

(案)

農薬評価書

スルフェントラゾン

2008年10月15日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○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. 安全性に係る試験の概要.....	6
1. 動物体内運命試験.....	6
(1)ラット.....	6
(2)畜産動物.....	6
2. 植物体内運命試験.....	6
3. 土壌中運命試験.....	7
(1)土壌中運命試験.....	7
(2)土壌吸着試験.....	7
4. 水中運命試験.....	7
5. 土壌残留試験.....	8
6. 作物残留試験.....	8
7. 一般薬理試験.....	8
8. 急性毒性試験.....	8
(1)急性毒性試験.....	8
(2)急性神経毒性試験(ラット).....	8
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	9
10. 亜急性毒性試験.....	9
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット).....	9
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス).....	9
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	10
(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	10
(5)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	11

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	11
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	11
(3)18ヶ月発がん性試験(マウス)	12
12. 生殖発生毒性試験	13
(1)2世代繁殖試験(ラット)	13
(2)1世代繁殖試験(ラット)	13
(3)発生毒性試験(ラット)①	14
(4)発生毒性試験(ラット)②	14
(5)発生毒性試験(ラット)③	15
(6)発生毒性試験(ウサギ)	15
13. 遺伝毒性試験	16
III. 食品健康影響評価	17
・別紙1:代謝物/分解物略称	21
・別紙2:検査値等略称	22
・参照	23

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
2007年 6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0605008号)、関係書類の接受(参照2~8)
2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会(要請事項説明)(参照9)
2008年 1月 25日 第13回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照10)
2008年 10月 15日 第44回農薬専門調査会幹事会(参照11)

<食品安全委員会委員名簿>

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

<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)	佐々木有	根岸友恵
林 真(座長代理)	代田眞理子**	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎*	*:2007年6月30日まで
小林裕子	西川秋佳	**:2007年7月1日から
三枝順三	布柴達男	

要 約

アリルトリアゾリノン系除草剤であるスルフェントラゾン (CAS No.122836-35-5) について、米国の評価書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 (ラット及び畜産動物)、植物体内運命 (大豆)、土壌中運命、水中運命、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、スルフェントラゾン投与による影響は主に造血系に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①の 10.0 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：スルフェントラゾン

英名：sulfentrazone (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2',4'-ジクロロ-5'-(4-ジフルオロメチル-4,5-ジヒドロ-3-メチル-5-オキソ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メタンスルホンアニリド

英名：2',4'-dichloro-5'-(4-difluoromethyl-4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methanesulfonanilide

CAS (No.122836-35-5)

和名：N[2,4-ジクロロ-5-[4-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3-メチル-5-オキソ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル]メタンスルホンアミド

英名：N[2,4-dichloro-5-[4-(difluoromethyl)-4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl]methanesulfonamide

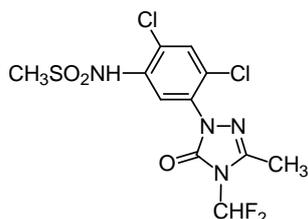
4. 分子式

C₁₁H₁₀Cl₂N₄O₃F₂S

5. 分子量

387.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

スルフェントラゾンはアリルトリアゾリノン系除草剤であり、種々の広葉雑草防除に用いられている。クロロフィル生合成経路におけるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) を阻害することにより、植物を枯死させるとされている。

米国等でピーナッツ、とうもろこし、じゃがいも等を対象に登録(申請者:FMC Corporation)されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国の評価書等（1997、2001 及び 2003 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験（II. 1～2）は、スルフェントラゾンのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（[phe-¹⁴C]スルフェントラゾン）及びトリアゾール環の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（[tri-¹⁴C]スルフェントラゾン）を用いて実施された。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]スルフェントラゾンを低用量（50 mg/kg 体重）または高用量（500 mg/kg 体重）単回経口投与、低用量反復投与（非標識体を低用量で 1 日 1 回、14 日間連続投与した後、[phe-¹⁴C]スルフェントラゾンを低用量単回経口投与）し、動物体内運命試験が実施された。

いずれの投与群も、総投与放射能（TAR）のほとんどが投与後 72 時間の尿中に排泄され、ほぼ完全に吸収されたことが示唆された。排泄パターンに性差は認められなかった。反復投与群の雌のカーカス、肝及び骨でのみ検出可能な量の放射能（0.5%TAR 未満）が認められた。

