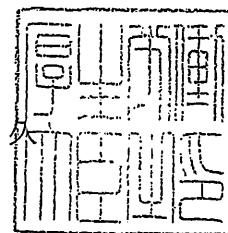




厚生労働省発食安第0712002号
平成 17年 7月 12日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾 辻 秀



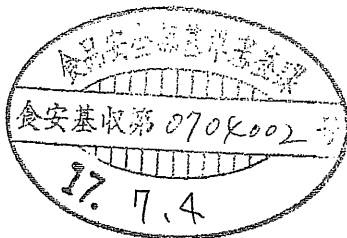
諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

農産物等に係る次に掲げる農薬の残留基準の設定について

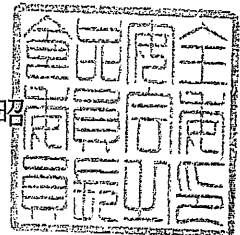
カズサホス



府食第 649 号
平成 17 年 6 月 30 日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 16 年 10 月 5 日付け厚生労働省発食安第 1005003 号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められたカズサホス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

カズサホスの一日摂取許容量を 0.00025 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

カズサホス

2005年6月29日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	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	
1. 用途	5
2. 有機成分の一般名	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. ラットにおける動物体内運命試験	6
(1) 分布・排泄(単回経口、単回静脈、反復経口投与[低用量])	6
(2) 分布・排泄(単回経口[高用量])	6
(3) 代謝物同定・定量(単回経口、単回静脈、反復経口投与)	7
2. 植物体内運命試験	8
(1) とうもろこし	8
(2) バナナ	8
(3) はつかだいこん	9
3. 土壌中運命試験	9
(1) 好氣的土壌運命試験①(米国土壌)	9
(2) 好氣的土壌運命試験②(米国土壌)	10
(3) 好氣的及び嫌氣的土壌運命における比較試験(米国土壌)	10
(4) 土壌吸着試験(日本土壌)	10
(5) 土壌球脱着試験(米国土壌)	11
(6) 圃場における消失及び移動性試験(米国土壌)	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 加水分解試験(強酸及び強塩基条件下)	11
(3) 水中光分解試験	11
(4) 水中光分解試験(光増感剤)	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 急性毒性試験	13

(1) 急性毒性	13
(2) 急性神経毒性(ラット)	14
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)	15
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	16
9. 亜急性毒性試験	16
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16
(2) 91日間亜急性毒性試験(イヌ)①	17
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	17
10. 慢性毒性試験及び発がん性試験	18
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	18
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	18
(3) 97週間発がん性試験(マウス)	18
11. 生殖発生毒性試験	19
(1) 2世代繁殖試験	19
(2) 発生毒性試験(ラット)	19
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	19
12. 遺伝毒性試験	20
13. 一般薬理試験	21
14. その他の毒性試験	23
(1) 91日間亜急性毒性試験(イヌ)②:製法比較	23
Ⅲ. 総合評価	24
・ 別紙1:代謝物/分解物略称	27
・ 別紙2:作物残留試験成績	28
・ 参照	30

<検討の経緯>

- 2000年12月21日 初回農薬登録
2004年5月13日 農薬登録申請（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）
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
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

<食品安全委員会委員>

- 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>

- 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
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

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、動物代謝(ラット)、植物代謝(とうもろこし、バナナ、はつかだいこん)、土壌中運命、加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、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0.01mg/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、ラットを用いた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設定根拠として、安全係数100で除した0.00025mg/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

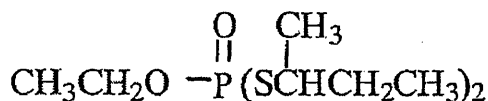
4. 分子式

$C_{10}H_{23}PS_2O_2$

5. 分子量

370.04

6. 構造式



7. 開発の経緯

カズサホスは、1982年にFMC社により発見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、2004年5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の登録申請がなされ、参照3~25、29~65の資料が提出されている。(参照5)

II. 試験結果概要

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) を用いて各種試験が実施された。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。(他の代謝試験も同様)

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])

^{14}C -カズサホスを低用量で単回経口投与 (1mg/kg 体重)、単回静脈投与 (0.8mg/kg 体重)、反復経口投与 [1mg/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 SD ラットを用いた分布・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 に示すとおり。(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])

^{14}C -カズサホスを高用量単回経口投与 (20mg/kg 体重) し、カズサホスの SD ラットを用いた分布・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 に示すとおり。(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)

¹⁴C-カズサホスを単回経口投与 (低用量: 1mg/kg 体重、高用量: 21mg/kg 体重)、単回静脈投与 (0.8mg/kg 体重)、反復経口投与 (1mg/kg 体重/日) し、カズサホスの SD ラットを用いた代謝物同定・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 に示すとおり。

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	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	J(0.8~1.8), C(1.0 未満)
	21mg/kg 体重	尿	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	J(1.8~2.5), C 及び D(1.0 未満)
単 回 静 脈	0.8mg/kg 体重	尿	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	J(0.8~1.1), C 及び D(1.0 未満)
反 復 経 口	1mg/kg 体重/日	尿	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	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

¹ 代謝物等の略称は別紙 1 を参照 (以下同じ)

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。(参照 8)

2. 植物代謝運命試験

(1) とうもろこし

¹⁴C-カズサホスをとうもろこしの播種時に 2.7kg ai/ha で土壌に散布し、検体として散布後 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、カズサホスのとうもろこし(品種: Agway595-S)における代謝試験が実施された。

各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物は表 4 に示すとおり。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る。

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) 経路が考えられる。(参照 9)

表 4 各試料中の総残留放射能及び代謝物

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)

(2) バナナ

¹⁴C-カズサホスをバナナ樹の株元の土壌表面に 96kg 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、カズサホスのバナナ(品種: Orinoko)における代謝試験が実施された。

表 5 に各試料中の総残留放射能(TRR)及び代謝物を示した。

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る。(参照 10)