8% TRR であった。表面洗浄した果実をジュースとパルプに

分けたところ、表面洗浄後果実中の放射能の約71~87%がパルプ中に、残りの約13~29%がジュース中に存在した。洗浄液、パルプ、ジュースの合計中にシアゾファミドは76.4~79.9%TRR含まれ、主要代謝物はCCIM、CCTSであった。茎葉中ではシアゾファミドが77.6~79.1%TRR、CCIMが1.12~5.36%TRRであった。シアゾファミドは $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基の転位(CCTS)、脱離(CCIH)の他、多様な代謝や抱合を受けるものと考えられた。(参照9)

(2) トマトにおける植物体内運命試験(土壌処理)

Bz- ^{14}C -シアゾファミド及び Im- ^{14}C -シアゾファミドを用いて散布液を調製し、ポット栽培のトマト(品種:ポンテローザ)に1回あたり100 g ai/ha、1週間間隔で計4回土壌中に処理した。最終散布1日後(処理開始22日後)に収穫した後、果実、茎葉、根部にわけて分析し、土壌については表層より4 cm 毎に分けて採取し、シアゾファミドのトマトにおける植物体内運命試験(土壌処理)が行われた。

果実及び茎葉からは処理放射能の0.2% (0.004~0.005 mg/kg) 及び0.2~0.3% (0.010~0.014 mg/kg) が検出され、土壌では処理層(0-4 cm)から66.0~74.9%TARが検出され、それ以下の層では3%TAR未満であった。

シアゾファミドは土壌表層に処理した場合トマトへほとんど吸収されず、また、処理した土壌表層にとどまっていると考えられた。(参照10)

(3) トマト幼植物における吸収移行性試験

Bz- ^{14}C -シアゾファミド及び Im- ^{14}C -シアゾファミドを用いて散布液(125~127 $\mu\text{g/ml}$)を調製し、その40 μL を6~7葉期のトマト(品種:ポンテローザ)の第4葉上に塗布、処理3日後、7日後に試料を採取し、シアゾファミドのトマト幼植物における吸収移行性試験が行われた。

トマト幼植物体の表面洗浄液から87.1~115% TARが検出され、洗浄後のトマト幼植物体中から0.3~0.5% TARが検出された。処理葉以外の茎葉からは放射能は殆ど検出されなかった。シアゾファミドは葉表面からは殆ど吸収されず、また、吸収されたとしても他の部位への移行は殆どせずに葉表面にそのまま残っていると考えられた。(参照11)

(4) ばれいしょにおける植物体内運命試験

Bz- ^{14}C -シアゾファミド及び Im- ^{14}C -シアゾファミドを用いて散布液を調製し、圃場栽培及び温室栽培のばれいしょ(品種、圃場:Kennebec、温室:superior)に1回あたり100 g ai/ha(低濃度処理)または400 g ai/ha(高濃度処理:代謝物同定用)で、1週間間隔で低濃度処理群(圃場のみ)には2~3回、高濃度処理群の圃場栽培では3回、温室栽培では5回散布した。最終散布1週間後に収穫し、塊茎、茎葉にわけて分析し、シアゾファミドのばれいしょにおける植物体内運命試験が行われた。

塊茎中のTRRは低濃度処理群で0.0008~0.0019 mg/kg、高濃度処理群で0.0165~0.0217 mg/kgであった。シアゾファミドは低濃度処理群、高濃度処理群とも2 $\mu\text{g/kg}$ 以下であり、可溶性生体成分から成る極性画分は、19.7~55.6%TRRを占めた。結合性残渣は16.5~60.9%TRRを占めたが、主に塊茎中の澱粉に存在しており、シアゾファミドは植

物体内で生体成分に取り込まれる程度にまで分解されると考えられた。

茎葉では、低濃度処理群の残留量が極めて少なかったため、高濃度・温室栽培群を分析したところ、95.0～95.2%TRR がシアゾファミドであり、主要代謝物は CCIM で 1.76～2.26% TRR であった。(参照 12)