尿中に排泄された放射能は、ほとんど全て（84～104%TAR）が M1 であった。低用量群（単回及び反復投与）の雄の尿からは少量（1%TAR 未満）の M3 が認められた。

糞中の主要代謝物は M1 であり、1.3～2.6%TAR（高用量群の雄のみ 5.6%TAR）認められた。その他、親化合物が 0.1～0.2%TAR（高用量群の雌のみ 1.6%TAR）、M3 が 0.02～0.1%TAR、4 種類の未同定代謝物が認められた。

主要代謝経路は、親化合物から M1 を生成する経路であった。また、少量の M1 は M3 に変換されて尿及び糞中に排泄されると考えられた。（参照 2、4）

(2) 畜産動物

畜産動物におけるスルフェントラゾンの代謝経路は、親化合物のトリアゾール環 3 位メチル基の酸化により M1 を生成後、さらに酸化されて M3 を生成し、これが脱炭酸されて M2 を生成する経路であると考えられた。親化合物、M1 及び M2 は畜産動物の肉、乳及び卵で検出された。（参照 2）

2. 植物体内運命試験

大豆（品種不明）に[phe-¹⁴C]スルフェントラゾンまたは[tri-¹⁴C]スルフェントラゾンを 561 g ai/ha の施用量で土壌処理し、処理 63 日後の未成熟茎葉（forage）、処理 114 日後の収穫期植物体（hay）及び処理 145 日後の種子（seed）を採取し、

大豆における植物体内運命試験が実施された。

いずれの試料でも、親化合物、M1、M2、M3、M4、M8、M9及びM10が認められた。親化合物は、未成熟茎葉、収穫期植物体及び種子でそれぞれ総残留放射能 (TRR) の1.1~1.2% (0.01 mg/kg)、4.5~4.7% (0.045~0.050 mg/kg) 及び2.5~13.8% (0.004~0.012 mg/kg) であった。主要代謝物はM1及びM2であり、未成熟茎葉でそれぞれ38.4~50.4%TRR 及び12.8~13.3%TRR、収穫期植物体でそれぞれ9.4~22.8%TRR 及び25.7~26.7%TRR、種子で29.7~35.0%TRR 及び3.6~3.9%TRR を占めた。(参照7)

スルフェントラゾンは大豆体内において、①3-メチル基の酸化によりM1を生成後、さらに酸化されてM3を生成し、これが脱炭酸されてM2が生成する経路、②ジフルオロメチル基の加水分解によりM9を生成し、これが酸化及び脱炭酸されてM10を生成する経路、③スルホンアミド基の加水分解によりM8を生成する経路、④フェニル環とトリアゾール環の結合の開裂によりM4を生成する経路、という異なる4つの経路により代謝されると考えられた。(参照2、7)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

スルフェントラゾンは好氣的土壌中で分解しにくく、推定半減期は1.5年であった。分解物としてM3、M8、M1及びM2が検出された。主要分解物はM3であり、経時的に増加し、365日後には11%TRRになった。他の分解物はいずれも2.9%TRR以下であった。

嫌氣的土壌における推定半減期は9年であった。(参照2、5)

【専門委員より】TRRは「TAR」ではありませんか。確認してください。

【事務局より】「〇% of the recovered residues」なのですが、TRRは誤りでしょうか。

(2) 土壌吸着試験

スルフェントラゾンをを用いた土壌吸着試験が実施された。吸着係数Kdは1未満、有機炭素含有率により補正した吸着係数Kocは43であり、土壌中での移動性は高いと考えられた。(参照5)

【専門委員より】KdとKocはFreundlichの式から求めたものですか。ご確認ください。

【事務局より】参照の資料からは確認できません。

4. 水中運命試験

スルフェントラゾンは水中において光分解性が高く、推定半減期はpH5で12時間、pH7及び9で1時間であった。親化合物は速やかに脱塩素及び水酸化され

て M6 及び M5 を生成した。この 2 つの分解物は寿命が短く、フェニル環とトリアゾール環間の化学結合の開裂により、M4 とその酸化物及び M7 に変化した。M4 とその酸化物が水中光分解試験における主要分解物であり、pH 5、7 及び 9 でそれぞれ総処理放射能 (TAR) の 42、26 及び 49% 生成した。(参照 2)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

