

(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)

¹⁴C-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
		沖積埴土	28 日
圃場試験	9.0kg ai/ha	火山灰軽埴土	46 日
		沖積埴土	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	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を *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 LD₅₀ 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					
	投与当日 (試験 0 日)			投与 14 日後		
検査日						
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日に全例によるめき歩行、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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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

	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・精巢比重量増加、精巢支持細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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

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

1 1. 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。

0.005 mg/kg 体重以上投与群の雌の血漿 ChE 活性の低下がみられたが、毒性所見と判断しなかった。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 0.02 mg/kg 体重/日であると考えられた。(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、平均検体摂取量は表 18 を参照) 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。

表 18 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合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
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0044	0.022	0.045	0.222
	雌	0.0056	0.028	0.055	0.280

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

なお、5.0ppm 投与群の雌雄でみられた血漿 ChE 活性の低下については、毒性所見と判断しなかった。

(3) 22ヶ月間発がん性試験 (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、平均検体摂取量は表 19 を参照) 投与による 22 ヶ月間の発がん性試験が実施された。

² : 雄 100 週間、雌 104 週間。

表 19 マウス 22 ヶ月間発がん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
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.014	0.072	0.141	0.705
	雌	0.020	0.097	0.189	1.008

5.0ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 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ので本試験における無毒性量は雄で 0.5ppm(0.072 mg/kg 体重/日)、雌で 1.0ppm(0.189 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。

なお、5.0ppm 投与群の雌雄でみられた血漿 ChE 活性の低下については、毒性所見と判断しなかった。(参照 50)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

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、平均検体摂取量は表 20 を参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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 ChE 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 ChE 活性の低下については、毒性所見と判断しなかった。

本試験の無毒性量は親動物の雌雄で 0.5ppm(P 雄 : 0.025 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.034 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 0.028 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 0.037 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 5ppm(F₁ 雄 : 0.262 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 0.339 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 0.287 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 0.373 mg/kg 体重/日)であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 51)

表 20 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)	P 世代	雄	0.0052	0.025	0.262
		雌	0.0073	0.034	0.339
	F ₁ 世代	雄	0.0055	0.028	0.287
		雌	0.0075	0.037	0.373

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

胎児では 18 mg/kg 体重/日投与群で低体重が、6 mg/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ので、本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 2.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 52)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW 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、0.9 mg/kg 体重/日で流産、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 0.3 mg/kg 体重/日、胎児で 0.9 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 53)

1.3. 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た。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考えられた。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た (表 21)。(参照 54~61)

表 21 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量 (mg/kg 体重)	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株	12~1200 µg/プレート (+S9 mix) 3.4~340 µg/プレート (-S9 mix)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株	8~900 µg/プレート (+/-S9 mix)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>E. coli</i> WP2uvrA 株	20~313 µg/プレート (+S9 mix) 313~5000 µg/プレ ート(-S9 mix)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞(CHO)	試験 1 : 110~140 µg/ml (+S9 mix) 80~95 µg/ml (-S9 mix) 試験 2 : 5.00~125.0 µg/ml (+S9 mix) 2.50~75.0 µg/ml (-S9 mix)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞(CHO)	13.1 ~ 78.8 µg/ml (+/-S9 mix)	陰性
	肝 UDS 試験	SD ラット初代培養肝 細胞	11~47 µg/ml	陰性
	形質転換試験	マウス胎児細胞 BALB/3T3	0.06~0.09 µg/ml (+S9 mix) 0.01~0.07 µg/ml (-S9 mix)	陽性 +S9mix
	<i>In vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	雄 : 68.3 mg/kg 体重 雌 : 68.3 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)

注) +/-S9 mix : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 mix : 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 22）。（参照 62）

表 22 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	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	313~5000 µg/プレート (+/-S9 mix)	陰性

注) +/-S9mix : 代謝活性化系存在下及び非存在下

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 A' を強制経口（原体 : 0、0.001、0.01、0.1 mg/kg 体重/日）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 A' の 0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 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た。

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

参照に挙げた資料を用いて農薬「カズサホス」の食品健康影響評価を実施した。

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か認められず、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。

とうもろこし、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。

火山灰軽植土及び沖積壤土を用いて、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（<0.1ppm）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 56 日目に収穫したしその 0.109 mg/kg であつたが、その後急速に減衰した。

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 48~131 mg/kg 体重、雌で 30~42 mg/kg 体重、マウスの雄で 68~74 mg/kg 体重、雌で 67~82 mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雄で 12~24 mg/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 2580 mg/kg 体重、雌で 2540 mg/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 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たことから、各試験で認められた血漿 ChE 活性の低下については毒性所見と判断しなかつた。

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