

農薬評価書

シアゾファミド

(第5版)

2011年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験（ラット）.....	11
(1) 単回投与.....	11
(2) 反復投与.....	14
(3) 血液中及び胃内容物中における <i>in vitro</i> 代謝試験.....	14
(4) シアゾファミド及び代謝物 B の比較代謝試験.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) トマト（散布処理）.....	15
(2) トマト（土壌処理）.....	15
(3) トマト（幼植物における吸収移行性試験）.....	16
(4) ばれいしょ.....	16
(5) ぶどう.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	18
(3) 土壌吸着試験（国内土壌）.....	18
(4) 土壌吸着試験（海外土壌）.....	18
(5) カラムリーチング試験（熟成土壌）.....	18
(6) カラムリーチング試験（非熟成土壌）.....	19
(7) 土壌表面光分解試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)	20
(3) 水中光分解試験 (緩衝液)	20
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	21
(1) 作物残留試験	21
(2) 推定摂取量	21
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	25
(3) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	27
(2) 発生毒性試験 (ラット)	28
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
13. 遺伝毒性試験	28
III. 食品健康影響評価	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称	33
・別紙2: 検査値等略称	34
・別紙3: 作物残留試験成績 (国内)	35
・別紙4: 作物残留試験成績 (海外)	39
・別紙5: 推定摂取量	40
・参照	42

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2001年 4月 26日 初回農薬登録
- 2004年 6月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ほうれんそう及びこまつな）
- 2004年 7月 12日 厚生労働大臣から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0712002号）、関係書類の接受（参照1～53）
- 2004年 7月 15日 第54回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 7月 21日 第14回農薬専門調査会
- 2004年 9月 16日 第62回食品安全委員会（報告）
- 2004年 9月 16日 から10月13日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年 11月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 11月 4日 第68回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照54）
- 2005年 4月 27日 残留農薬基準告示（参照55）

－第2版関係－

- 2005年 6月 1日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ、非結球あぶらな科葉菜類、あずき、ブロッコリー、みょうが、しょうが、畑わさび及びねぎ）
- 2005年 6月 14日 厚生労働大臣から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0614001号）、関係書類の接受（参照56～59）
- 2005年 6月 16日 第99回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 9月 21日 第36回農薬専門調査会
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照60）
- 2006年 1月 18日 追加資料受理（参照61）
- 2006年 3月 1日 第42回農薬専門調査会
- 2006年 3月 16日 第135回食品安全委員会（報告）
- 2006年 3月 16日 から4月12日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 5月 10日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 5月 11日 第142回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照62）
- 2006年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照63）

－第3版関係－

- 2007年 5月 15日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、レタス、わけぎ、みつば、とうがらし類、葉しょうが、えだまめ及びおかひじき）
- 2007年 5月 22日 厚生労働大臣から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0522001号）、関係書類の接受（参照64～67）
- 2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 7月 27日 第23回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 9月 4日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 9月 6日 第205回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照68）
- 2008年 4月 30日 残留農薬基準告示（参照69）

－第4版関係－

- 2009年 9月 14日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ及びはくさい）
- 2009年 10月 20日 インポートトレランス設定の要請（にんじん及びパパイヤ）
- 2009年 10月 27日 厚生労働大臣から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1027第2号）、関係書類の接受（参照70～77）
- 2009年 10月 29日 第307回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 2月 12日 第60回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 3月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 3月 18日 第324回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照78）
- 2011年 3月 15日 残留農薬基準告示（参照79）

－第5版関係－

- 2010年 9月 21日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かぼちゃ）
- 2010年 11月 10日 厚生労働大臣から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1110第3号）、関係書類の接受（参照80～83）
- 2010年 11月 18日 第356回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 7月 21日 第391回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)

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

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2011年1月13日から

＜食品安全委員会農業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1日から

(2007年3月31日まで)

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

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

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

江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (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
代田眞理子****
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***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
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

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月18日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

小林裕子
三枝順三***

根岸友恵
根本信雄

* : 2009年1月19日まで
** : 2009年4月10日から
*** : 2009年4月28日から

要 約

シアノイミダゾール系殺菌剤である「シアゾファミド」(CAS No.188425-85-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。また、今回かぼちゃの作物残留試験が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(トマト、ばれいしょ及びぶどう)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シアゾファミド投与による影響は、主に腎臓(重量増加、尿変化等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の17.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.17 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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シアゾファミド