(5) ブドウにおける植物体内運命試験

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドを用いて散布液を調製し、圃場栽培のブドウ(品種: pinot noir)に1回あたり 100 g ai/ha で、21～25 日間隔で計 5 回散布した。最終散布 44 日後に収穫し、ジュース、フリーワイン及びワインに加工し、シアゾファミドのブドウにおける植物体内運命試験が行われた。

果実中から 0.44～0.50 mg/kg の TRR を検出した。この果実を磨碎して果実と残渣に分別したところ、ジュースに 0.073～0.077 mg/kg (15.4～16.4% TRR)、パルプに 0.36～0.41 mg/kg (81.6～81.7% TRR)、ブレンダーの洗浄液に 0.009～0.0015 mg/kg (2.0～2.9% TRR) であった。パルプ、ジュース、ブレンダー洗浄液の中に含まれるシアゾファミドは合計で 56.8～57.9% TRR で、主要代謝物は極性物質(糖及びクエン酸を含む、以下同じ)が約 10%TRR 及び、CCIM が 4.5～6.6% TRR 認められた。少量代謝物として 5-CGTC、CCIM の抱合体、CCTS、CCIM-AM、CCBA、HTID が検出された。極性代謝物を含む糖を再結晶化したところ放射活性があったため、シアゾファミドは十分小さな化合物に分解し、生体成分に再吸収されたと考えられた。

フリーワインにはシアゾファミド、極性物質、5-CGTC、CCIM がそれぞれ 5.4～7.2% TRR、17.9～23.6% TRR、4.9～7.5% TRR、28.4% TRR 含まれていた。ワインにはシアゾファミド、極性物質、CCIM、5-CGTC、CCIM の抱合体がそれぞれ 10.2～10.9% TRR、14.3～18.9% TRR、30.4～31.1% TRR、2.5～5.6% TRR、1.5～3.7% TRR 含まれていた。また、ワインを蒸留して得たエタノールには 1.1～1.3% TRR 含まれていた。茎葉にはシアゾファミド、極性物質、CCIM がそれぞれ 34.2～41.1% TRR、5.5～8.9% TRR、2.6～3.1% TRR 含まれていた。(参照 13)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌運命試験

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドをそれぞれ 100 g ai/ha の用量で砂質壤土に添加後、20℃の暗所で 59 日間インキュベーションし、シアゾファミドの好氣的土壌運命試験が行われた。

59 日までの間に二酸化炭素の発生量は、11.9～14.1% TAR であった。

土壌結合性放射能は処理 15～20 日後には最高となり、その後減少した後再び増加し、59 日後には 47.6～50.4% TAR となった。主要分解物は CCIM、CCIM-AM、CTCA であり、CCIM は処理 5 日後に最大濃度(14.9～16.3% TAR)に達した。CCIM-AM は Bz-¹⁴C-シアゾファミド処理区では、処理 26 日後に 11.0% TAR、Im-¹⁴C-シアゾファミド処理区では処理 15 日後に 13.2% TAR に達し、CTCA は処理 44 日後 9.2～9.8% TAR に達したがその後減衰して 59 日後には 3.9～4.7% TAR、5.9～8.9% TAR、7.3～8.4% TAR であった。シアゾファミドの半減期、90%分解期間はそれぞれ ≤5 日、33～44 日であった。

シアゾファミドは好気性土壌中で分解を受け、CCIM、CTCA 等を経て結合性残渣に取り込まれ、最終的に二酸化炭素まで分解されると考えられた。(参照 14)

(2) 嫌氣的湛水土壌運命試験

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドをそれぞれ 100 g ai/ha の用量で砂壤土に添加後、嫌氣的条件下で、20°Cの暗所で 360 日間インキュベーションし、シアゾファミドの嫌氣的土壌運命試験が行われた。