スルフェントラゾンの急性毒性試験が実施された。ラットの急性経口 LD₅₀ は雌雄で 2,860 mg/kg 体重、急性経皮 LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ は 4.13 mg/L 超であった。マウスの急性経皮 LD₅₀ は雌雄で 711 mg/kg 体重であった。(参照 2)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、250、750 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 1 に示されている。

750 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた臨床症状、機能観察総合検査 (FOB) への影響及び自発運動低下は、投与 14 日後までに回復した。また、各群 5 匹を用いた病理組織学的検査において、神経毒性を示唆する病理所見は認められなかった。

本試験において、750 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で自発運動低下等が認められたことから、無毒性量は 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、4)

表 1 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制	・ 死亡（3 例）
750 mg/kg 体重/日 以上	・ 臨床症状（よろめき歩行、後肢開脚、腹部及び生殖器の汚れ等） ・ FOB への影響、自発運動低下	・ 臨床症状（よろめき歩行、後肢開脚、腹部及び生殖器の汚れ等） ・ FOB への影響、自発運動低下
250 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

7,000 ppm 投与群の全例が、飢餓状態を伴う重篤な貧血により 6 週までに死亡した。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で Ht、Hb、MCV 及び MCH 低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：19.9 mg/kg 体重/日、雌：23.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4）

表 2 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ 死亡（全例）	・ 死亡（全例）
3,000 ppm	・ 体重低下 ・ 脾及び肝重量増加 ・ 造血亢進（骨髄）及び脾髄外造血亢進	・ 体重低下 ・ 臨床症状 ・ 脾及び肝重量増加 ・ 造血亢進（骨髄）及び脾髄外造血亢進
1,000 ppm 以上	・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下	・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、300、550、1,000 及び 3,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の雌雄全例が 9 日で死亡した。病理組織学的検査により、骨髓における赤芽球低形成及び飢餓状態を示す所見が認められた。550 ppm 以上投与群の雌雄で体重低下、体重増加抑制、RBC、Hb 及び Ht 低下、重度の脾髄外造血が認められた。なお、全ての検体投与による影響は、髄外造血を除いて、投与終了後 4 週間の回復期間において回復し、髄外造血に関しても程度の軽減が認められた。

本試験において、550ppm 以上投与群の雌雄で重度の脾髄外造血等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 60 mg/kg 体重/日、雌: 79.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、800 及び 2,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2,000 ppm 投与群の雌雄で体重低下、体重増加抑制、Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 低下、肝絶対重量増加、ALP 増加、肝臓及び脾臓の病理組織学的変化 (肝臓の類洞マクロファージ色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び脾臓の細網内皮細胞色素沈着) が認められた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓及び脾臓の病理組織学的変化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雄: 28 mg/kg 体重/日、雌: 28 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、2,500 及び 5,000 ppm) 投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌では全例が死亡したが、8 週時には 1 例が生存しており、この 1 例に異常姿勢、異常歩行、聴覚反応喪失及び着地姿勢異常が認められた。2,500 ppm 以上投与群において病理組織学的検査が実施されており、神経毒性を示唆する病理所見は認められなかった。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で検体投与に関連した臨床症状等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 30 mg/kg 体重/日、雌: 37 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4)

表 3 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（7 例） ・体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 ・後肢握力低下及び tail flick 潜時（尾刺激回避反応）延長（いずれも 8 週時） ・膀胱拡張（赤色の液体貯留） ・脾腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（全例） ・膀胱拡張（赤色の液体貯留） ・脾腫
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状 ・体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

ラットを用いた経皮（原体：0、10、30、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、300、800 及び 1,800 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,800 ppm 投与群の雌で 1 例が死亡した。生存例も摂食が悪く、体重減少が認められたため、119 日より缶詰飼料が追加され、その後は摂餌量及び体重ともに増加した。

1,800 ppm 投与群の雌雄で代償性小球性貧血が認められた。この所見は 3 ヶ月以内に発現し、試験終了時まで持続したが、重篤化は認められなかった。組織所見として肝臓及び胆嚢の細胞質内色素沈着が認められた。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雌雄で代償性小球性貧血等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：24.9 mg/kg 体重/日、雌：29.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4）

【専門委員より】(二重下線部)「缶詰飼料が追加」の目的は何ですか？GLP 上の許容範囲内？

【事務局より】用いた米国の資料に「acceptable/guideline」とあります。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、600、1,000、2,000