英名：cyazofamid (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロ-2-シアノ-*N,N*-ジメチル-5-*p*-トリルイミダゾール-1-スルホンアミド

英名：4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

CAS (No.188425-85-6)

和名：4-クロロ-2-シアノ-*N,N*-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-1*H*-イミダゾール-1-スルホンアミド

英名：4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-imidazole-1-sulfonamide

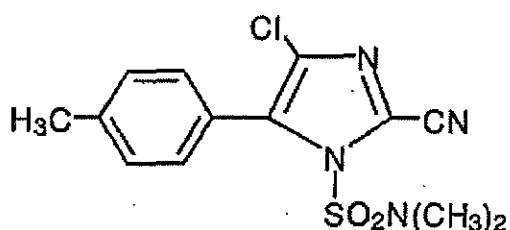
4. 分子式

$C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$

5. 分子量

324.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

シアゾファミドは 1987 年に石原産業株式会社により開発されたシアノイミダゾール系殺菌剤であり、2001 年 4 月に初めて我が国で登録された。作用機序はミ

トコンドリア内電子伝達系コンプレックスⅢの Qi サイト阻害であり、藻菌類に対して種特異的に作用すると考えられている。海外では、フランス、ドイツ、英国等でばれいしょ等を対象に登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かぼちゃ）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、シアゾファミドのベンゼン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[ben-¹⁴C]シアゾファミド」という。）及びイミダゾール環4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[imi-¹⁴C]シアゾファミド」という。）を用いて実施された。また、一部の試験については、代謝物Bのベンゼン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[ben-¹⁴C]B」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はシアゾファミドに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験（ラット）

(1) 単回投与

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に[ben-¹⁴C]シアゾファミド又は[imi-¹⁴C]シアゾファミドを0.5 mg/kg体重（以下[1.(1)及び(2)]において「低用量」という。）又は1,000 mg/kg体重（以下[1.(1)及び(2)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。全血中薬物動態学的パラメータに標識位置による大きな違いはみられなかった。（参照2）

表1 全血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[ben- ¹⁴ C]シアゾファミド				[imi- ¹⁴ C]シアゾファミド			
	0.5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/g)	0.34	0.24	48.1	75.6	0.35	0.28	54.2	66.6
T _{max} (hr)	0.50	0.50	0.25	0.25	0.50	0.50	0.25	0.25
T _{1/2} (hr)	4.4	4.6	7.6	9.7	4.8	5.8	10.4	11.6
AUC (hr・µg/g)	0.67	0.48	103	104	0.81	0.63	96.2	102

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]における投与後72時間の胆汁、尿及びケージ洗浄液並びに投与72時間後の血液中放射能から算出された吸収率は、低用量群で53.2~83.8%、高用量群で4.1~5.9%であった。（参照4）

② 分布

SDラット（一群雌雄各3~5匹）に[ben-¹⁴C]シアゾファミド又は[imi-¹⁴C]シアゾファミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。主要組織における残留放射能濃度は表2に示されている。（参照3）

表2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	168 時間後
[ben- ¹⁴ C] シアゾ ファミド	0.5	雄	腎臓(1.72)、肝臓(0.455)、血液(0.424)、副腎(0.166)、肺(0.145)、その他(0.2 未満)	肝臓(0.0014)、腎臓(0.0012)、その他(0.001 未満)
		雌	腎臓(1.23)、肝臓(0.776)、血液(0.334)、副腎(0.170)、卵巣(0.164)、脂肪(0.150)、肺(0.131)、甲状腺(0.109)、子宮(0.103)、その他(0.2 未満)	腎臓(0.0017)、肝臓(0.0017)、副腎(0.0011)、その他(0.001 未満)
	1,000	雄	腎臓(64.9)、血液(28.9)、肝臓(25.1)、甲状腺(22.4)、副腎(13.4)、脂肪(11.0)、その他(10.0 未満)	すべての組織で0.5 未満
		雌	腎臓(69.9)、脂肪(62.4)、副腎(58.3)、肝臓(41.2)、血液(34.2)、甲状腺(28.0)、卵巣(21.7)、肺(14.6)、子宮(12.7)、心臓(10.5)、その他(10.0 未満)	腎臓(0.5)、その他(0.5 未満)
[imi- ¹⁴ C] シアゾ ファミド	0.5	雄	腎臓(0.715)、肝臓(0.182)、血液(0.179)、その他(0.2 未満)	すべての組織で0.001 未満
		雌	腎臓(0.535)、肝臓(0.310)、血液(0.152)、その他(0.2 未満)	腎臓(0.0013)、その他(0.001 未満)
	1,000	雄	腎臓(35.7)、肝臓(23.8)、血液(22.1)、脂肪(10.3)、その他(10.0 未満)	すべての組織で0.5 未満
		雌	腎臓(57.1)、肝臓(31.3)、肺(30.7)、血液(29.4)、卵巣(18.4)、副腎(15.3)、子宮(10.7)、脂肪(10.0)、その他(10.0 未満)	すべての組織で0.5 未満

