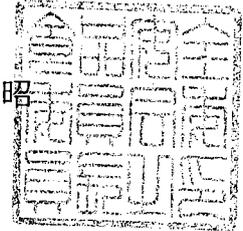


府食第 372 号
平成 18 年 5 月 11 日

厚生労働大臣
川崎 二郎 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 17 年 6 月 14 日付け厚生労働省発食安第 0614001 号をもって貴省から当委員会に対して求められたシアゾファミド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

シアゾファミドの一日摂取許容量を 0.17 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

シアゾファミド

(第2版)

2006年5月

食品安全委員会

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	- 5 -
1. 用途	- 5 -
2. 有効成分の一般名	- 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. 動物体内運命試験	- 6 -
(1) ラットにおける動物体内運命試験（単回投与）	- 6 -
(2) ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）	- 7 -
(3) ラットにおける胆汁排泄試験	- 7 -
(4) 血液中及び胃内容物中における <i>in vitro</i> 代謝試験	- 8 -
(5) シアゾファミド及び CCIM のラットにおける比較代謝試験	- 8 -
2. 植物体内運命試験	- 8 -
(1) トマトにおける植物体内運命試験（散布処理）	- 8 -
(2) トマトにおける植物体内運命試験（土壌処理）	- 9 -
(3) トマト幼植物における吸収移行性試験	- 9 -
(4) ばれいしょにおける植物体内運命試験	- 9 -
(5) ブドウにおける植物体内運命試験	- 10 -
3. 土壌中運命試験	- 10 -
(1) 好氣的土壌運命試験	- 10 -
(2) 嫌氣的湛水土壌運命試験	- 11 -
(3) 土壌吸着試験（その1）	- 11 -
(4) 土壌吸着試験（その2）	- 11 -
(5) 土壌表面光分解試験	- 11 -
4. 水中運命試験	- 12 -
(1) 加水分解試験	- 12 -
(2) 水中光分解試験（蒸留水、自然水）	- 12 -
(3) 水中光分解試験（緩衝液）	- 12 -
5. 土壌中移行試験	- 13 -
(1) 熟成土壌カラムリーチング試験	- 13 -

(2) 非熟成土壌カラムリーチング試験	- 13 -
6. 土壌残留試験	- 13 -
7. 作物残留試験	- 14 -
8. 一般薬理試験	- 14 -
9. 急性毒性試験	- 15 -
(1) 急性毒性試験（経口/経皮/吸入：ラット・マウス）	- 15 -
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	- 15 -
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	- 15 -
11. 亜急性毒性試験	- 16 -
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	- 16 -
(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	- 16 -
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 16 -
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	- 16 -
(2) 24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	- 16 -
(3) 18ヶ月間発がん性試験（マウス）	- 17 -
13. 生殖発生毒性試験	- 17 -
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	- 17 -
(2) 発生毒性試験（ラット）	- 18 -
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	- 18 -
14. 遺伝毒性試験	- 19 -
III. 総合評価	- 20 -
・別紙1：代謝物/分解物略称	- 23 -
・別紙2：各種略称	- 24 -
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	- 25 -
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	- 28 -
・別紙5：食品中より摂取されるシアゾファミドの推定摂取量	- 29 -
・参照	- 31 -

<審議の経緯>

第1版関係

- 2001年4月26日 初回農薬登録
- 2003年5月22日 農薬適用拡大申請
- 2004年7月12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、接受(参照1~54)
- 2004年7月15日 第54回食品安全委員会(要請事項説明)(参照55)
- 2004年7月21日 第14回農薬専門調査会(参照56)
- 2004年9月16日 第62回食品安全委員会(報告)
- 2004年9月16日より2004年10月13日 国民からの意見聴取
- 2004年11月2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
- 2004年11月4日 食品健康影響評価の結果の通知について(参照57)
- 2005年4月27日 残留農薬基準告示(参照58)

第2版関係

- 2005年6月1日 農薬登録申請の通報(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、ねぎ)
- 2005年6月14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、接受(参照1,59~61)
- 2005年6月16日 第99回食品安全委員会(要請事項説明)(参照62)
- 2005年9月21日 第36回農薬専門調査会(参照63)
- 2005年11月29日 残留農薬基準告示(参照64)
- 2006年1月18日 追加資料提出(参照65)
- 2006年3月1日 第42回農薬専門調査会(参照66)
- 2006年3月16日 第135回食品安全委員会(報告)
- 2006年3月16日より2006年4月12日 国民からの意見聴取
- 2006年5月10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名簿>