360 日間の二酸化炭素の発生量は、2.9~3.4% TAR であった。

土壌結合性放射能は処理 360 日後までには 80~83% TAR となった。主要な分解物は CCIM、CCIM-AM、CTCA であり、CCIM は処理 7 日後に最高濃度 (21~27% TAR) に、CCIM-AM は処理 7 日後に 10.3~14.1% TAR に、CTCA は 56 日後 18.9~21.3% TAR に達し、その後減衰して 360 日後にはそれぞれ 0.5~1.0% TAR、1.6~2.1% TAR、10.8~12.1% TAR であった。シアゾファミドの半減期、90%分解期間はそれぞれ 4.75~6.80 日、28.0~37.6 日であった。

シアゾファミドは嫌氣的土壌中で分解を受け、CCIM、CTCA 等を経て結合性残渣に取り込まれ、二酸化炭素まで分解されると考えられた。(参照 15)

(3) 土壌吸着試験 (その 1)

シアゾファミドの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌 (砂壤土、軽埴土、埴壤土、砂質埴壤土) を用いて実施された。

吸着係数 $K_d=4.92\sim 1.54\times 10$ 、有機炭素含量による補正吸着係数 $K'_{oc}=3.75\times 10^2\sim 6.15\times 10^2$ であった。(参照 16)

(4) 土壌吸着試験 (その 2)

シアゾファミドの土壌吸着試験が 4 種類の海外土壌 (砂質壤土 (米)、砂壤土 (英、pH7.6)、砂壤土 (英、pH6.9)、砂 (独)) を用いて実施された。

吸着係数 $K_d=4.14\sim 8.70\times 10$ 、有機炭素含量による補正吸着係数 $K'_{oc}=6.57\times 10^2\sim 2.90\times 10^3$ であった。(参照 17)

(5) 土壌表面光分解試験

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドの処理液 50 μ L (約 1 μ g のシアゾファミドを含む) を砂質壤土 (英、乾燥重約 10g) に加え、約 3 mm の厚さに広げた後、20 \pm 3°C で 12 時間 290 nm 以下の光を除去したキセノン光を照射し、その後 12 時間非照射処置し、そのサイクルを 30 日間繰り返す、シアゾファミドの土壌表面光分解試験が実施された。

主要代謝物は CCIM、CCBA であった。CCIM の生成は暗所対照区および光照射区ともに急速であったが、CCBA への変換は、暗所対照区のほうが速かった。シアゾファミドの半減期は光照射区で 93~104 時間、暗所対照区で 95~113 時間、90%分解期間は光照射区で 310~345 時間、暗所対照区で 315~376 時間であった。この試験では、光照射の作用が、水中光分解試験ほどには顕著に観察されていなかった。(参照 18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドを pH 4、pH 5、pH 7、pH 9 の各緩衝液に濃度 70 μg/L になるように加えた後、25°C で 30 日間インキュベーションし、シアゾファミドの加水分解試験が行われた。

25°C における pH4、pH5、pH7 の各緩衝液での主要加水分解物は CCIM のみであった。pH 9 では CCIM のほか、CCIM-AM が生成した。30 日後の各緩衝液中でのシアゾファミド、CCIM、CCIM-AM(pH9 のみ)は 14~21% TAR、74~83% TAR、9~10% TAR であった。シアゾファミドの半減期は 10.6~13.3 日であった。(参照 19)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水、自然水)

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドを蒸留水及び非滅菌自然水 (琵琶湖水、日野川水) にそれぞれ濃度約 70 μg/L になるように加えた後、21±3°C で 12 時間キセノン光を照射 (波長: 290~800 nm、646 W/m²(測定波長 300~800 nm))、その後 12 時間非照射のまま静置し、シアゾファミドの水中光分解試験が行われた。

