資料１－１

※ 食品安全委員会における評価結果（案） パブリックコメント平成１９年２月９日まで募集

（案）

農薬評価書

カズサホス

（第２版）

２００７年１月

食品安全委員会農薬専門調査会

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 5

Ⅰ. 評価対象農薬の概要
1. 用途 6
2. 有効成分の一般名 6
3. 化学名 6
4. 分子式 6
5. 分子量 6
6. 構造式 6
7. 開発の経緯 6
Ⅱ. 試験結果概要 7
1. ラットにおける動物体内運命試験 7
(1) 分布・排泄(単回経口、単回静脈、反復経口投与[低用量]) 7
(2) 分布・排泄(単回経口[高用量]) 7
(3) 代謝物同定・定量(単回経口、単回静脈、反復経口投与) 8
2. 植物体内運命試験 9
(1) とうもろこし 9
(2) バナナ 9
(3) はつかだいこん 10
3. 土壌中運命試験 11
(1) 好気的土壌中運命試験①(米国土壌) 11
(2) 好気的土壌中運命試験②(米国土壌) 11
(3) 好気的及び嫌気的土壌中運命における比較試験(米国土壌) 11
(4) 土壌吸着試験(日本土壌) 12
(5) 土壌吸脱着試験(米国土壌) 12
(6) 圃場における消失及び移動性試験(米国土壌) 12
4. 水中運命試験 12
(1) 加水分解試験 12
(2) 加水分解試験(強酸及び強塩基条件下) 12
(3) 水中光分解試験 12
(4) 水中光分解試験(光増感剤) 13
5. 土壌残留試験 13
6. 作物残留試験 13
7. 一般薬理試験 15

8. 急性毒性試験 16
(1) 急性毒性試験 16
(2) 急性神経毒性試験(ラット) 16
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ) 18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 18
10. 亜急性毒性試験 18
(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット) 18
(2) 91 日間亜急性毒性試験(イヌ)① 20
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット) 20
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 21
(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ) 21
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) 21
(3) 22 ヶ月間発がん性試験(マウス) 21
12. 生殖発生毒性試験 22
(1) 2 世代繁殖試験 22
(2) 発生毒性試験(ラット) 22
(3) 発生毒性試験(ウサギ) 23
13. 遺伝毒性試験 23
14. その他の毒性試験 25
(1) 91 日間亜急性毒性試験(イヌ)②:製法比較 25
Ⅲ. 総合評価 26
・ 別紙 1:代謝物/分解物略称 30
・ 別紙 2:検査値等略称 31
・ 別紙 3:作物残留試験成績 32
・ 参照 35

＜審議の経緯＞

第１版関連

2000年　12月21日　　初回農薬登録

2004年　9月27日　　農林水産省より、厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（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1,5～64）

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（報告）

2005年　5月26日より2005年6月22日　国民からの意見聴取

2005年　6月29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

2005年　6月30日　　食品健康影響評価の通知について（参照68）

2006年　4月18日　　残留農薬基準告示（参照69）

第２版関連

2006年　7月4日　　農林水産省より、厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ、しそ、ねぎ、ばれいしょ）

2006年　7月18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0718040号）（参照70～73）

2006年　11月20日　　農薬専門調査会総合評価第二部会第6回会合（参照74）

2006年　12月6日　　農薬専門調査会幹事会第8回会合（参照75）

2007年　1月11日　　食品安全委員会第173回会合（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）	（2006年12月20日まで）	（2006年12月21日から）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	本間清一
見上　彪	本間清一	

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	高木篤也	林　真
廣瀬雅雄（座長代理）	武田明治	平塚　明
石井康雄	津田修治*	吉田　緑
江馬　眞	津田洋幸	*：2005年10月～
太田敏博	出川雅邦	
小澤正吾	長尾哲二	

（2006年4月1日から）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

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、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（とうもろこし、バナナ、はつかだいこん）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、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 0.01 mg/kg 体重/日と最小値であるが、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 0.02 mg/kg 体重/日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 世代繁殖試験の無毒性量の 0.025 mg/kg 体重/日を ADI 設定根拠として、安全係数 100 で除した 0.00025 mg/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

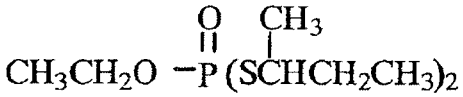
4．分子式

$C_{10}H_{23}O_2PS_2$

5．分子量

270.42

6．構造式



7．開発の経緯

カズサホスは、1982 年に FMC 社により開発された有機リン系殺虫剤であり、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、2005 年 9 月及び 12 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（だいず、えだまめ、しそ等）の登録申請がなされ、参照 72、73 の資料が提出されている。

Ⅱ．試験結果概要

各種運命試験（Ⅱの１～４）は、カズサホスの 1-メチルプロピル基 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（^{14}C-カズサホス）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがないかぎりカズサホスに換算した。代謝物／分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

