

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	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。

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。