

※ 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. 評価対象農業の概要	
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。

1. 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

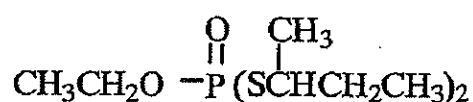
4. 分子式



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、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(だいち、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（ μ 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