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］）

SD ラットに ^{14}C-カズサホスを低用量で単回経口投与（1 mg/kg 体重）、単回静脈投与（0.8 mg/kg 体重）、反復経口投与［1 mg/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 時間以内に総投与放射能量（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 に示されている。（参照 6）

表 1　主要組織の残留放射能（μg/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］）

SD ラットに ^{14}C-カズサホスを高用量単回経口投与（20 mg/kg 体重）し、カズサホスの分布・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 に示されている。（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), カーカス(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）

SD ラットに ^{14}C-カズサホスを単回経口投与（低用量：1 mg/kg 体重、高用量：21mg/kg 体重）、単回静脈投与（0.8 mg/kg 体重）、反復経口投与（1 mg/kg 体重/日）し、カズサホスの代謝物同定・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 に示されている。

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た。（参照 8）

2．植物体内運命試験

（1）とうもろこし

^{14}C-カズサホスをとうもろこし（品種：Agway595-S）の播種時に 2.7 kg ai/ha で土壌に散布し、検体として散布 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、カズサホスの植物体内運命試験が実施された。

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

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）経路が考えられた。（参照 9）

表 4　各試料中の総残留放射能（TRR）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)

ND：検出されず

（2）バナナ

^{14}C-カズサホスをバナナ樹（品種：Orinoko）の株元の土壌表面に 96 kg 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、カズサホスの植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 5 に示されている。

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た。（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)

ND：検出されず

（３）はつかだいこん

^{14}C-カズサホスをはつかだいこん（品種：雪小町）の播種時に 9.35 kg ai/ha で土壌に散布し、検体として散布後 50 日後（成熟期）に茎葉、根部及び土壌を採取し、カズサホスの植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能（TRR）及び代謝物は表 6 に示されている。

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た。（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)
土壌	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．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験①（米国土壌）

好気的土壌（シルト質埴壌土）に ^{14}C-カズサホスを乾土あたり 3.04 mg/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、カズサホスの好気的土壌中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。カズサホスは土壌中で速やかに分解され、90 日後には、CO_2 の検出が 70.9%TAR に達した。

カズサホスの土壌中における主要な分解経路は、リン酸エステル部分の加水分解及びそれに続くメチル化、S 基の酸化であり、これらを経て最終的に CO_2 まで無機化されると考えられた。（参照 12）

（2）好気的土壌中運命試験②（米国土壌）

好気的土壌（シルト質埴壌土及び砂壌土）に ^{14}C-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、カズサホスの好気的土壌中運命試験が実施された。

カズサホスの半減期は両壌土で 45 日であった。120 日後に CO_2 はシルト質埴壌土で 42.9%TRR、砂壌土で 51.2%TRR 認められた。土壌中の抽出可能な残留放射能のほとんどがカズサホスであり、120 日後のシルト質埴壌土及び砂壌土中で 22.8%TRR 及び 14.5%TRR、その他 5～8 種類の未知分解物が認められたが、いずれも 1.5%TRR 未満であった。両土壌ともに 120 日後の抽出残渣比率は約 32%TRR であり、このうちカズサホスが 3.1～6.1%TRR 認められた。（参照 13）

（3）好気的及び嫌気的土壌中運命における比較試験（米国土壌）

シルト質埴壌土に ^{14}C-カズサホスを乾土あたり 2.92 mg/kg となるように添加し、25±1℃の暗条件下で好気的土壌では 76 日間、嫌気的土壌では添加後 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、カズサホスの好気的及び嫌気的土壌中運命における比較試験が実施された。

好気的及び嫌気的土壌中運命における比較は表 7 に示されている。

なお、嫌気的土壌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　好気的及び嫌気的土壌中運命における比較

土壌中におけるカズサホス及び分解物	好気的土壌　(%TAR) 処理 76 日後	嫌気的土壌 (%TAR) 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、$K^{ads}oc$=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、砂壌土、シルト質壌土、シルト質埴壌土)を用いてカズサホスの土壌吸脱着試験が実施された。

K_f^{ads}=2～6、$K_f^{ads}oc$=144～351、K_f^{des}=4～9、$K_f^{des}oc$=308～671 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、砂壌土、埴壌土、壌土）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壌土（ニュージャージー州）の試験結果において、カズサホスは主に 0～15cm 層に留まり、それより下層には移動しなかった。また、大部分が 360 日までに分解された。（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（酢酸緩衝液）、7（トリス緩衝液）及び 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 5 mg/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は、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 179 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 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 1.0 mol/L 溶液に 10 mg/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た。（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 5 mg/L となるように加えた後、25±1℃で 14 日間キセノン光照射（300～400nm 36.5W/m^2、300～800nm 404W/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 1 mg/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 1 mg/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た。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 未満とわずかであった。（参照 21）

5．土壌残留試験

火山灰軽埴土及び沖積壌土を用いて、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）が実施された。

推定半減期は表 8 に示されており、カズサホスとして 28～46 日であった。分解物 G は、最高で 0.2 mg/kg 認められたが、ほとんどが検出限界以下（<0.1ppm）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
		沖積壌土	28 日
圃場試験	9.0kg ai/ha	火山灰軽埴土	46 日
		沖積壌土	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った。