及び 3,000 ppm、雌 ; 0、300、600、1,000 及び 2,000 ppm¹⁾ 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

死亡率、臨床症状、血液生化学的検査及び尿検査に検体投与の影響は認められなかった。1,000 ppm 以下投与群の雄及び 600 ppm 以下投与群の雌においても、Hb、Ht、MCV 及び MCH が対照群に比べてわずかに低下したが、10%未満の変動であり生物学的に重要で毒性学的意義は少ないと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下等が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (40.0 mg/kg 体重/日)、雌で 600 ppm (36.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、4)

【専門委員より】(二重下線部について) 統計学的に有意な低下ですか？

【事務局より】用いた資料に記載されていないため不明です。

表 4 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
3,000 ppm	・ 白内障	／
2,000 ppm 以上	・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・ RBC 増加	・ 有核赤血球数 (末梢血中) 及び網状赤血球 数 (骨髓中) 増加 ・ 白内障
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重低下、体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・ RBC 増加
600 ppm	／	600 ppm 以下毒性所見なし

／：この濃度での投与なし

(3) 18 ヶ月発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、600、1,000 及び 2,000 ppm) 投与による発がん性試験が実施された。

臨床症状は認められなかった。1,000 ppm 以上投与群の雌雄で Hb、Ht 及び MCV 低下、雄で MCH 低下、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び PLT 増加、雌で MCH 低下が認められた。

検体投与の影響と考えられる脾髄外造血亢進、アミロイド沈着 (腎臓、脾臓、副腎、肝臓及び甲状腺) が認められたが、明らかな用量相関性は示さなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で Hb 及び Ht 低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄 : 93.9 mg/kg 体重/日、雌 : 117

¹⁾ 試験開始時の混餌飼料は雌雄同じ濃度であったが、雌の体重に悪影響が認められたため、162 日に雌の濃度が変更された。

mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、4)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、500 及び 700 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、500 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 世代雌で妊娠期間中の体重低下及び体重増加抑制、F₁ 世代の雄で育成期間中の体重増加抑制が認められた。繁殖能に対する影響として、500 ppm 以上投与群の雌で妊娠期間延長、F₁ 世代雄で精細管上皮の変性及び萎縮、精子数減少が認められ、精巣上体には変性した細胞等が認められた。

児動物では、500 ppm 以上投与群で生存率低下 (胎児及び腹数ともに)、同腹児数減少、死産児数増加及び哺育期間中の低体重が認められた。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、雄で精子数減少等、雌で妊娠期間延長、児動物では 500 ppm 以上投与群で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は、親動物、児動物及び繁殖能に対して 200 ppm (雄: 14 mg/kg 体重/日、雌: 16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、3、4)

(2) 1 世代繁殖試験 (ラット)

2 世代繁殖試験 [12. (1)] の結果を確認する目的で、SD ラット (一群雌雄各 24 ~ 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、100、200 及び 500 ppm) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。なお、F₁ 世代は離乳して 12 週間後に交配し、妊娠 20 日に母動物を解剖した。

親動物では、500 ppm 投与群の F₁ 世代雌で交配前の体重増加抑制が認められた。雄の体重には影響は認められなかった。

児動物 (F₁ 世代) では、500 ppm 投与群の雌雄で低体重及び生存率低下が認められ、F₁ 世代雌の妊娠 20 日における胎児 (F₂ 世代) の体重も低値であった。さらに、雌では膈開口遅延が認められた。雄では精巣上体、前立腺及び精巣重量低下が認められたが、これらの組織に検体投与の影響を示唆する病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、親動物の雄では毒性所見が認められず、500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、児動物では 500 ppm 投与群で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は、親動物の雄で 500 ppm (P 雄: 40 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 45 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (P 雌: 16 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 20 mg/kg 体重/日)、児動物及び繁殖能に対して 200 ppm (P 雄: 16 mg/kg 体重/日、P 雌: 16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 25 匹匹数不明) の妊娠 6~15 日にスルフェントラゾンを強制経口 (原体 : 0、1.0、10.0、25.0 及び 50.0 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

50.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた体重低下は、胎児の喪失が原因であると考えられた。

50.0 mg/kg 体重/日投与群の胎児でのみ全身浮腫、橈骨、尺骨及び腓骨の彎曲等が認められた。これらの所見は、他の投与群、対照群及び背景データでは認められなかった。