* : T_{max} (最高濃度到達時間) 付近は、低用量群で投与 0.5 時間後、高用量群で投与 0.25 時間後。

③ 代謝

SD ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に [ben-¹⁴C] シアゾファミド又は [imi-¹⁴C] シアゾファミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞中代謝物は表 3 に示されている。

低用量群では、尿中代謝物として G、H 及び I が検出されたが、生成量に性差が認められた。また、糞中からは親化合物が 13.5~20.8% TAR 検出された。

高用量群においても、尿中からは G、H 及び I、糞中からは親化合物が検出された。また、肝臓及び腎臓における主要代謝物は G であった。

シアゾファミドの主要代謝経路は、スルホンアミド基の加水分解 (B)、トリル基側鎖の酸化によるカルボン酸の生成 (G) 及び抱合体生成であると考えられた。(参照 2、3)

表3 投与後24時間の尿及び投与後48時間の糞中代謝物(%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿	糞
[ben- ¹⁴ C] シアゾ ファミド	0.5	雄	G(59.3)、H(0.4)、I(0.2)	シアゾファミド(20.8)、抽出 残渣(6.8)
		雌	G(25.9)、H(8.3)、I(5.8)	シアゾファミド(17.7)、抽出 残渣(17.7)
	1,000	雄	G(1.78)、H(0.01)	シアゾファミド(85.1)、抽出 残渣(4.7)
		雌	G(1.14)、H(0.14)、I(0.08)	シアゾファミド(92.9)、抽出 残渣(1.6)
[imi- ¹⁴ C] シアゾ ファミド	0.5	雄	G(47.8)、H(0.6)、I(0.2)	シアゾファミド(18.4)、抽出 残渣(8.8)
		雌	G(23.1)、H(7.7)、I(5.4)	シアゾファミド(13.5)、抽出 残渣(19.7)
	1,000	雄	G(1.93)、H(0.02)、I(0.01)	シアゾファミド(89.2)、抽出 残渣(5.1)
		雌	G(1.21)、H(0.09)、I(0.04)	シアゾファミド(78.4)、抽出 残渣(6.5)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[ben-¹⁴C]シアゾファミド又は[imi-¹⁴C]シアゾファミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 24 時間の尿及び糞中に 90%TAR 以上が排泄され、投与 168 時間後の組織中残存率は 0.5%TAR 未満であった。主要排泄経路は、低用量群では尿中、高用量群では糞中であった。（参照 3）

表4 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]シアゾファミド				[imi- ¹⁴ C]シアゾファミド			
	0.5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	64.8	50.8	2.6	2.6	68.2	49.0	3.6	2.1
糞	30.4	44.8	94.2	95.7	29.7	46.7	96.9	97.5

注) 尿はケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌雄各 3 匹）に[ben-¹⁴C]シアゾファミド又は[imi-¹⁴C]シアゾファミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

主要代謝物として G が胆汁で 2.8~6.4%TAR、尿で 25.4~67.7%TAR、抱合体 (B、G 及び D の抱合体が含まれる) が胆汁で 7.4~25.2%TAR、尿中で 1.1~2.9%TAR 検出された。糞中からは、親化合物が 2.7~34.7%TAR 検出された。
(参照 4)