暗所対照において、シアゾファミドは緩やかに分解し、1 日後には 90% 程度まで減少した。光照射により、シアゾファミドは急速に分解した。1 時間後のシアゾファミドは全供試水中で不検出であった。半減期は 3.7~5.0 分、北緯 35° 春期の太陽光換算で 24~33 分であった。主要代謝物は CCIM、CCTS、CDTS、HTID であり、CCTS は 10~30 分で約 40% TAR を占めた後、24 時間後には 2~3% TAR に減少し、CCIM は 20~60 分で 40~45% TAR を占め、24 時間後には 2~25% TAR に減少した。CDTS、HTID は徐々に増加し、24 時間後にそれぞれ 3.9~14.9% TAR、11.5~18.3% TAR であった。24 時間後にはさらに分解が進んだ極性分解物群が Bz-¹⁴C-シアゾファミド処理区で 55~61% TAR、Im-¹⁴C-シアゾファミド処理区では 28~42% TAR に達した。なお、Im-¹⁴C-シアゾファミド処理区では放射能の損失が認められたが、これは二酸化炭素の発生によるものと考えられた。(参照 20)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドを殺菌した pH5 の緩衝液に濃度約 70 μg/L になるように加えた後、25±2°C で Bz-¹⁴C-シアゾファミドは 36 日間、Im-¹⁴C-シアゾファミドは 30 日間キセノン光を照射 (波長: 290 nm 未満の波長を除去、12.0 W/m²(測定波長 290~398 nm)) し、シアゾファミドの水中光分解試験が行われた。

光照射によりシアゾファミドは急速に分解し、半減期は Bz-¹⁴C-シアゾファミドで 28~34 分、北緯 35° 春期の太陽光換算で 43~52 分であった。主要分解物は、CCIM、CCTS、HTID であり、半減期はそれぞれ 20.7~25.6 日、2.1~2.3 日、41.6~46.1 日であった。(参照 21)

5. 土壌中移行試験

(1) 熟成土壌カラムリーチング試験

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドを用いて、砂質壤土に 100 g ai/ha の用量で添加した後 90 時間インキュベートし、土壌層を 30 cm とした同じ土壌の上端に添加し、48 時間、200 mm の降雨に相当する量 (181 ml/日×2 回) の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を流し、シアゾファミドの熟成土壌カラムリーチング試験が実施された。

0.8% TAR は溶出液から検出された。土壌層の 0~5 cm に 86.6~90.3% TAR 検出され、他のどの画分についても 4.0% TAR 以上を含むものは認められなかった。0~5 cm の土壌中の主な成分はシアゾファミド、CCIM、CCIM-AM であり、それぞれ 39.8~43.2% TAR、22.3~28.4% TAR、10.8~12.0% TAR 検出された。(参照 22)

(2) 非熟成土壌カラムリーチング試験

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドを用いて、4 種類の土壌 (壤質砂土 (米)、砂質壤土、壤質砂土、砂土 (独)) に 100 g ai/ha の用量で添加し、土壌層を 30 cm とした同じ土壌の上端に添加し、48 時間、200 mm の降雨に相当する量 (181 ml/日×2 回) の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を流し、シアゾファミドの非熟成土壌カラムリーチング試験が実施された。

放射能回収率は 84.7~95.0% であり、そのうち 0.1~0.4% は溶出液から検出された。土壌層の 0~5 cm に 81.9~93.5% の放射能が検出され、他のどの画分についても 6% TAR 以上を含むものはなかった。土壌層の 0~5 cm 中の主な成分はシアゾファミド、CCIM、CCIM-AM であり、当該土壌抽出物全体の放射能に対する割合として、それぞれ 45.9~72.3%、11.0~41.3%、nd~8.5% 検出された。(参照 23)

6. 土壌残留試験

火山灰淡色黒ボク軽埴土、沖積細粒灰色低地灰褐色系壤土を用いて、シアゾファミド及び 3 種類の分解物を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。その結果は表 2 のとおりであり、シアゾファミドの推定半減期は、容器内試験では約 5~8 日、圃場試験では約 3~6 日であった。シアゾファミド及び分解物の推定半減期は、容器内試験では約 8~26 日、圃場試験では約 7~14 日であった。(参照 24)