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名簿*>

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

*:2006年3月1日現在

*:2005年10月~

要 約

シアノイミダゾール系化合物の殺菌剤である「シアゾファミド」(IUPAC: 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) 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。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(トマト、ばれいしょ、ブドウ)、土壌代謝、水中加水分解、光分解、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス)、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った。

試験結果から、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最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 17.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日をシアゾファミドの一日摂取許容量(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

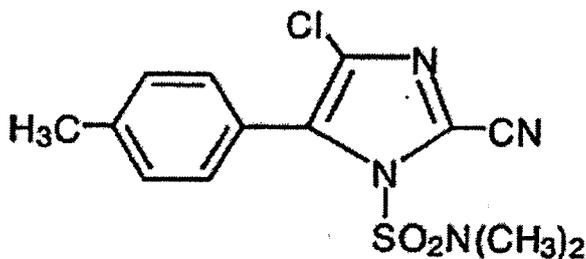
4. 分子式

$C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$

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発見されたシアノイミダゾール系化合物の殺菌剤であり、2001 年 4 月に初めて我が国で登録された。15 農薬年度には製剤ベースで約 40 トンが生産されている。(参照 70)

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 サイトを阻害することであり、藻菌類に対して種特異的に作用すると言われている。すでに、フランス、ドイツ、英国等ではばれいしょ等を対象に登録されている。

シアゾファミドは 2005 年 6 月 1 日までに石原産業株式会社 (以下「申請者」とする。) より農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされ、参照 1~53、59、60、65 の資料が提出されている。(参照 1)

II. 試験結果概要

1. 動物体内運命試験

シアゾファミドのベンゼン環を ^{14}C で均一に標識したもの (Bz- ^{14}C -シアゾファミド) 及びイミダゾール環 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (Im- ^{14}C -シアゾファミド) を用いて各種試験が行われた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合シアゾファミドに換算した。代謝物/分解物及び各種略称は別紙 1 及び 2 に示した。

(1) ラットにおける動物体内運命試験 (単回投与)

Bz- ^{14}C -シアゾファミド及び Im- ^{14}C -シアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重 (低用量) または 1000 mg/kg 体重 (高用量) の用量でそれぞれ単回経口投与し、シアゾファミドの SD ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。

Bz- ^{14}C -シアゾファミド及び Im- ^{14}C -シアゾファミド投与での血液中放射能濃度は低用量投与群で投与 0.5 時間後、高用量投与群で投与 0.25 時間後に最大となり、Cmax はそれぞれ 0.24~0.35 $\mu\text{g/g}$ 、48.1~75.6 $\mu\text{g/g}$ であった。半減期は低用量投与群で 4.4~5.8 時間、高用量投与群で 7.6~11.6 時間であり、標識部位間に大きな違いは見られなかった。

単回投与における組織分布は、表 1 に示すとおりであった。

表 1 主要組織の残留放射能濃度

投与条件	性別	検体	T _{max} 時	168 時間後
低用量	雄	Bz- ^{14}C	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)
		Im- ^{14}C	腎臓 (0.715), 肝臓 (0.182), 血液 (0.179), その他 (0.2 未満)	全ての組織で 0.001 未満
	雌	Bz- ^{14}C	腎臓 (1.23), 肝臓 (0.776), 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)
		Im- ^{14}C	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)
高用量	雄	Bz- ^{14}C	腎臓 (64.9), 血液 (28.9), 肝臓 (25.1), 甲状腺 (22.4), 副腎 (13.4), 脂肪 (10.0), その他 (10.0 未満)	全ての組織で 0.5 未満
		Im- ^{14}C	腎臓 (35.7), 肝臓 (23.8), 血液 (22.1), 脂肪 (10.3), その他 (10.0 未満)	全ての組織で 0.5 未満
	雌	Bz- ^{14}C	腎臓 (69.9), 脂肪 (62.4), 副腎 (58.3), 肝臓 (41.2), 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)

		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 未満)	全ての組織で 0.5 未満
--	--	---	---------------

注) 残留放射能濃度はシアゾファミド換算濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与 24 時間後では尿及び糞中に投与量(TAR)の 90%以上が排泄され、投与 168 時間後では 0.5% TAR 未満が組織中に残存した。低用量投与群の主な排泄経路は尿であり、投与 168 時間後に 49.0~68.2% TAR が排泄された。高用量投与群の主な排泄経路は糞であり、投与 168 時間後に 94.2~97.5% TAR が排泄された。