表 5 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]シアゾファミド				[imi- ¹⁴ C]シアゾファミド			
	0.5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	22.1	38.8	0.8	1.4	12.2	28.9	1.1	1.3
尿	61.6	40.5	5.2	3.6	41.0	43.6	4.1	2.7
糞	9.8	18.6	95.0	96.0	42.3	22.4	94.7	94.7

(2) 反復投与

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に非標識体のシアゾファミドを低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した後、[ben-¹⁴C]シアゾファミドを低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

シアゾファミドは、単回投与よりも反復投与の方が尿中により多くの放射能として排泄され、投与後 168 時間の排泄率は尿中で 62.8~72.8%TAR、糞中で 20.8~31.6%TAR であった。(参照 5)

(3) 血液中及び胃内容物中における *in vitro* 代謝試験

SD ラット (雄 6 匹) より採取された血液及び胃内容物を用いて、血液中及び胃内容物中における *in vitro* 代謝試験が実施された。血液を用いた試験では、血液中に [ben-¹⁴C]シアゾファミドを 0.4 µg/mL 又は [ben-¹⁴C]B を 0.27 µg/mL (シアゾファミド換算値で 0.4 µg/mL 相当) となるように添加した。胃内容物を用いた試験では、胃内容物中に [ben-¹⁴C]シアゾファミドを 13.8 µg/g 又は [ben-¹⁴C]B を 9.11 µg/g (シアゾファミド換算値で 13.8 µg/g 相当) となるように添加した。

シアゾファミドは血液中ですぐやかに代謝され、処理後 60 分で添加量の約 30% が代謝された。主要代謝物は B であり、B は処理 60 分後において代謝は認められなかった。胃内容物中では、シアゾファミド及び B とともに処理 60 分後における代謝は認められず、胃内容物中で安定であると考えられた。動物におけるシアゾファミドから主要代謝物である G への代謝は、B を経由していると考えられた。(参照 6)

(4) シアゾファミド及び代謝物 B の比較代謝試験

SD ラット (一群各雄 5 匹) に [ben-¹⁴C]シアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重又は [ben-¹⁴C]B を 0.33 mg/kg 体重 (親化合物換算で 0.5 mg/kg 体重相当) で経口投与し、シアゾファミド及び代謝物 B のラットにおける比較代謝試験が実施された。

投与 30 分後の肝臓、血漿及び胃内容物における代謝物の割合（各試料中の総残留放射能に対する割合、%TRR）は表 6 に示されている。

シアゾファミドよりも B 投与群の方が全血中及び肝臓中濃度が高く、B の方が速やかに吸収されることが示唆された。

シアゾファミドは代謝の初期の段階で速やかに B に代謝され、B は G に代謝されると考えられた。（参照 7）

表 6 投与 30 分後の肝臓、血漿及び胃内容物における代謝物 (%TRR)

試料	[ben- ¹⁴ C]シアゾファミド投与群	[ben- ¹⁴ C]B 投与群
肝臓	シアゾファミド(6.1)、B(24.2)、G(41.9)	B(76.5)、G(18.2)、D(3.8)
血漿	B(61.7)、G(34.4)、D(4.0)	B(67.9)、G(26.6)、D(5.6)
胃内容物	シアゾファミド(97.2)、B(2.8)	B(100)

2. 植物体内運命試験

(1) トマト（散布処理）

ポット栽培のトマト（品種：Bush Beefsteak）に[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを用いた散布液を週 1 回、1 回あたり 100 g ai/ha で 4 週間連続散布し、最終散布 1 日後に収穫された果実及び茎葉を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能は 0.08～0.29 mg/kg であり、表面洗浄後の果実で 17.4～45.8%TRR であった。表面洗浄した果実をジュースとパルプに分けたところ、表面洗浄後果実中の放射能の約 71～87%がパルプ中に、残りの約 13～29%がジュース中に存在した。洗浄液、パルプ及びジュースの合計中に親化合物は 76.4～79.9%TRR 含まれ、主要代謝物は B 及び K であった。茎葉中では親化合物が 77.6～79.1%TRR、B が 1.1～5.4%TRR を占めた。

