

※ 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
・ 食品安全委員会農業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) 好氣的土壌中運命試験①(米国土壌)	11
(2) 好氣的土壌中運命試験②(米国土壌)	11
(3) 好氣的及び嫌氣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)

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

* : 2005年10月~

(2006年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

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

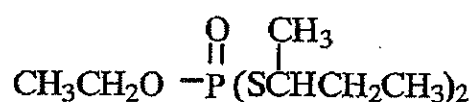
4. 分子式



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(だいでず、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¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-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¹⁴C-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、¹⁴C-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（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（ $\mu\text{g/g}$ ）

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¹⁴C-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（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 ($\mu\text{g/g}$)

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

¹⁴C-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 で土壤に散布し、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

¹⁴C-カズサホスをバナナ樹(品種: Orinoko)の株元の土壤表面に 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)
果実 黄色	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)
果実 緑色	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

¹⁴C-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) 好氣的土壌中運命試験① (米国土壌)

好氣的土壌 (シルト質埴壤土) 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、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下で 90 日間インキュベートし、カズサホスの好氣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) 好氣的土壌中運命試験② (米国土壌)

好氣的土壌 (シルト質埴壤土及び砂壤土) 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、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下で 120 日間インキュベートし、カズサホスの好氣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壤土で 45 日であった。120 日後に CO_2 はシルト質埴壤土で 42.9%TRR、砂壤土で 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 日後のシルト質埴壤土及び砂壤土中で 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) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命における比較試験 (米国土壌)

シルト質埴壤土に ^{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、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下で好氣的土壌では 76 日間、嫌氣的土壌では添加後 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、カズサホスの好氣的及び嫌氣的土壌中運命における比較試験が実施された。

好氣的及び嫌氣的土壌中運命における比較は表 7 に示されている。

なお、嫌氣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 好氣的及び嫌氣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	好氣的土壌 (%TAR)	嫌氣的土壌 (%TAR)
	処理 76 日後	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) 土壤吸着試験（日本土壤）

4種類の国内土壤（シルト質埴壤土、砂質埴壤土、2種類の軽埴土）を用いてカズサホスの土壤吸着試験が実施された。

$K_{ads}=2.49\sim 6.27$ 、 $K_{adsoc}=187\sim 287$ であった。（参照 15）

(5) 土壤吸脱着試験（米国土壤）

4種類の米国土壤（微細砂土、砂壤土、シルト質壤土、シルト質埴壤土）を用いてカズサホスの土壤吸脱着試験が実施された。

$K_{ads}=2\sim 6$ 、 $K_{adsoc}=144\sim 351$ 、 $K_{des}=4\sim 9$ 、 $K_{desoc}=308\sim 671$ 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（シルト質土壤 3圃場、砂壤土、埴壤土、壤土）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壤土（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°C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°Cで 14 日間キセノン光照射（300~400nm 36.5W/m²、300~800nm 404W/m²）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)

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 μ g/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。

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 0.02 mg/kg 体重/日、マウスで 0.072 mg/kg 体重/日、ラットで 0.045 mg/kg 体重/日であると考えられた。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 0.025 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。

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 2.0 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 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。いずれも催奇形性は認められなかった。

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た。

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及び最小毒性量は表 23 に示されている。

イヌの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、ラットの 2 世代繁殖試験の中間用量である無毒性量の 0.025 mg/kg 体重/日を ADI 設定根拠とした。

表 23 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 mg/kg 体重/日	最小毒性量 mg/kg 体重/日	備考 ¹
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄： 0.067 雌： 0.076	雄： 0.327 雌： 0.389	雌雄：赤血球 ChE 活 性の低下
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄： 0.031 雌： 0.037	雄： 20.0 雌： 23.1	雌雄：脳 ChE の低下 (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： 0.045 雌： 0.055	雄： 0.222 雌： 0.280	雌雄：赤血球 ChE 活 性の低下 (発がん性は認めら れない)
	2 世代繁殖試験	親動物： P 雄： 0.025 P 雌： 0.034 F ₁ 雄： 0.028 F ₁ 雌： 0.037 児動物： F ₁ 雄： 0.262 F ₁ 雌： 0.339 F ₂ 雄： 0.287 F ₂ 雌： 0.373	親動物： P 雄： 0.262 P 雌： 0.339 F ₁ 雄： 0.287 F ₁ 雌： 0.373 児動物： F ₁ 雄： — F ₁ 雌： — F ₂ 雄： — F ₂ 雌： —	親動物 雌雄 (P、F ₁)：赤血 球 ChE 活性の低下 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性試験	母動物及び胎 児： 2.0	母動物及び胎児： 6.0	母動物：自発運動量 減少等 胎児：化骨遅延等 (催奇形性は認めら れない)
マウス	22 ヶ月間発が ん性試験	雄： 0.072 雌： 0.189	雄： 0.141 雌： 1.008	雄：腎壊死性動脈炎 雌：副腎皮質萎縮等 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物： 0.3 胎児： 0.9	母動物： 0.9 胎児： —	母動物：流産等 (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： 0.09	雌雄： —	
	91 日間亜急性 毒性試験②	雌雄： 0.01	雌雄： 0.1	雌雄：赤血球 ChE 活 性の低下