表 2 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	土壌	濃度	推定半減期	
			シアゾファミド	シアゾファミド + 分解物*
容器内 試験	火山灰淡色黒ボク軽埴土	純品	5 日	8 日
	沖積細粒灰色低地灰褐色系壤土	0.2 mg/kg 乾土	8 日	26 日
圃場 試験	火山灰淡色黒ボク軽埴土	水和剤	6 日	14 日
	沖積細粒灰色低地灰褐色系壤土	752 g ai/ha	3 日	7 日

*: CCIM、CCIM-AM、CTCA

7. 作物残留試験

果樹、野菜等を用いて、シアゾファミド及びCCIMを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は別紙3及び4のとおりであり、最高値は、最終散布後1日目に収穫したほうれんそうの21.8 mg/kgであったが、3日目、7日目に16.3 mg/kg、12.7 mg/kgと減衰した。CCIMはほうれんそうでシアゾファミドの1~2%程度検出された以外は検出限界以下又は0.1 mg/kg未満であった。(参照25.59.60.65)

別紙3及び4の作物残留試験の分析値を用いて、シアゾファミドを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量を表3に示した。詳細は別紙5に示した。

なお、本推定摂取量の算定は、予想される使用方法からシアゾファミドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表3 食品中より摂取されるシアゾファミドの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
推定摂取量 (μ g/人/日)	313	187	254	324

8. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表4に示すとおりであった。(参照26)

表4 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	
中枢神経系	一般状態	マウス	雄 3	0, 320, 800, 2000, 5000 ¹⁾	800	2000	2000mg/kg 体重以上で自発運動能の低下、体重減少。
	ヘキソバルビタル睡眠	マウス	雄 8	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 ¹⁾	51.2	128	128mg/kg 体重以上で睡眠時間の延長。
循環器/呼吸器 血圧、心拍数	ラット	雄 5	0, 2000, 5000 ²⁾	5000	-	影響なし	
自律神経系 体温、瞳孔径	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000 ²⁾	5000	-	影響なし	
炭末輸送	マウス	雄 8	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 ²⁾	128	320	320mg/kg 体重以上で炭末輸送の抑制。	
握力	ラット	雄 5	0, 800, 5000	5000	-	影響なし	

			2000, 5000 ²⁾			
腎機能 尿量,尿中 Na,K,Cl 排泄量,pH, 浸透圧,潜血, 蛋白,ケトン体, グルコース	ラット	雄 5	0, 2000, 5000 ²⁾	5000		影響なし

- ・投与方法：1) 腹腔内投与、2) 経口投与
- ・検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁したものをを用いた。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（経口/経皮/吸入：ラット・マウス）

シアゾファミドのSDラット及びCD-1マウスを用いた急性経口毒性試験、SDラットを用いた急性経皮毒性試験、SDラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。急性経口LD₅₀はラット及びマウスの雌雄で>5000 mg/kg体重、経皮LD₅₀はラットの雌雄で>2000 mg/kg体重、吸入LC₅₀はラットの雌雄で>5.5 mg/Lであった。

代謝物CCIM、CCIM-AM及びCTCAのSDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。急性経口LD₅₀はそれぞれ、ラットの雄で324 mg/kg体重、雌で443 mg/kg体重、雌雄で>3000 mg/kg体重、雄で2950 mg/kg体重、雌で1860 mg/kg体重であった。(参照27~33)

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた、単回経口（原体：80, 400, 2000 mg/kg体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。400 mg/kg体重投与群の雌で平均着地開脚度に増加が認められたが、投与前から高い平均着地開脚度を示していたため、投与によるものとは考えられなかった。いずれの投与群においてもシアゾファミドの投与による神経毒性影響は認められなかった。

本試験での一般毒性、神経行動作用、神経病理作用の無毒性量は雌雄で2000 mg/kg体重であると考えられた。(参照34)

10. 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た。眼に対し弱い刺激性及び皮膚に対し非常に軽度の刺激性が認められた。(参照35,36)

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照37)