低用量投与群では尿中の主要代謝物として CCBA が 47.8~59.3%TAR (雄) 及び 23.1~25.9%TAR (雌)、 $\text{CH}_3\text{SO-CCIM}$ が 0.4~0.6%TAR (雄) 及び 7.7~8.3%TAR (雌)、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-CCIM}$ が 0.2%TAR (雄) 及び 5.4~5.8%TAR (雌) 検出され、尿中代謝物の生成量に性差が認められた。また糞中にはシアゾファミドが 18.4~20.5%TAR (雄) 及び 13.5~17.7%TAR (雌) 検出された。高用量投与群では尿中の主要代謝物として CCBA が投与量の 1.14~1.93% TAR、 $\text{CH}_3\text{SO-CCIM}$ が 0.01~0.14% TAR、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-CCIM}$ が 0.01~0.08% TAR、糞中にはシアゾファミドが 78.4~92.9% TAR 検出された。また、肝、腎における主要代謝物は CCBA 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 (CCIM)、トリル基メチルの酸化 (CCBA)、そして抱合体生成であると考えられた。(参照 2~4)

(2) ラットにおける動物体内運命試験 (反復投与)

非標識体のシアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与後、 $\text{Bz-}^{14}\text{C-}$ シアゾファミドを同用量で単回経口投与し、シアゾファミドの SD ラットを用いた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た。投与後 168 時間では、尿中に 62.8~72.8% TAR、糞中に 20.8~31.6% TAR 排泄された。(参照 5)

(3) ラットにおける胆汁排泄試験

$\text{Bz-}^{14}\text{C-}$ シアゾファミド及び $\text{Im-}^{14}\text{C-}$ シアゾファミドを 0.5 mg/kg 体重 (低用量) または 1000 mg/kg 体重 (高用量) の用量でそれぞれ単回経口投与し、シアゾファミドの SD ラット (カニニューレ処理したもの) を用いた胆汁排泄試験が実施された。

胆汁中へは投与後 72 時間までに低用量投与群で 12.2~22.1%TAR (雄) 及び 28.9~38.8%TAR (雌)、高用量投与群で 0.764~1.06%TAR (雄) 及び 1.31~1.35%TAR (雌)、尿中へは低用量投与群で 41.0~61.6%TAR (雄) 及び 40.5~43.6%TAR (雌)、高用量投与群で 4.04~5.16%TAR (雄) 及び 2.73~3.56%TAR (雌)、糞中へは低用量投与群で 9.82~42.3 (雄) 及び 18.6~22.4%TAR (雌)、高用量投与群で 94.7~95.0%TAR (雄) 及び 94.7~96.0%TAR (雌) が排泄された。主要代謝物は CCBA が胆汁で 2.8~6.4% TAR、尿で 25.4~67.7%TAR、抱合体 (CCIM、CCBA 及び CHCN 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、糞中ではシアゾファミドが 2.7~34.7% TAR 検出された。(参照 6)

(4) 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 匹より採取し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* 代謝試験が行われた。血液試験では、血液中に Bz-¹⁴C-シアゾファミドを 0.4 μg/mL、又は Bz-¹⁴C-CCIM (0.27 μg/mL) をシアゾファミド換算値で 0.4 μg/mL の濃度となるように添加した。また、胃内容物試験では、胃内容物中に Bz-¹⁴C-シアゾファミドを 13.8 μg/g、又は Bz-¹⁴C-CCIM (9.11 μg/g) をシアゾファミド換算値で 13.8 μg/g 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 CCIM であり、CCIM 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 CCIM 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。シアゾファミドから動物における主な代謝物である CCBA への代謝は、CCIM を経由していると考えられた。(参照 7)

(5) シアゾファミド及び CCIM のラットにおける比較代謝試験

SD ラット雄 5 匹を用いて Bz-¹⁴C-シアゾファミド又は Bz-¹⁴C-CCIM を 0.5 mg/kg 体重になるように経口投与し、シアゾファミド及び CCIM のラットにおける比較代謝試験が行われた。