その結果は別紙 3 に示されており、最高値は 6kg ai/ha で 1 回土壌混和し、混和後 56 日目に収穫したしその 0.109 mg/kg であったが、その後急速に減衰した。（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、今回適用拡大申請された作物（だいず、えだまめ、しそ、ねぎ及びばれいしょ）を含む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 (53.3 kg)		小児 (1～6歳) (15.8 kg)		妊婦 (55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (54.2 kg)	
		ff g/人/日	摂取量 μg/人/日	ff g/人/日	摂取量 μg/人/日	ff g/人/日	摂取量 μg/人/日	ff g/人/日	摂取量 μg/人/日
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
だいず	0.001	56.1	0.06	33.7	0.03	45.5	0.05	58.8	0.06
えだまめ	0.002	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
しそ	0.108	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
ねぎ	0.001	11.3	0.01	4.5	0.00	8.2	0.01	13.5	0.01
ばれいしょ	0.008	36.6	0.29	21.3	0.17	39.8	0.32	27	0.22
合計			1.12		0.60		1.91		2.98

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3）。

・「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。

・ しそのffは、その他のハーブを参照した。

7．一般薬理試験

マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表10に示されている。（参照63）

表10　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	10	20	炭末輸送能亢進傾向（有意差なし）
	摘出回腸※	モルモット	雄　4	0,10^{-6}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した。
・※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 *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。

8．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、NZW 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 11 に示されている。（参照 28～35）

表 11　カズサホスの急性毒性試験結果

投与方法	試験動物	LC_{50} / LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口毒性	SD ラット 1)	48	30	下腹部の汚れ等
	SD ラット 2)	131	39	下腹部の汚れ等
	SD ラット 2)	80	42	下腹部の汚れ等
	SW マウス 2)	68	82	下腹部の汚れ等
	ICR マウス	74	67	自発運動量の減少等
経皮毒性	NZW ウサギ 1)	24	42	筋力の低下等
	NZW ウサギ	12	11	筋力の低下等
吸入毒性	SD ラット	0.04	0.026 3)	不規則呼吸等

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 LD_{50} はマウスの雄で 2580 mg/kg 体重、雌で 2537 mg/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、40 mg/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 ChE 活性の測定)が実施された。

急性神経毒性試験の結果は表 12 及び表 13 に示されている。

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 0.02 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 37)

表 12　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、運動量減少
	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	減少
	25 mg/kg 体重以上　雄	減少

表 13 急性毒性試験結果（ChE 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 ChE 活性	89	5**	4**	110	107	107
赤血球 ChE 活性	119	27**	38**	96	96	94
脳 ChE 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 ChE 活性	97	2**	1**	186**	153**	142**
赤血球 ChE 活性	111	34**	42**	113	148	124

脳 ChE 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 10 mg/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 14 に示されている。

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た。

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た。(参照 38)

表 14　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

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、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)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施されており、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)

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.5、1.0、5.0、800 ppm、平均検体摂取量は表 15 を参照）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。

表 15　ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた主な所見は表 16 に示されている。

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、ChE 活性も回復した。

血漿 ChE 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 ChE 活性の低下についても毒性所見と判断しなかった。

本試験において、5.0ppm 異常の投与群で赤血球 ChE 活性の低下が認められたので無毒性量は雌雄で 1.0ppm（雄：0.067 mg/kg 体重/日、雌：0.076 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 43～44)

表 16　ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・死亡※（11 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、RBC 及びヘマトクリット値減少 ・血清中 TP 及び Glob の減少、脳 ChE 活性低下及び血清グルコース減少 ・心体重比重量（以下「比重量」という）増加	・死亡※（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 ・血清アルブミン減少、血清中 TP 及び Glob の減少、脳 ChE 活性低下、血清中無機リン及び尿素窒素の増加 ・心体重比重量（以下「比重量」という）増加

	・骨髄低形成、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 ・精巣比重量増加、精巣支持細胞変性	・骨髄低形成、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、肝比重量増加、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、副腎比重量増加、 ・子宮萎縮
5.0 ppm 以上	・赤血球及び血漿 ChE 活性低下	・死亡（1 例：死因不明） ・赤血球及び血漿 ChE 活性低下 ・腎比重量増加
0.1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

※死因は ChE 活性阻害によるものと考えられる。

（2）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。

0.09 mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球 ChE 活性の低下が認められた。

0.09 mg/kg 体重/日の雌で認められた赤血球 ChE 活性の低下については偶発的変化と考えられた。

また、0.03 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 0.01 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で血漿 ChE 活性の低下が認められたが、毒性所見と判断しなかった。

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

(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、平均検体摂取量は表 17 を参照）投与によるの亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17　ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

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

300ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 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 ChE 活性の低下、雌で触診に対する過敏、糞の減少が