本試験において、50.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で脾髄外造血亢進等、25.0 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物で 25.0 mg/kg 体重/日、胎児で 10.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 2、3、4)

【専門委員より】 催奇形性の有無については記載しないのですか？

表 5 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
50.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 脾の対脳重量比増加 脾髄外造血亢進 臍周囲の鮮血及び乾血の付着 体重低下 (胎児喪失による) 	<ul style="list-style-type: none"> 同腹児数減少 生存胎児率低下 吸収胚数増加 骨格変異の発生頻度増加 全身浮腫、短肋骨及び橈骨・尺骨・腓骨の彎曲等
25.0 mg/kg 体重/日以上	25.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 変異を示した腹数の増加 骨格の発育遅延 (尾椎及び中手骨)
10.0 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

胎児の心臓における異常の有無を確認するため、SD ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 6~15 日にスルフェントラゾンを強制経口 (原体 : 0、25.0 及び 50.0 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、50.0 mg/kg 体重/日投与群の妊娠期間に体重低下、体重増加抑制及び同腹児数減少が認められた。体重低下は同腹児数減少に起因すると考えられた。

胎児では、50.0 mg/kg 体重/日投与群で着床数及び生存率の低下、吸収胚増加

及び低体重が認められた。心臓に異常は認められなかった。

本試験において、母動物では 50.0 mg/kg 体重/日投与群で体重低下等、児動物では 50.0 mg/kg 体重/日投与群で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 25.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、4)

【専門委員より】

発生毒性試験（ラット）①あるいは③で心臓に異常がみられたのでしょうか。もしそうであれば、いずれかの試験での結果の項にその旨を記載することが必要です。出典（米国などの評価書）から確認できない場合には、“胎児の心臓における異常の有無”との表現を「胎児に対する影響の有無」などに変更するのがよいでしょう。

【事務局より】

参照の資料には、ラットの発生毒性試験①及び③で心臓の異常に関する記述はありません。逆に、②の試験では、心臓の異常について確認し、異常がなかったことが明記されていますが、骨格及び内臓の変異等に関する記述は全くありません。

(5) 発生毒性試験（ラット）③

SD ラット（匹数不明）の妊娠 6～15 日にスルフェントラゾンを経皮（原体：0、5、25、50、100 及び 250 mg/kg 体重/日、6 時間暴露）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物に毒性所見は認められなかった。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重、変異の発生頻度増加（肋骨低形成または波状肋骨、腰椎弓、坐骨及び恥骨等の骨化遅延等）が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

【専門委員より】二重下線部の様な所見が得られていますが、「催奇形性は認められなかった」という結論で問題ありませんか？

(6) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日にスルフェントラゾンを強制経口（原体：0、100、250 及び 375 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、4)

表 6 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
375 mg/kg 体重/日	・流産（5 例）	・ <u>尾椎融合</u> ・ <u>鼻骨の部分融合</u> ・ <u>中手骨及び指・趾節骨等の骨化遅延の増加</u>
250 mg/kg 体重/日 以上	・血尿 ・糞量減少 ・体重増加抑制	・吸収胚増加 ・生存率低下 ・低体重
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

【専門委員より】二重下線部の様な所見が得られていますが、「催奇形性は認められなかった」という結論で問題ありませんか？

1 3. 遺伝毒性試験

スルフェントラゾンの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた前進突然変異試験、ラットを用いた優性致死試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 7 に示されている。マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験において、代謝活性化系非存在下の 2 回目試験でのみ弱い染色体異常誘発が認められた。しかし、代謝活性化系存在下では認められず、*in vivo* で実施された優性致死試験及び小核試験の結果も陰性であったことから、生体において特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、4）

表 7 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	100～10,000 µg/ plate (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+}) チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	<1 回目> 424～1,310 µg/mL (-S9) 424～1,410 µg/mL (+S9) <2 回目> 1,310～3,000 µg/mL (-S9) 915～1,800 µg/mL (+S9)	陰性 ¹⁾
<i>in vivo</i>	優性致死試験	ラット（系統不明）	0、100、225、450 mg/kg 体重/日 (雄ラットのみ、5 日間連続経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） (一群雌雄各 5 匹)	0、85、170、340 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1)：2 回目試験の-S9 かつ検体の析出がみられた濃度でのみ弱い染色体異常誘発