シアゾファミドは SO₂N(CH₃)₂ 基の転位 (K)、脱離 (B) のほか、多様な代謝や抱合を受けるものと考えられた。（参照 8）

(2) トマト（土壌処理）

ポット栽培のトマト（品種：ポンテローザ）に[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを用いた散布液を 1 回あたり 100 g ai/ha、1 週間間隔で計 4 回表面に処理し、最終散布 1 日後（処理開始 22 日後）に収穫された果実、茎葉及び根部並びに表層より 4 cm 毎に分けて採取された土壌を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実からは 0.2%TAR (0.004～0.005 mg/kg)、茎葉からは 0.2～0.3%TAR (0.010～0.014 mg/kg) が検出された。土壌では、処理層 (0～4 cm) から 66.0～74.9%TAR が検出され、それ以下の層では 3%TAR 未満であった。

シアゾファミドは、土壌表層に処理した場合、トマトへほとんど吸収されず、

処理した大部分が土壌表層にとどまっていると考えられた。(参照 9)

(3) トマト (幼植物における吸収移行性試験)

[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを用いた散布液 (125~127 µg/mL) 40 µL を 6~7 葉期の水耕栽培トマト (品種: ポンテローザ) の第 4 葉表面に塗布し、処理 3、7 及び 14 日後に採取された試料を用いたトマト幼植物における吸収移行性試験が行われた。

処理 7 及び 14 日後におけるトマト幼植物体の処理葉では、表面洗浄液から 87.1~115% TAR が検出され、洗浄後には 0.3~0.5% TAR が検出された。処理葉以外の茎葉からは、放射能はほとんど検出されなかった。シアゾファミドは葉表面からはほとんど吸収されず、また、吸収されたとしても、他の部位への移行はほとんどせずに葉表面にそのまま残っていると考えられた。(参照 10)

(4) ばれいしょ

圃場栽培又は温室栽培のばれいしょ (品種、圃場: Kennebec、温室: Superior) に、[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを用いた散布液を、1 回あたり 100 g ai/ha (以下[2. (4)]において「低濃度」という。) 又は 400 g ai/ha (代謝物同定用、以下[2. (4)]において「高濃度」という。)、1 週間間隔で低濃度処理群 (圃場のみ) には 2~3 回、高濃度処理群の圃場栽培では 3 回、温室栽培では 5 回散布し、最終散布 1 週間後に収穫された塊茎及び茎葉を用いた植物体内運命試験が行われた。

塊茎中の総残留放射能は、低濃度処理群で 0.8~1.9 µg/kg、高濃度処理群で 16.5~21.7 µg/kg であった。親化合物は、低濃度及び高濃度処理群とも 2 µg/kg 以下であり、可溶性生体成分に取り込まれた極性代謝物画分は 19.7~55.6% TRR を占めた。結合性残渣は 16.5~60.9% TRR を占めたが、主に塊茎中のデンプンに存在しており、シアゾファミドは植物体内で生体成分に取り込まれる程度にまで分解されると考えられた。

茎葉の総残留放射能は、高濃度処理・温室栽培群で 64.3~66.5 mg/kg であり、親化合物が 95.0~95.2% TRR を占め、主要代謝物は B (1.8~2.3% TRR) であった。(参照 11)

(5) ぶどう

圃場栽培のぶどう (品種: Pinot Noir) に [ben-¹⁴C]シアゾファミド及び [imi-¹⁴C]シアゾファミドを用いた散布液を 1 回あたり 100 g ai/ha、21~25 日間隔で計 5 回散布し、最終散布 44 日後に収穫してジュース、フリーランワイン¹及びワイン

¹ 参照 13 では、フリーランワインは「発酵の終了時に、圧搾することなく、ろ過のみで得られたワイン」と定義されている。

に加工した試料を用いた植物体内運命試験が行われた。

果実中の総残留放射能は 0.44~0.50 mg/kg であった。この果実を磨碎して果実と残渣に分別したところ、ジュースで 0.073~0.077 mg/kg (15.4~16.4%TRR)、パルプで 0.36~0.41 mg/kg (81.6~81.7%TRR)、ブレンダーの洗浄液で 0.009~0.015 mg/kg (2.0~2.9%TRR) 検出された。パルプ、ジュース及びブレンダー洗浄液の中に含まれる親化合物は、合計で 56.8~57.9%TRR であり、主要代謝物は極性物質(糖及びクエン酸を含む。以下同じ。)が約 10%TRR、B が 4.5~6.6%TRR 認められた。少量代謝物として B の抱合体、C、F、G、K 及び M が検出された。極性代謝物を含む糖を再結晶化したところ放射活性があったため、シアゾファミドは十分小さな化合物に分解され、生体成分に再吸収されたと考えられた。

