

表 10 カズサホスの急性毒性試験結果

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

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

3) : 吸入毒性試験の単位は、mg/L。

代謝物Gについて ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

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

(参照 36)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

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

急性神経毒性試験の結果は表 11 及び表 12 に示すとおり。

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

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

表 11 急性毒性試験結果（一般状態、機能観察バッテリー、自発運動量）

臨床症状及び死亡率			
40mg/kg 体重	雌	死亡率の増加	
25mg/kg 体重以上	雌雄	下痢、腹部性器の汚染、口の分泌物、糞の減少、血尿、振戦及び消沈	
機能観察バッテリー（FOB）			
投与当日	40mg/kg 体重	雄	被毛汚染、運動量低下
		雌	取扱い時の跛行、流涙、流涎、尿プール数の増加、テールフリック潜時低下
7 日後	25 mg/kg 体重以上	雄	テールフリック潜時低下
14 日後	40mg/kg 体重	雌	後肢握力低下
自発運動量			
投与当日	40 mg/kg 体重	雌	低下
	25 mg/kg 体重以上	雄	低下

表 12 急性毒性試験結果（コリンエステラーゼ活性）

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

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

(3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

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

結果は表 13 に示すとおり。

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

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

表 13 急性遅発性神経毒性試験結果

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

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、カズサホス原体は皮膚に対する刺激性は認められず、眼に極軽度の刺激性が認められた(参照 39～40)

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

9. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各15匹)を用いた混餌(原体:0、0.1、0.5、1.0、5.0、800ppm、雄:0、0.007、0.033、0.067、0.327、59.1、雌:0.008、0.038、0.076、0.389、67.1mg/kg体重/日に相当)投与による90日間の亜急性毒性試験が実施された。なお、28日間の休薬期間後にも観察が行われた。

各投与群で認められた主な所見は表14に示すとおり。

5.0ppm投与群の雌雄では28日間の休薬期間後、いずれの試験項目も対照群と差は認められず、コリンエステラーゼ活性も回復した。

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

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

表 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

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

※死因はコリンエステラーゼ活性阻害によるものと考えられる。

（2）91 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.01、0.03、0.09 mg/kg 体重/日）投与による 91 日間の亜急性毒性試験が実施された。

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

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

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

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

（参照 45～46）

（3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌 [原体：0、0.1、0.5 及び 300 ppm（雄：0、0.006、0.031 及び 20.0、雌：0、0.007、0.037 及び 23.1mg/kg 体重/日に相当）] 投与によるの亜急性毒性試験が実施された。

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

る過敏、糞の減少が認められた。

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

10. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、0.0002、0.001、0.005、0.02 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

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

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

(参照 48, 46)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、0.1、0.5、1.0、5.0 ppm (雄 : 0.0044、0.022、0.045 及び 0.222、雌 : 0.0056、0.028、0.055 及び 0.280mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 2 年間²の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、雄については死亡率が 75% を上回る可能性があったため、投与開始後 100 週間で試験を終了したが、死亡動物数については各群に差はなく、投与の影響は認められなかった。本試験の生存率は、当該系統の背景データの範囲内であった。

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

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

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

(3) 97 週間発がん性試験 (マウス)

SW マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、0.1、0.5、1.0、5.0 ppm、雄 : 0.014、0.072、0.141、0.705、雌 : 0.020、0.097、0.189、1.008mg/kg 体重/日に相当) 投与による 97 週間の発がん性試験が実施された。

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

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

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

² : 雄 100 週間、雌 104 週間。

11. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験

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

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

児動物では投与による影響は認められなかった。

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

表 15 2 世代繁殖試験における検体摂取量

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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、2.0、6.0、18.0 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