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「スルフェントラゾン」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたスルフェントラゾンのほとんどが投与後 72 時間の尿中に排泄され、ほぼ完全に吸収されたことが示唆された。尿中に排泄された放射能は、ほとんど全て (84~104%TAR) が M1 であった。糞中の主要代謝物は M1 であり、他に親化合物、M3、4 種類の未同定代謝物が認められた。主要代謝経路は親化合物から M1 を生成する経路であり、少量の M1 は M3 に変換されて尿及び糞中に排泄されると考えられた。

大豆を用いた植物体内運命試験の結果、主要代謝物は M1 及び M2 であった。また、代謝経路として、①トリアゾール環 3 位メチル基の酸化 (M1 及び M3 の生成)、脱炭酸 (M2 の生成)、②ジフルオロメチル基の加水分解 (M9 の生成)、酸化及び脱炭酸 (M10 の生成)、③スルホンアミド基の加水分解 (M8 の生成)、④フェニル環とトリアゾール環の分離 (M4 の生成)、という 4 つの異なる経路があると考えられた。

各種毒性試験結果から、スルフェントラゾン投与による影響は主に造血系に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をスルフェントラゾン、代謝物 M1 及び M2 と設定した。

各試験の無毒性量等は表 8 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた発生毒性試験①の 10.0 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	10 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

【専門委員より-1】

クロルエトキシホスについては、「調査会終了後、イヌ 1 年間慢性毒性試験の供試動物数が判明したことから、ADI 設定根拠試験については、当該試験の無毒性量(0.063 mg/kg 体重/日)を用いました。」となっています。本剤では、供試動物数が不明のまま ADI 設定根拠に採用することになりますが、不整合との指摘を受けることはありませんか。

【事務局より】

該当の試験について、供試動物数が判明しました（参照 4）ので、本文中に記載しました。大変失礼いたしました。

【専門委員より-2】

ADI 設定の根拠となる試験は、ラット発生毒性試験よりも繁殖試験ほうがよいと考えます。本剤のラットでの発生毒性試験は 3 試験実施されており、25 mg/kg での変化は 1 試験にしか認められておらず、再現性が疑われます。むしろ発生毒性試験と同じような NOAEL で、投与期間も長く、1 世代でも 2 世代試験でも同様の NOAEL が得られている繁殖試験のほう ADI 設定の根拠となる試験として適切ではないかと考えますが、部会ではどのように発生試験の結果を考え、ADI を決定されたのでしょうか。

【専門委員より-3】

発生毒性試験①での催奇形性の有無により、安全係数に付加係数を考慮する必要は生じませんか？

表8 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、100、300、1,000、 3,000、7,000 ppm 雄：0、3.3、6.7、19.9、65.8、 199、535 雌：0、4、7.7、23.1、78.1、 231、404	雄：19.9 雌：23.1 雌雄：Ht、Hb、MCV及び MCH低下	雄：19.9 雌：23.1 雌雄：Ht、Hb、MCV及び MCH低下
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、500、2,500、5,000 ppm 雄：0、30、150、265 雌：0、37、180、292	雄：30 雌：37 雌雄：臨床症状等	雄：30 雌：37 雌雄：臨床症状等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、600、1,000、2,000、 3,000 ppm 雌：0、300、600、1,000、 2,000 ppm 雄：0、24.3、40.0、82.8、124 雌：0、20.0、36.4、67.0、125	雄：40.0 雌：36.4 雌雄：Hb、Ht、MCV及び MCH低下等 (発がん性は認められない)	雄：40.0 雌：36.4 雌雄：Hb、Ht、MCV及び MCH低下等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、200、500、700 ppm 雄：0、14、33、46 雌：0、16、40、56	親動物及び児動物 雄：14 雌：16 繁殖能 雄：14 雌：16 親動物：体重増加抑制、精 子数減少、妊娠期 間延長等 児動物：生存率低下等	親動物及び児動物 雄：14 雌：16 繁殖能 雄：14 雌：16 親動物：体重増加抑制、精 子数減少、妊娠期 間延長等 児動物：生存率低下等
	1世代 繁殖試験	0、50、100、200、500 ppm P雄：0、3.9、7.8、16、40 P雌：0、4.1、13.4、16、43 F ₁ 雄：0、4.5、9.2、18、45 F ₁ 雌：0、5.0、10.1、20、51	親動物：20 児動物及び繁殖能：16 親動物：体重増加抑制 児動物：生存率低下等	親動物 P雄：40 P雌：16 F ₁ 雄：45 F ₁ 雌：20 児動物及び繁殖能 P雄：16 P雌：16 親動物：体重増加抑制 児動物：生存率低下等
	発生毒性 試験①	0、1.0、10.0、25.0、50.0	母動物：25.0 胎児：10.0 母動物：脾髄外造血亢進等 胎児：低体重等	母動物：25.0 胎児：10.0 母動物：脾髄外造血亢進等 胎児：低体重等
	発生毒性 試験②	0、25.0、50.0	母動物及び胎児：25.0 母動物：同腹児数減少等 胎児：生存率低下等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25.0 母動物：同腹児数減少等 胎児：生存率低下等 (催奇形性は認められない)

マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、100、300、550、 1,000、3,000 ²⁾ ppm 雄：0、10.3、17.8、60、108、194 雌：0、13.9、29、79.8、144、257	雄：60 雌：79.8 雌雄：重度の脾髄外造血等	雄：60 雌：79.8 雌雄：重度の脾髄外造血等
	18 ヶ月間 発がん性 試験	0、300、600、1,000、 2,000 ppm 雄：0、46.6、93.9、161、338 雌：0、58.0、117、198、407	雄：93.9 雌：117 雌雄：Hb 及び Ht 低下等 (発がん性は認められない)	雄：93.9 雌：117 雌雄：Hb 及び Ht 低下等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、250、375	母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎 児：生存率低下等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎 児：生存率低下等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、800、2,000 ppm 雄：0、10、28、57 雌：0、10、28、73	雄：28 雌：28 雌雄：肝臓及び脾臓の病理 組織学的変化等	雄：28 雌：28 雌雄：肝臓及び脾臓の病理 組織学的変化等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、300、800、1,800 ppm 雄：0、9.9、24.9、61.2 雌：0、10.4、29.6、61.9	雄：24.9 雌：29.6 雌雄：代償性小球性貧血等	雄：24.9 雌：29.6 雌雄：代償性小球性貧血等
ADI (cRfD)			NOAEL：14 UF：100 cRfD：0.14	NOAEL：10.0 SF：100 ADI：0.1
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験	ラット発生毒性試験①

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2)：3,000 ppm 投与群は全例が死亡したため、検体摂取量は算出されていない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	3-hydroxymethyl sulfentrazone (HMS)	<i>N</i> -(2,4-dichloro-5-(4-(difluoromethyl)-4,5-dihydro-3-hydroxymethyl-5-oxo-1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)methanesulfonamide
M2	3-desmethyl sulfentrazone (DMS)	<i>N</i> -(2,4-dichloro-5-(4-(difluoromethyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)methanesulfonamide
M3	3-carboxylic acid sulfentrazone	
M4	Methyl triazole	
M5	Des-dichloromonohydroxy sulfentrazone	
M6	2,4-dihydroxy sulfentrazone	
M7	1,3-dihydroxybenzene	
M8	Desmethylsulfonyl sulfentrazone	
M9	Desdifluoromethyl sulfentrazone	
M10	Desdifluoromethyl desmethyl sulfentrazone	

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : HED Risk Assessment : Sulfentrazone On Cabbage, Horseradish, Mint, Dried Shelled Pea and Bean, Field Corn, Asparagus, Lima Bean, Potato, Sunflower, Peanut & Sugarcane. Human Health Risk Assessment. (2003 年)
- 3 US EPA : SULFENTRAZONE-Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee (HIARC) (2003 年)
- 4 US EPA : SULFENTRAZONE : HIARC Briefing Package Attachment 1 (2001 年)
- 5 US EPA : Pesticide Fact Sheet, Name of Chemical : SULFENTRAZONE (1997 年)
- 6 US EPA : Federal Register / Vol. 62, No. 46, 10703-10708 (1997 年)
- 7 US EPA : Residue Chemistry Reviews (1998 年)
- 8 食品健康影響評価について
(URL ; http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-sulfentrazone_190605.pdf)
- 9 第 193 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>)
- 10 第 13 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai13/index.html)
- 11 第 44 回農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai44/index.html)