フリーランワイン及びワイン中の総残留放射能はそれぞれ 0.19~0.21 mg/kg、0.26~0.32 mg/kg であった。フリーランワイン中には親化合物、極性物質、F、B 及び B の抱合体がそれぞれ 5.4~7.2、17.9~23.6、4.9~7.5、28.4 及び 2.3~3.3%TRR、ワイン中にはそれぞれ 10.2~10.9、14.3~18.9、2.5~5.6、30.4~31.1 及び 1.5~3.7%TRR 含まれていた。また、ワインを蒸留して得られたエタノール中の残留放射能は 1.1~1.3%TRR であった。茎葉中の総残留放射能は 0.43~0.68 mg/kg であり、親化合物、極性物質及び B がそれぞれ 34.2~41.1、5.5~8.9 及び 2.6~3.1%TRR 含まれていた。(参照 12)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

壤質砂土(米国オハイオ州)に[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドをそれぞれ 100 g ai/ha の用量で添加後、20±2℃の暗所で 59 日間インキュベーションし、好氣的土壌運命試験が実施された。

59 日間の ¹⁴CO₂ の発生量は 11.9~14.1%TAR であった。

土壌結合性放射能は処理 15~20 日後に最高となり、その後減少した後再び増加し、処理 59 日後には 47.6~50.4%TAR となった。主要分解物は B、C 及び J であり、B は処理 5 日後に最大(14.9~16.3%TAR)に達した。C は、[ben-¹⁴C]シアゾファミド処理区では処理 26 日後に 11.0%TAR、[imi-¹⁴C]シアゾファミド処理区では処理 15 日後に 13.2%TAR に達し、J は処理 44 日後に 9.2~9.8%TAR に達したが、その後減衰し、処理 59 日後にはそれぞれ 3.9~4.7、5.9~8.8 及び 7.3~8.4%TAR となった。シアゾファミドの推定半減期及び 90%分解期間はそれぞれ 5 日以下及び 33~44 日であった。

シアゾファミドは好気性土壌中で分解を受け、B、J 等を経て結合性残渣に取り込まれ、最終的に CO₂ まで分解されると考えられた。(参照 13)

(2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土（米国オハイオ州）に[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドをそれぞれ 100 g ai/ha の用量で添加後、嫌氣的条件下、20±2°Cの暗所で 360 日間インキュベーションし、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

360 日間の ¹⁴CO₂ の発生量は 2.9～3.4% TAR であった。

土壤結合性放射能は処理 360 日後までに 80.1～82.6%TAR となった。主要分解物は B、C 及び J であり、B は処理 7 日後に 20.7～27.2%TAR に、C は処理 7 日後に 10.3～14.1%TAR に、J は処理 56 日後 18.9～21.3%TAR に達し、その後減衰して、処理 360 日後にはそれぞれ 0.5～1.0、1.6～2.1 及び 10.8～12.1%TAR となった。シアゾファミドの推定半減期及び 90%分解期間はそれぞれ 4.75～6.80 及び 28.0～37.6 日であった。

シアゾファミドは嫌氣性土壤中分解を受け、B、J 等を経て結合性残渣に取り込まれ、CO₂まで分解されると考えられた。（参照 14）

(3) 土壤吸着試験（国内土壤）

4 種類の国内土壤 [砂壤土（滋賀）、軽埴土（茨城）、埴壤土（愛知）及び砂質埴壤土（三重）] を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.92～15.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 375～615 であった。（参照 15）

(4) 土壤吸着試験（海外土壤）

4 種類の海外土壤 [壤質砂土（米国）、pH 7.6 の砂壤土（英国）、pH 6.9 の砂壤土（英国）及び砂土（ドイツ）] を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.14～87.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 657～2,900 であった。（参照 16）