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

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

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

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

胎児ではカズサホス投与の影響は認められなかった。

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

12. 遺伝毒性試験

カズサホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期
DNA 合成試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試
験、染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施されており、全ての試
験において陰性の結果が得られている。したがって、カズサホスには生体にとって問題とな
る遺伝毒性はないものとする。また、マウス胎児細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験
も実施されており、S9mix 存在下で陽性反応が認められた。ただし、認められた陽性反応
は、用量反応関係がない点、同一用量での再現性もない点、長期毒性試験において発がん
性が認められていない点を考慮すると、ヒトの健康危害において問題となる所見ではない
と考えられる (表 16)。(参照 54~61)

表 16 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

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

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

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

表 17 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 G)

試験	対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株		陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

13. 一般薬理試験

マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示すとおり。(参照 63)

表 18 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要		
一般状態		マウス	雄 5 雌 5	0, 6.7, 20, 60	6.7	20	60mg/kg 体重では自発運動抑制、鎮痛作用及び体温低下等の中枢神経の抑制作用と、縮腫、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	縮腫		
呼吸循環器系	呼吸・血圧・血流量・心電図・心拍数***	ビーグル犬 (麻酔)	雄 3	0, 0.1, 0.3, 1	0.1	0.3	呼吸数減少		
消化器系	炭末輸送管	マウス	雄 5	0, 6.7, 20, 60	60	60	炭末輸送能亢進傾向		
	摘出回腸*	モルモット	雄 4	0, 10 ⁻⁶ mol/L, 10 ⁻⁵ mol/L, 10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻⁵ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L	抑制		
腎臓	腎機能	ラット	雄 5	0, 3, 10, 30	30	30	影響なし		
血液	血液凝固	ウサギ	雄 3	0, 6.7, 20, 60	60	60	影響なし		

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

14. その他の毒性試験

(1) 91日間亜急性毒性試験（イヌ）②：製法比較

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用い、旧製造工程による原体A及び新製造工程による原体Bを強制経口（原体：0、0.001、0.01、0.1 mg/kg 体重）投与し、91日間の亜急性毒性試験が実施された。

旧製造工程による原体A及び新製造工程による原体Bの0.1mg/kg 体重投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。旧及び新原体投与動物の平均値を投与群別に比較した場合、値はほぼ同様であり、両者間で統計学的有意差は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で0.01mg/kg 体重/日であると考えられる。

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

Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「カズサホス」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、主な排泄経路は尿中であつた。尿中からはカズサホスはわずかしが認められず、主要代謝物として R、C 等が認められた。糞中からはカズサホス及び代謝物として微量ではあるが J、C 等が認められた。主要代謝経路は、リン酸エステル加水分解、又は加水分解により生成する 1-メチル-1-プロパンチオール中間体のチオール基の酸化及びメチル化、続いてメチルスルフィド基の S 原子の酸化、さらにブチル基の水酸化等であると考えられる。

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

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

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

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

だいこん、かんしょ、きゅうり、トマト、いちご等を用いて、カズサホスを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最高値は 6kg ai/ha で 1 回土壌混和し、混和後 69 日目に収穫したいちごの 0.013mg/kg であつたが、86 日目には、検出限界値以下に減衰した。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をカズサホス（親化合物のみ）と設定した。

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

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

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

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

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

体重/日であった。

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

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

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

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、CHO を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られている。したがって、カズサホスは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

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

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

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

表 19 各試験における無毒性量

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

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

ADI	0.00025mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.025mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	<i>S,S</i> - <i>n</i> - <i>sec</i> ブチルホスホロジチオリン酸
C	<i>S</i> - <i>sec</i> ブチル <i>O</i> -エチルホスホロチオリン酸
D	<i>S</i> - <i>sec</i> ブチル-ブチルホスホロチオリン酸
F	メチル 2-ブチルスルホキシド
G	メチル 2-ブチルスルホン
H	メチル-1-メチル-2-ヒドロキシプロパンスルホン (スレオ体)
I	メチル-1-メチル-2-ヒドロキシプロパンスルホン (エリスロ体)
J	1-メチルプロパンスルホン酸
K	2-ヒドロキシ-1-メチルプロパンスルホン酸
M	<i>ジ</i> - <i>sec</i> ブチルジスルフィド
N	ブタンジオール
Q	エタンスルホン酸
R	メタンスルホン酸
S	エチル-2-ブチルスルホキシド
T	エチル-2-ブチルスルホン
U	ブチル-2-チオール