1年間慢性毒性試験	雌雄：0.02	雌雄：－	
-----------	---------	------	--

1：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

－：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量0.025mg/kg体重を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。

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：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ChE	コリンエステラーゼ
FOB	Functional Obsevational Battery
GC	ガスクロマトグラフィー
Glob	グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NPD	窒素リン検出器
RBC	赤血球数
TAR	総投与放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (kg ai/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 (kg ai/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	0.007
	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			
だいず (露地) (乾燥子実) 2003年	1	6	1	123	<0.001	<0.001
	2			130-133	<0.001	<0.001
	2			137-140	<0.001	<0.001
	1			147	<0.001	<0.001
えだまめ	1	6	1	66	<0.001	<0.001
	1			73	<0.001	<0.001
	2			78-80	<0.001	<0.001
	1			85	0.002	0.002*
	1			91	0.001	0.001*
しそ	1	6	1	42	<0.001	<0.001
	1			49	<0.001	<0.001
	2			56	0.109	0.108*
	1			63	0.018	0.018
	1			70	0.009	0.008
ねぎ	1	6	1	51	<0.001	<0.001
	1			58	0.001	0.001*
	1			65	0.001	0.001*
	1			157	<0.001	<0.001

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					カズサホス	
					最高値	平均値
	1			164	<0.001	<0.001
	1			171	<0.001	<0.001
ばれいしょ	1	6	1	88	0.003	0.002
	1			95	0.003	0.003
	2			96-98	<0.001*	<0.001*
	2			102-103	0.005	0.003*
	1			105	<0.001*	<0.001*
	2			110-112	<0.001*	<0.001*
	1			134	0.008	0.007
	1			141	0.007	0.007
	1			148	0.008	0.008

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壤に混和して用いた。
- ・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。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 64 回会合資料 1-1 (HP : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-161005-bifenazate.pdf>)
- 2 「ピフェナゼート」、「クロチアニジン」及び「カズサホス」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 64 回会合資料 1-5 (HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai64/dai64kai-siryou1-5.pdf>)
- 3 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai20/index.html>)
- 4 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003 年
- 5 農薬抄録カズサホス（殺虫剤）（平成 16 年 9 月 15 日改訂）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社 2004 年、一部公表 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 6 ラットにおける排泄及び分布：Hazleton Laboratories America, Inc.、1987 年、未公表
- 7 ラットにおける排泄及び分布（高用量）：Primate Research Institute（米）、1984 年、未公表
- 8 ラットにおける代謝物の同定：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 9 とうもろこしにおける吸収、分布及び代謝試験：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 10 バナナにおける吸収、分布及び代謝試験：FMC Corporation、1989 年、未公表
- 11 はつかだいこんにおける吸収、分布及び代謝試験：日産化学工業（株）、1999 年、未公表
- 12 好気性土壌における代謝試験（米国土壌）：FMC Corporation、1993 年、未公表
- 13 好気性土壌における代謝試験（米国土壌）：FMC Corporation、1984, 1988 年、未公表
- 14 好気性及び嫌気性土壌における比較試験（米国土壌）：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 15 土壌吸着試験（日本土壌）：（株）化学分析コンサルタント、1999 年、未公表
- 16 土壌吸脱着試験（米国土壌）：FMC Corporation、1984 年、未公表
- 17 圃場における消失及び移動性試験（米国土壌）：EN-CAS Analytical Laboratories、1988 年、未公表
- 18 pH5、7 及び 9 の緩衝液における加水分解：FMC Corporation、1986 年、未公表
- 19 強酸性及び強塩基性条件における加水分解：FMC Corporation、1984 年、未公表
- 20 水中での光分解性試験：（株）化学分析コンサルタント、1999 年、未公表
- 21 水中での光分解性試験：FMC Corporation、1988 年、未公表
- 22 カズサホスの土壌残留試験成績：（株）環境技術研究所、1998 年
- 23 カズサホスの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、1997 年、未公表
- 24 カズサホスの作物残留試験成績：アグロカネショウ（株）、1997 年、未公表
- 25 カズサホスの作物残留試験成績：（株）環境技術研究所、2000 年、未公表
- 26 カズサホスの作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター、2003 年、未公表
- 27 カズサホスの作物残留試験成績：石原産業（株）中央研究所、未公表
- 28 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、1984 年、未公表
- 29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：FMC Toxicology Laboratory（米）、1986