(5) カラムリーチング試験（熟成土壤）

壤質砂土（英国）に[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを 100 g ai/ha の用量で添加した後 90 時間インキュベートし、土壤層を 30 cm とした同じ土壤の上端に添加後、48 時間、200 mm の降雨に相当する量（181 mL/日×2 回）の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を流し、熟成土壤におけるカラムリーチング試験が実施された。

溶出液から 0.8%TAR 検出された。土壤層の 0～5 cm から 86.6～90.3%TAR 検出され、他はどの画分についても 4.0%TAR 未満であった。0～5 cm の土壤中の主な成分は親化合物、B 及び C であり、それぞれ 39.8～43.2、22.3～28.4 及び 10.8～12.0%TAR 検出された。（参照 17）

(6) カラムリーチング試験（非熟成土壌）

4種類の土壌〔壤質砂土（米国）、砂質壤土、壤質砂土及び砂土（ドイツ）〕に[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを100 g ai/haの用量で添加し、土壌層を30 cmとした同じ土壌の上端に添加後、48時間、200 mmの降雨に相当する量（181 mL/日×2回）の0.01 M塩化カルシウム水溶液を流し、非熟成土壌におけるカラムリーチング試験が実施された。

回収放射能は84.7～95.0% TARであり、そのうち0.1～0.4% TARは溶出液から検出された。土壌層の0～5 cmから81.9～93.5% TARの放射能が検出され、他はどの画分についても6.0% TAR以下であった。土壌層の0～5 cm中の主な成分は親化合物、B及びCであり、当該土壌抽出物全体の放射能に対する割合として、それぞれ45.9～72.3、11.0～41.3及び不検出～8.5%であった。（参照18）

(7) 土壌表面光分解試験

壤質砂土（英国、乾燥重量約10 g）に、[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドの処理液50 µL（約1 µgのシアゾファミドを含む）を加え、約3 mmの厚さに広げた後、20±3°Cでキセノン光（波長：250～750 nm）照射及び非照射処置をそれぞれ12時間交互に30日間繰り返し、土壌表面光分解試験が実施された。

シアゾファミドの分解は光照射区及び暗所対照区ともに速やかであり、主要分解物はB及びGであった。Bの生成は暗所対照区及び光照射区ともに急速であったが、Gへの変換は暗所対照区の方が速かった。

シアゾファミドの推定半減期は、光照射区で93～104時間、暗所対照区で95～113時間、90%分解期間は光照射区で310～345時間、暗所対照区で315～376時間であった。本試験では、光照射の作用が水中光分解試験〔4. (2)及び(3)〕ほど顕著には観察されなかった。（参照19）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを、pH 4（酢酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液にそれぞれ70 µg/Lとなるように添加後、25±1°Cで30日間インキュベーションする加水分解試験が実施された。

25°Cにおいて、pH 4、5及び7の各緩衝液での主要分解物はBのみであった。pH 9では、Bの他にCが生成した。処理30日後の各緩衝液中における親化合物、B及びC（pH 9のみ）は14～21、74～83及び9～10% TARであった。シアゾファミドの推定半減期は10.6～13.3日であった。（参照20）

(2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）

[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを非滅菌蒸留水及び非滅菌自然水（滋賀、琵琶湖水及び日野川水）にそれぞれ約 70 µg/L となるように添加し、21±3°Cで 12 時間キセノン光を照射（光強度：646 W/m²、波長：290～800 nm）後、12 時間非照射のまま静置し、蒸留水及び自然水における水中光分解試験が実施された。

暗所対照区におけるシアゾファミドの分解は緩やかであり、処理 1 日後には 90%程度存在した。光照射によってシアゾファミドは急速に分解し、処理 1 時間後のシアゾファミドは全供試水中で不検出であった。推定半減期は 3.7～5.0 分であり、これは北緯 35 度（東京）春期の太陽光換算で 24～33 分であった。主要分解物は B、K、L 及び M であり、K は処理 10～30 分後に約 40% TAR を占めた後、処理 24 時間後には 2～3% TAR に減少した。B は処理 20～60 分後に 40～45% TAR を占め、処理 24 時間後には 9～25% TAR に減少した。L 及び M は徐々に増加し、処理 24 時間後にそれぞれ 3.9～14.9 及び 11.5～18.3% TAR であった。処理 24 時間後には、さらに分解が進んだ極性分解物群が、[ben-¹⁴C]シアゾファミド処理区で 55～61% TAR、[imi-¹⁴C]シアゾファミド処理区で 28～42% TAR 認められた。なお、[imi-¹⁴C]シアゾファミド処理区では放射能の損失が認められたが、これは ¹⁴CO₂ の発生によるものと考えられた。（参照 21）