<別紙2：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (kgai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					カズサホス	
					最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2003年	1	6	1	88	0.003	0.002
	1			95	0.003	0.003
	1			102	0.005	0.004
	1			134	0.008	0.007
	1			141	0.007	0.007
	1			148	0.008	0.008
さといも (露地) (塊茎) 2001年	1	9	1	135	<0.005	<0.005
	1			142	<0.005	<0.005
	1			149	0.008	0.007**
	1			159	0.006	0.006
	1			166	<0.005	<0.005
	1			173	0.007	0.006
かんしょ (露地) (塊根) 1998年	1	9	1	109	0.002	0.002
	1			116	0.001	0.001**
	2			120-123	0.004	0.002
	1			127	0.003	0.002
	1			134	0.003	0.002
だいこん (施設) (根部) 1998年	1	9	1	57	0.010	0.007
	2			64	0.007	0.005
	2			71	0.009	0.006
	1			78	0.007	0.004
だいこん (施設) (葉部) 1998年	2	9	1	13-15	0.010	0.002
	2			18-22	0.008	0.006
	2			57-64	0.004	0.002**
	2			71-78	0.002	0.001**
キャベツ (施設) (茎葉) 2003年	2	6	1	61-64	<0.001	<0.001
	2			68-71	<0.001	<0.001
	3			75-78	<0.001	<0.001
	1			82	<0.001	<0.001
	1			89	<0.001	<0.001
	1			102	<0.001	<0.001
	1			109	<0.001	<0.001
	1			116	<0.001	<0.001
レタス (施設) (茎葉) 2003年	1	6	1	43	0.002	0.002**
	2			49-50	0.005	0.003**
	3			55-57	0.001	0.001**
	3			62-64	<0.001	<0.001
	2			69-71	<0.001	<0.001
	1			78	<0.001	<0.001
ニンニク (露地) (鱗茎) 2002年	1	9	1	215	<0.005	<0.005
	1			222	<0.005	<0.005
	1			229	<0.005	<0.005
	1			249	<0.005	<0.005
	1			256	<0.005	<0.005
	1			263	<0.005	<0.005
トマト (施設) (果実) 2000年	1	9	1	49	<0.001	<0.001
	2			53-56	0.001	0.001**
	2			60-63	<0.001	<0.001
	1			67	<0.001	<0.001

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (kgai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					カズサホス	
					最高値	平均値
ナス (施設) (果実) 2001年	1	9	1	34	<0.005	<0.005
	1			44	<0.005	<0.005
	1			51	<0.005	<0.005
	1			59	<0.005	<0.005
	1			66	<0.005	<0.005
	1			73	<0.005	<0.005
きゅうり (施設) (果実) 1998年	2	9	1	35-38	0.012	0.008
				42-45	0.007	0.005
				49-52	0.005	0.004
スイカ (施設) (果実) 1998年	2	9	1	95	0.002	0.001*
				102	0.001	0.001*
メロン (施設) (果実) 2000年	1	9	1	76	0.002	0.002
	1			83	0.003	0.002
	2			89-90	0.004	0.003
	1			96	0.003	0.003
	1			103	0.003	0.002
ほうれんそう (施設) (茎葉) 2003年	3	6	1	33-36	0.004	0.003
	5			39-43	0.032	0.007*
	6			46-50	0.016	0.005*
	3			53-55	0.006	0.005
	1			61	0.002	0.002
イチゴ (施設) (果実) 2003年	1	6	1	62	0.011	0.011
	1			69	0.013	0.013
	1			76	0.009	0.009
	1			86	<0.001	<0.001
	2			93-97	<0.001	<0.001
	2			100-104	<0.001	<0.001
	1			111	<0.001	<0.001
	1			124	<0.001	<0.001
	1			131	<0.001	<0.001
1	138	<0.001	<0.001			

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

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