- 年、未公表
- 30 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、1987年、未公表
 - 31 マウスにおける急性経口毒性試験 : FMC Toxicology Laboratory (米)、1983年、未公表
 - 32 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 実医研、1999年、未公表
 - 33 ウサギにおける急性経皮毒性試験 : FMC Toxicology Laboratory (米)、1983年、未公表
 - 34 ウサギにおける急性経皮毒性試験 : FMC Toxicology Laboratory (米)、1987年、未公表
 - 35 ラットにおける急性吸入毒性試験 : ToxiGenics (米)、1984年、未公表
 - 36 代謝物記号 G (動物、植物、土壌由来) のマウスにおける急性経口毒性 (GLP 対応) : 実医研、1999年、未公表
 - 37 ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、2001年、未公表
 - 38 ニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre (英)、1984年、未公表
 - 39 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、1984年、未公表
 - 40 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、1984年、未公表
 - 41 モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法) (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、1984年、未公表
 - 42 モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : 実医研、1998年、未公表
 - 43 ラットにおける飼料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、Tissue Technics (米)、Consulting Pathology Services (米)、1985年、未公表
 - 44 Pesticide residues in food-2002- Appendix D : Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues、2002年
 - 45 イヌにおける強制経口投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : Pharmacopathics Research Laboratories (米)、1985年、未公表
 - 46 Principles for Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food. WHO、1990年
 - 47 ラットを用いた亜急性神経毒性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、2001年、未公表
 - 48 イヌにおける強制経口投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : Tegeris Laboratories (米)、1986年、未公表
 - 49 マウスにおける飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、Tissue Technics (米)、Consulting Pathology Services (米)、Robert A. Squire Associates, Inc. (米)、1987年、未公表
 - 50 ラットにおける飼料混入による慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、Hazleton Laboratories America (米)、1986年、未公表

- 51 ラットにおける繁殖試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、Hazleton Laboratories America (米)、Consulting Pathology Services (米)、1987年、未公表
- 52 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、Consulting Pathology Services (米)、Tissue Technics (米)、1985年、未公表
- 53 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : FMC Toxicology Laboratory (米)、Tissue Technics (米)、Consulting Pathology Services (米)、1985年、未公表
- 54 細菌を用いた復帰変異性試験 : Microbiological Associate(米)、1984年、未公表
- 55 細菌を用いた復帰変異性試験 : Microbiological Associate(米)、1985年、未公表
- 56 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所(米)、1999年、未公表
- 57 チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)を用いた前進性突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmakon Research International, Inc、1985年、未公表
- 58 チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)を用いた染色体異常試験 : Microbiological Associates、1984年、未公表
- 59 ラットを用いた染色体異常試験(GLP 対応) : Microtest Research Limited、1989年、未公表
- 60 ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Microbiological Associations、1984年、未公表
- 61 マウス胎児細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験 (GLP 対応) : Microbiological Associations、1984年、未公表
- 62 代謝物記号 G (動物、植物、土壌由来) の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : 実医研、1999年、未公表
- 63 生体の機能に及ぼす影響 : (株) 実医研、1999年、未公表
- 64 製法の異なる原体のイヌにおける強制経口投与による亜急性毒性試験比較 (GLP 対応) : Hazleton Laboratories (米)、1988年、未公表
- 65 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000年
- 66 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001年
- 67 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002年
- 68 カズサホスに係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 17 年 6 月 30 日付、府食第 694 号) (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hv/hv-tuuchi-170630-cadusafos.pdf>)
- 69 食品添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 18 年 4 月 18 日付、平成 18 年厚生労働省告示第 333 号)
- 70 カズサホスに係る食品健康影響評価について (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-cadusafos-180718.pdf>)
- 71 「カズサホス」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 153 回会合資料 1 - 3 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai64/dai64kai-siryoul-5.pdf>)
- 72 農薬抄録カズサホス (殺虫剤) (平成 18 年 3 月 20 日改訂) : エフエムシー・ケミカルズ株式会社 一部公表予定 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 73 カズサホスの作物残留試験成績 : 石原産業 (株)、未公表
- 74 第 6 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai6/index.html)

75 第8回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai8/index.html)