シアゾファミドよりも CCIM 投与群のほうが全血中及び肝中濃度が高く、CCIM のほうが速やかに吸収されることが示唆された。シアゾファミド投与群では、肝においてシアゾファミド、CCIM、CCBA がそれぞれ 6.1% TAR、24.2% TAR、41.9% TAR 検出された。血漿中ではシアゾファミドは検出されず、CCIM、CCBA、CHCN が 61.7% TAR、34.4% TAR、4.0% TAR 検出された。胃内容物では、97.2% TAR がシアゾファミドであり、CCIM が 2.8% TAR 検出された。CCIM 投与群では、胃内容物では全てが CCIM であり、肝では CCIM、CCBA、CHCN が 76.5% TAR、18.2% TAR、3.8% TAR 検出された。血漿中では CCIM、CCBA、CHCN が 67.9% TAR、26.6% TAR、5.6% TAR 検出された。シアゾファミドは代謝の初期の段階ですぐやかに CCIM に代謝され、CCIM は CCBA に代謝されることが考えられた。(参照 8)

2. 植物体内運命試験

(1) トマトにおける植物体内運命試験 (散布処理)

Bz-¹⁴C-シアゾファミド及び Im-¹⁴C-シアゾファミドを用いて散布液を調製し、ポット栽培のトマト (品種: Bush Beefsteak) に 1 週 1 回あたり 100 g ai/ha (低濃度処理: 残留レベル測定用) または 400 g ai/ha (高濃度処理: 代謝物同定用) で、4 週間連続散布した。最終散布 1 日後に収穫し、果実と茎葉にわけて分析し、シアゾファミドのトマトにおける植物体内運命試験 (散布処理) が行われた。

低濃度処理群の果実における総残留放射能 (TRR) は 0.0801~0.290 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、ジュースの合計中にシアゾファミドは 76.4~79.9%TRR 含まれ、主要代謝物は CCIM、CCTS であった。茎葉中ではシアゾファミドが 77.6~79.1%TRR、CCIM が 1.12~5.36%TRR であった。シアゾファミドは $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基の転位(CCTS)、脱離(CCIH)の他、多様な代謝や抱合を受けるものと考えられた。(参照 9)

(2) トマトにおける植物体内運命試験 (土壌処理)

Bz- ^{14}C -シアゾファミド及び Im- ^{14}C -シアゾファミドを用いて散布液を調製し、ポット栽培のトマト (品種: ポンテローザ) に 1 回あたり 100 g ai/ha、1 週間間隔で計 4 回土壌中に処理した。最終散布 1 日後 (処理開始 22 日後) に収穫した後、果実、茎葉、根部にわけて分析し、土壌については表層より 4 cm 毎に分けて採取し、シアゾファミドのトマトにおける植物体内運命試験 (土壌処理) が行われた。

果実及び茎葉からは処理放射能の 0.2% (0.004~0.005 mg/kg) 及び 0.2~0.3% (0.010~0.014 mg/kg) が検出され、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、また、処理した土壌表層にとどまっていると考えられた。(参照 10)

(3) トマト幼植物における吸収移行性試験

Bz- ^{14}C -シアゾファミド及び Im- ^{14}C -シアゾファミドを用いて散布液(125~127 $\mu\text{g/ml}$)を調製し、その 40 μL を 6~7 葉期のトマト (品種: ポンテローザ) の第 4 葉上に塗布、処理 3 日後、7 日後に試料を採取し、シアゾファミドのトマト幼植物における吸収移行性試験が行われた。

トマト幼植物体の表面洗浄液から 87.1~115% TAR が検出され、洗浄後のトマト幼植物体中から 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殆ど検出されなかった。シアゾファミドは葉表面からは殆ど吸収されず、また、吸収されたとしても他の部位への移行は殆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 11)

(4) ばれいしょにおける植物体内運命試験

Bz- ^{14}C -シアゾファミド及び Im- ^{14}C -シアゾファミドを用いて散布液を調製し、圃場栽培及び温室栽培のばれいしょ (品種: 圃場: Kennebec、温室: superior) に 1 回あたり 100 g ai/ha (低濃度処理) または 400 g ai/ha (高濃度処理: 代謝物同定用) で、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 回散布した。最終散布 1 週間後に収穫し、塊茎、茎葉にわけて分析し、シアゾファミドのばれいしょにおける植物体内運命試験が行われた。

塊茎中の TRR は低濃度処理群で 0.0008~0.0019 mg/kg、高濃度処理群で 0.0165~0.0217 mg/kg であった。シアゾファミドは低濃度処理群、高濃度処理群とも 2 $\mu\text{g/kg}$ 以下であり、可溶性生体成分から成る極性画分は、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、主に塊茎中の澱粉に存在しており、シアゾファミドは植