(3) 水中光分解試験（緩衝液）

[ben-¹⁴C]シアゾファミド及び[imi-¹⁴C]シアゾファミドを殺菌した pH 5 の酢酸緩衝液に約 70 µg/L になるように添加後、25±2°Cで[ben-¹⁴C]シアゾファミドは 36 日間、[imi-¹⁴C]シアゾファミドは 30 日間キセノン光を照射（光強度：12.0 W/m²、波長：290～398 nm）し、緩衝液における水中光分解試験が実施された。

暗所対照区では、シアゾファミドは緩やかに分解し、処理 26 日後に 21%まで減少した。光照射によりシアゾファミドは急速に分解した。推定半減期は 28～34 分であり、これは北緯 35 度（東京）春期の太陽光換算で 43～52 分であった。主要分解物は B、K 及び M であり、推定半減期はそれぞれ 20.7～25.6、2.1～2.3 及び 41.6～46.1 日であった。（参照 22）

5. 土壌残留試験

火山灰淡色黒ボク土・軽埴土（茨城）、沖積細粒灰色低地灰褐系壤土（長野）を用いて、シアゾファミド及び 3 種類の分解物（B、C 及び J）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 23）

表7 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)	
			シアゾファミド	シアゾファミド +分解物
容器内 試験	純品 0.2 mg/kg 乾土	火山灰淡色黒ボク土・軽埴土	5	8
		沖積細粒灰色低地灰褐系壤土	8	26
圃場 試験	水和剤 752 g ai/ha	火山灰淡色黒ボク土・軽埴土	6	14
		沖積細粒灰色低地灰褐系壤土	3	7

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

果実、野菜等を用いて、シアゾファミド及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

今回、適用拡大申請されている作物（かぼちゃ）を含む国内での適用作物については別紙 3、海外での試験結果については別紙 4 に示されている。

国内で栽培されている農産物におけるシアゾファミドの最高値は、最終散布 3 日後に収穫したほうれんそうの 16.3 mg/kg であった。B の最高値は、最終散布 3 日後に収穫したほうれんそうの 0.46 mg/kg であった。B は、ほうれんそう及びこまつなでシアゾファミドの 2~3% 程度検出された以外は定量限界未満又は 0.1 mg/kg 未満であった。

海外で栽培されている農産物におけるシアゾファミドの最高値は、最終散布 9 及び 12 日後に収穫したパパイアの 0.10 mg/kg であった。B は、すべての試験で定量限界未満であった。（参照 24、57、58、61、65、66、71、72、83）

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、シアゾファミドを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 8 に示されている。詳細は別紙 5 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、予想される使用方法からシアゾファミドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたかぼちゃを含むすべ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の仮定の下に行った。

表8 食品中より摂取されるシアゾファミドの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
推定摂取量 (µg/人/日)	387.5	231.7	313.9	394.6

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表9に示されている。(参照25)

表9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、320、800、 2,000、5,000 (腹腔内)	800	2,000	自発運動能低下及び 体重減少
	ヘキソ バルビタール 睡眠	ICR マウス	雄 8	0、51.2、128、 320、800、 2,000、5,000 (腹腔内)	51.2	128	睡眠時間延長
呼吸・ 循環器	血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5	0、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律 神経系	体温、 瞳孔径	SD ラット	雄 5	0、800、 2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化 器	炭末輸送	ICR マウス	雄 8	0、51.2、128、 320、800、 2,000、5,000 (腹腔内)	128	320	炭末輸送抑制
骨格 筋	握力	SD ラット	雄 5	0、800、 2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
腎 機能	尿量、 尿中電解質、 pH、浸透圧、 潜血、蛋白、 ケトン体、 グルコース	SD ラット	雄 5	0、2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

—：最小作用量は設定できない。

・検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁したものが用いられた。