

(案)

農薬評価書

アジムスルフロン

2009年2月

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.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
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. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 血中濃度推移.....	7
(2) 排泄.....	7
(3) 胆汁中排泄.....	8
(4) 体内分布.....	8
(5) 代謝物同定・定量.....	9
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) 水稻（水耕試験）.....	10
(2) 水稻（土耕試験）.....	10
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的土壌中運命試験（湛水条件）①.....	12
(2) 好氣的土壌中運命試験（湛水条件）②.....	12
(3) 好氣的土壌中運命試験（畑地条件）.....	13
(4) 土壌吸着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	14
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	14
5. 土壌残留試験.....	15
6. 作物残留試験.....	15
7. 一般薬理試験.....	15

8. 急性毒性試験	16
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
10. 亜急性毒性試験	17
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	18
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	21
12. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 発生毒性試験(ラット)	22
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	22
13. 遺伝毒性試験	23
III. 食品健康影響評価	24
・別紙1: 代謝物/分解物略称	27
・別紙2: 検査値等略称	28
・参照	29

<審議の経緯>

- 1997年 1月 31日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 4月 9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 0409003 号）、関係書類の接受（参照 2～4）
2007年 4月 12日 第 186 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）
2008年 2月 12日 第 14 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 6）
2008年 11月 18日 第 45 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）
2009年 2月 26日 第 275 回食品安全委員会（報告）

<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>

（2008年3月31日まで）

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**	

小林裕子
三枝順三

西川秋佳*
布柴達男

* : 2007年4月25日から
** : 2007年6月30日まで
*** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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
小林裕子

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
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍
* : 2009年1月19日まで

要 約

スルホニルウレア系除草剤であるアジムスルフロン (CAS No. 120162-55-2) について、農薬抄録及び各種資料 (EU) 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 (水稻)、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、アジムスルフロン投与による影響は主に肝臓、脾臓及び造血器系に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた 8.81 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験で得られた 17.9 mg/kg 体重/日が、イヌにおける無毒性量としてより適切であると考えられた。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験で得られた無毒性量が 9.59 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 0.095 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：アジムスルフロン

英名：azimsulfuron (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2*H*-テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア

英名：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-[1-methyl-4-(2-methyl-2*H*tetrazol-5-yl)pyrazol-5-ylsulfonyl]urea

CAS (No. 120162-55-2)

和名：*N*[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]-1-メチル-4-(2-メチル-2*H*-テトラゾール-5-イル)-1*H*ピラゾール-5-スルホンアミド

英名：*N*[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)aminolcarbonyl]-1-methyl-4-(2-methyl-2*H*tetrazol-5-yl)-1*H*pyrazole-5-sulfonamide

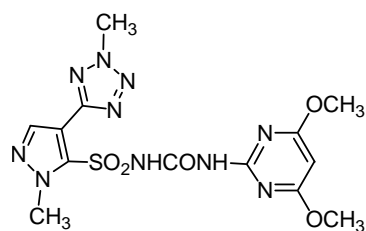
4. 分子式

C₁₃H₁₆N₁₀O₅S

5. 分子量

424.43

6. 構造式



7. 開発の経緯

アジムスルフロンは、米国デュポン社によって開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、ノビエを除く主要な水田一年生雑草及びオモダカ等の多年生雑草に対し除草効果を示す。作用機構は、分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の生合成に関与する、植物に特有のアセトラクテート合成酵素（ALS）の働きを阻害することにより、植物の生育を阻止する。

日本では、1997年に水稻を対象として初回農薬登録されている。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

農薬抄録（2007年）及びEU資料（1999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.1~4）は、アジメスルフロン¹のピラゾール環の4位炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pra-¹⁴C]アジメスルフロン）及びピリミジン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[pri-¹⁴C]アジメスルフロン）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アジメスルフロンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各3~4匹）に[pra-¹⁴C]アジメスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジメスルフロンを5 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または1,000 mg/kg 体重（以下、[1.]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。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

低用量群では、両標識体ともに速やかに吸収され、雄で1.5時間後、雌で0.5時間後に最高濃度（C_{max}）に達し、一相性の減衰を示した。

高用量群では、低用量群よりやや遅い3.0~4.5時間後（雄）及び1.5時間後（雌）にC_{max}に達した。減衰には標識体による差異が認められ、[pra-¹⁴C]アジメスルフロンでは一相性、[pri-¹⁴C]アジメスルフロンでは二相性の減衰を示した。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

標識体	[pra- ¹⁴ C]アジメスルフロン				[pri- ¹⁴ C]アジメスルフロン				
	5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (時間)	1.5	0.5	3.0	1.5	1.5	0.5	4.5	1.5	
C _{max} (µg/mL)	7.35	6.80	908	909	6.64	6.05	958	810	
T _{1/2} (時間)	α相	3.20	3.24	5.45	4.15	3.23	3.29	4.00	2.92
	β相	—	—	—	—	—	—	54.7	37.5

—：二相性を示さなかった

(2) 排泄

Fischer ラット（一群雌雄各5匹）に[pra-¹⁴C]アジメスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジメスルフロンを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。なお、[pra-¹⁴C]アジメスルフロンのみ低用量反復投与群（非標識体を低用量で14日間投与後、[pra-¹⁴C]アジメスルフロンを低用量で単回経口投与）についても実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、アジムスルフロンの排泄は速やかであり、投与後 72 時間の糞尿中に総投与放射能 (TAR) の 94.6~100%が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、糞中排泄はいずれの投与量でも雌より雄がわずかに高かった。(参照 2)

表 2 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pra- ¹⁴ C]アジムスルフロン						[pri- ¹⁴ C]アジムスルフロン				
	5 mg/kg 体重 (単回)		1,000 mg/kg 体重 (単回)		5 mg/kg 体重 (反復)		5 mg/kg 体重 (単回)		1,000 mg/kg 体重 (単回)		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
投与後 72 時間	尿	76.1	80.9	73.8	77.9	72.5	74.1	73.8	80.9	73.5	79.2
	糞	24.3	17.5	24.5	19.5	24.5	20.5	24.0	16.2	24.3	18.6
	計	100	98.4	98.3	97.4	97.0	94.6	97.8	97.1	97.8	97.8

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレ処理または非処理の Fischer ラット (一群雌雄各 3~4 匹) に [pra-¹⁴C]アジムスルフロンを低用量また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 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中に 11.3~47.0%TAR が排泄された。高用量群の雄では、胆管カニューレ処理により尿中への排泄が著しく低下したことから、活発な腸肝循環が示唆された。胆汁中排泄、尿中排泄及び体内残留放射能から算出されたアジムスルフロンの吸収率は、低用量群で 91.6~95.2%、高用量で 90.4~92.4%であった。(参照 2)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

胆管カニューレ レーション	投与量	処理				非処理			
		5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 48 時間	胆汁	17.1	11.3	47.0	18.7	—	—	—	—
	尿	77.5	79.1	34.1	71.1	80.3	87.4	77.1	89.7
	糞	3.5	2.6	1.6	4.2	17.2	10.6	17.7	8.9

— : 試料なし

(4) 体内分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に [pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは [pri-¹⁴C]アジムスルフロンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布について検討された。なお、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンのみ低用量反復投与群についても実施さ

れた。

低用量群では、 T_{max} 付近（投与 1.5 時間後）に血漿または全血より高い放射能濃度を示したのは肝臓のみ（12.1～13.7 $\mu\text{g/g}$ ）であった。その後はすべての組織で経時的に低下し、投与 72 時間後ではいずれの組織も 0.121 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。組織残留性は認められず、反復投与前処置による影響も認められなかった。

高用量群の放射能濃度は、 T_{max} 付近（[pra- ^{14}C]アジムスルフロン投与群：投与 3 時間後、[pri- ^{14}C]アジムスルフロン投与群：投与 1.5 時間後）では血漿で最も高かった（791～1,000 $\mu\text{g/g}$ ）。投与 72 時間後では、血球、脂肪、副腎、肝臓、下垂体及び甲状腺で血漿より高い濃度を示したが、いずれも 39.5 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。低用量群と同様、組織残留性は認められなかった。（参照 2）

（5）代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)]、胆汁中排泄試験[1. (3)]及び体内分布試験[1. (4)]で得られた Fischer ラットの尿、糞、胆汁、血漿、血球、肝臓及び膵臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には親化合物が 52.1～67.4%TAR 認められ、主要代謝物は II（6.5～11.5%TAR¹）及び V（2.5～3.9%TAR、グルクロン酸または硫酸抱合体を含む）であった。糞中には親化合物が 2.5～5.9%TAR 認められ、主要代謝物は II（3.1～7.9%TAR²）、V（0.55～0.88%TAR）及び VIII（1.6～4.8%TAR）であった。尿及び糞中の代謝物プロファイルに投与量及び性別による差異は認められず、反復投与前処置による有意な変動も認められなかった。

胆汁中には、親化合物、代謝物 II 及び V（グルクロン酸または硫酸抱合体を含む）、少量の VI、VIII 及び XV が認められた。代謝物プロファイルは性別及び投与量により異なり、投与量による差がより顕著であった。低用量群では、親化合物が雌雄とも 1.2%TAR、II が雄及び雌でそれぞれ 4.5 及び 2.6%TAR、V がそれぞれ 4.1 及び 2.5%TAR 認められた。高用量群では、親化合物が雄及び雌でそれぞれ 26.3 及び 10.1%TAR と低用量群より多くを占め、II がそれぞれ 5.8 及び 3.0%TAR、V がそれぞれ 8.7 及び 2.2%TAR であった。

血漿、血球、肝臓及び膵臓ではいずれも、親化合物が大部分を占め、代謝物として微量の II 及び III が認められた。

ラット体内に吸収されたアジムスルフロンは、その約 60%以上が代謝を受けることなく体外に排泄されることが示唆された。主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基の *O*-脱メチル化反応により II が生成する経路であると考えられた。（参照 2）

1：痕跡量の未同定代謝物 A を含む値。

2：II 及び未同定代謝物 A のピークからの推定値。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲（水耕試験）

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを 0.2 ppm 含む春日井水耕液に、幼苗期の水稲（品種：アサノヒカリ）根部を浸漬し、植物体内運命試験が実施された。

アジムスルフロンの水稲根部からの吸収移行性は低く、浸漬開始 7 日後までに水稲体内に吸収された量は総処理放射能（TAR）の 18.2～18.3%であった。このうち 12.1～12.3%TAR が根部に存在し、茎葉部に移行した量は 5.9～6.2%TAR であった。標識位置の違いによる吸収移行性の差は認められなかった。

浸漬開始 7 日後において、茎葉部では親化合物が 0.2～0.4%TAR 認められ、主要代謝物はⅡ（2.5%TAR）であった。他に、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンではⅢ、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンではⅣ及びⅩⅢが認められた。根部でも、親化合物が 1.1%TAR 認められ、主要代謝物はⅡ（4.2%TAR）であった。他に、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンではⅢ、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンではⅣが認められた。

水稲体内で認められたⅣ及びⅩⅢの多くは、水耕液中での加水分解により生じたものが吸収移行したものと推定された。（参照 2）

(2) 水稲（土耕試験）

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、ワグネルポットに移植した幼苗期の水稲（品種：アサノヒカリ）に 21 g ai/ha の用量（通常使用量の 3.5 倍）で田面水に処理し、処理 0 日後（処理直後）、処理 14、28、56 及び 125 日後（登熟期）の試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

水稲における放射能濃度及び放射能分布は表 4 及び 5 に示されている。

田面水に処理されたアジムスルフロンは比較的速やかに土壤中に分布し、土壤中から植物体に経時的に吸収された。吸収量及び根部から地上部（茎葉部）への移行性は、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンよりも[pra-¹⁴C]アジムスルフロンの方が高かった。登熟期の放射能濃度は、地上部では[pri-¹⁴C]アジムスルフロンより[pra-¹⁴C]アジムスルフロンの方が約 3 倍高かったが、玄米では[pri-¹⁴C]アジムスルフロンの方がやや高かった。いずれも玄米中の放射能濃度は低く、0.0090～0.0128 mg/kg であった。

表 4 水稲における放射能濃度及び放射能分布 (mg/kg)

標識体	[pra- ¹⁴ C]アジムスルフロン				[pri- ¹⁴ C]アジムスルフロン			
	0 日	14 日	28 日	56 日	0 日	14 日	28 日	56 日
田面水	0.0693	0.0080	0.0025	0.0003	0.0638	0.0068	0.0034	0.0006
植物体全体	0.0084 (0.046)	0.0177 (0.84)	0.0240 (1.62)	0.0324 (3.69)	0.0101 (0.041)	0.0221 (0.96)	0.0178 (0.94)	0.0192 (2.07)
茎葉部	0.0039 (0.014)	0.0252 (0.53)	0.0252 (0.92)	0.0371 (2.90)	0.0054 (0.015)	0.0154 (0.34)	0.0182 (0.52)	0.0147 (1.07)
根部	0.0163 (0.032)	0.0117 (0.31)	0.0228 (0.70)	0.0213 (0.79)	0.0205 (0.027)	0.0293 (0.61)	0.0174 (0.42)	0.0282 (1.00)

()内は%TRR

表 5 登熟期の水稲における放射能濃度及び放射能分布 (mg/kg)

部位	植物体全体	地上部	(地上部)			根部
			稲わら	玄米	籾殻	
[pra- ¹⁴ C]アジムスルフロン	0.0588 (6.50)	0.0606 (6.15)	0.0736 (5.65)	0.0090 (0.17)	0.0581 (0.33)	0.0384 (0.35)
[pri- ¹⁴ C]アジムスルフロン	0.0245 (3.25)	0.0214 (2.51)	0.0230 (2.04)	0.0128 (0.28)	0.0286 (0.19)	0.0476 (0.74)

()内は%TRR

処理 28～56 日後の茎葉部では、親化合物が総残留放射能 (TRR) の 2.4～4.7% (0.0006～0.0013 mg/kg) 認められた。処理 28 日後の主要代謝物は両標識体ともに II (30.3～47.3%TRR、0.0077～0.0086 mg/kg) であった。その後、II は減少して処理 56 日後には 16.8～17.6%TRR (0.0026～0.0062 mg/kg) となり、それにもなって各標識体固有の代謝物 ([pra-¹⁴C]アジムスルフロンでは III、X 及び 1 種類の未同定代謝物、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンでは X III) が増加した。処理 56 日後の III、X 及び 1 種類の未同定代謝物は合計で 49.4%TRR、X III は 14.2%TRR であった。

処理 28～56 日後の根部からは親化合物が 4.1～13.9%TRR (0.0011～0.0024 mg/kg) 認められたが、登熟期には検出されず、非抽出残渣が 79.6～88.8%TRR (0.0341～0.0378 mg/kg) を占めた。主要代謝物は II (処理 28～56 日後で 0.0038～0.0047 mg/kg、登熟期で 0.0028～0.0034 mg/kg) であり、他に III、X、X III が認められた。

登熟期の玄米から親化合物は検出されず、主要成分は非抽出残渣であった (玄米中の 31.2～49.1%TRR、0.0028～0.0063 mg/kg)。主要代謝物は、処理 56 日後の茎葉部と同様に III (30.1%TRR、0.0028 mg/kg)、X 及び 1 種類の未同定代謝物 (合計で 6.8%TRR、0.0006 mg/kg) ならびに X III (6.9%TRR、0.0009 mg/kg) であった。稲わらの主要代謝物は III (31.6%TRR、0.0232 mg/kg) 及び X III (34.5%TRR、0.0079 mg/kg) であり、他にごく微量の親化合物、II 及び X が認められた。

アジムスルフロンの水稻における主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基の *O*-脱メチル化により II が生成する経路であると考えられた。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 (湛水条件) ①

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、水深約 1 cm の湛水条件にした沖積土・埴壤土 (岩手) または火山灰土・埴壤土 (茨城) の田面水に、乾土あたり 0.06 mg/kg (通常使用量の 10 倍) の濃度で処理し、25°Cの暗所で 84 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

田面水に処理されたアジムスルフロンは速やかに土壌相に分布し、処理直後では 65.8~87.2%TAR、処理 3~84 日後では 82.0~101%TAR が土壌相に存在した。土壌中放射能のうち、抽出可能な放射能は経時的に減少した。それに伴って抽出残渣中の放射能は増加し、処理直後では 5.1~9.1%TAR、処理 84 日後では 73.3~86.0%TAR であった。

非滅菌湛水土壌における推定半減期は 23.6~25.7 日であった。親化合物は、処理直後の土壌抽出物では 55.7~75.7%TAR であり、処理 84 日後には 7.0~8.2%TAR になった。主要分解物は、両標識体に共通な II 及び VIII であり、他に [pra-¹⁴C]アジムスルフロン及び [pri-¹⁴C]アジムスルフロンそれぞれに固有な III 及び IV が認められたが、いずれの分解物も 10%TAR を超えなかった。¹⁴CO₂ の発生は極めて少なく、1.9%TAR 以下であった。(参照 2)

(2) 好氣的土壌中運命試験 (湛水条件) ②

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、水深約 1 cm の湛水条件にして滅菌した沖積土・埴壤土 (岩手) または火山灰土・埴壤土 (茨城) の田面水に、乾土あたり 0.06 mg/kg の濃度で処理し、25°Cの暗所で 84 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌相への分布速度及び抽出残渣の生成速度は、非滅菌土壌[3. (1)]に比べて遅かった。試験期間を通して、土壌相には 77.3~96.6%TAR が存在し、抽出残渣は処理直後では 5.7~10.9%TAR、処理 84 日後では 23.7~36.6%TAR であった。

滅菌湛水土壌における推定半減期は 78.2~89.6 日であった。非滅菌土壌[3. (1)]の結果との比較により、親化合物が土壌中の微生物により速やかに分解されること、また、微生物分解の速度よりは遅いものの、非生物的要因によっても比較的速やかに分解することが示された。

親化合物は、処理直後の土壌抽出物では 65.6~76.7%TAR であり、処理 84 日後には 33.3~37.4%TAR になった。分解物としては、[pra-¹⁴C]アジムスルフロンでは III、[pri-¹⁴C]アジムスルフロンでは IV のみが唯一の分解物として検出された。いずれも処理 84 日後に最大となり、III は 21.1~29.9%TAR、IV は 12.9~24.5%TAR となった。

好氣的土壤中運命試験①及び②[3. (1)、(2)]の結果から、アジムスルフロン[®]の湛水土壌における主要分解経路は、ピリミジン環メトキシ基の *O*-脱メチル化反応によるⅡの生成、ピリミジン環の開裂によるⅧの生成、非生物的または微生物的なスルホニルウレア結合の加水分解によるⅢ及びⅣの生成ならびに結合性残留物の生成と考えられた。(参照 2)

(3) 好氣的土壤中運命試験 (畑地条件)

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、土壌水分を 45% に調整した沖積土・埴壤土 (岩手) または 59% に調整した火山灰土・埴壤土 (茨城) に乾土あたり 0.06 mg/kg で土壌混和し、25°C の暗所で 84 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

抽出残渣の生成速度は、湛水土壌[3. (1)、(2)]と比べて遅く、処理直後では 3.5 ~ 4.6% TAR、処理 84 日後では 33.6 ~ 46.8% TAR であった。

非滅菌畑土壌における親化合物の分解は、湛水土壌と異なり、二相性の一次減衰を示した。推定半減期は、第一相では 10.1 ~ 10.6 日と速かったが、第二相では 86.2 ~ 92.6 日と遅かった。このため、非滅菌土壌の比較において、畑土壌における全体的な分解速度は湛水土壌[3. (1)]より遅く、80% 消失期は畑土壌で 95.1 ~ 120 日、湛水土壌で 46.6 ~ 47.1 日であった。

親化合物は、処理直後の土壌抽出物では 86.0 ~ 91.3% TAR であり、処理 84 日後には 20.4 ~ 27.4% TAR になった。主要分解物は、[pra-¹⁴C]アジムスルフロン及び[pri-¹⁴C]アジムスルフロンにそれぞれ固有なⅢ及びⅣであり、Ⅷがこれに次いだ。最大でⅢは 13.8 (茨城土壌、56 日後) ~ 27.6% TAR (岩手土壌、84 日後)、Ⅳは 8.4 (茨城土壌、28 日後) ~ 23.5% TAR (岩手土壌、84 日後)、Ⅷは 7.9 (岩手土壌、84 日後) ~ 13.2% TAR (茨城土壌、84 日後) を占めた。非滅菌湛水土壌中の主要分解物であるⅡの量は極めて少なく、いずれの時点でも 2.2% TAR 以下であった。

非滅菌畑土壌におけるアジムスルフロン[®]の主要分解経路は、スルホニルウレア結合の加水分解によるⅢ及びⅣの生成であると考えられた。(参照 2)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内の土壌 [軽埴土 (宮城及び茨城 2 種類)、砂壤土 (宮崎)] を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.0 ~ 32.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 77 ~ 1,005 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、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 25 mg/L となるように添加し、25±1℃の暗所条件下で最長 31 日インキュベートし、加水分解試験が実施された。

アジムスルフロンの加水分解速度は pH に依存し、pH 5 で最も急速であった。推定半減期は、pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 89、124 及び 132 日であった。分解物は、[pra-¹⁴C]アジムスルフロン及び[pri-¹⁴C]アジムスルフロンにそれぞれ固有なⅢ及びⅣであり、それぞれ最大でⅢは 31 日後に 15.4～20.8% TAR、Ⅳは 27～31 日後に 14.5～21.4% TAR 生成した。主要分解経路は、親化合物のスルホニルウレア結合の開裂によるⅢ及びⅣの生成であると考えられた。（参照 2）

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを、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 25 mg/L となるように添加し、25℃で最長 15 日間、2 種の条件でキセノンランプ照射（光強度：1,360 W/m²、波長：300～800 nm、または、光強度：63 W/m²、波長：300～384 nm）し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液における光分解速度は pH に依存し、pH 5 で最も速やかであった。推定半減期は pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 45～51、67～75 及び 80～87 日であった。分解物は、加水分解試験[4. (1)]と同様にⅢ及びⅣであり、それぞれ最大でⅢは 8.4～12% TAR、Ⅳは 10.4～11.6% TAR（いずれも 15 日後）生成した。主要分解経路は、親化合物のスルホニルウレア結合の開裂によるⅢ及びⅣの生成であると考えられた。（参照 2）

(3) 水中光分解試験（自然水）

[pra-¹⁴C]アジムスルフロンまたは[pri-¹⁴C]アジムスルフロンを滅菌及び非滅菌自然水（pH 7、河川水：米国デラウェア州）に 25 mg/L となるように添加し、25℃で最長 15 日間キセノンランプ照射（光強度：25 W/m²、波長：300～384 nm）し、水中光分解試験が実施された。

自然水における光分解速度は比較的速やかに進行し、推定半減期は 11～13 日であった。滅菌水と非滅菌水との間に分解速度の差は認められなかったことから、アジムスルフロンの水中での分解は光照射によって進行するものであり、微生物の関与は低いと考えられた。主要分解物はⅢ及びⅣであり、生成量は滅菌水及び非滅菌水ともに処理直後に最大（Ⅲ、Ⅳそれぞれ 4.6% TAR）であった。他にⅧが認められた。主要分解経路は、親化合物のスルホニルウレア結合の開裂によるⅢ及びⅣの生成と親化合物のピリミジン環の開裂によるⅧの生成であった。（参照 2）

5. 土壤残留試験

洪積火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・壤土（岡山）を用いて、アジムスルフロンを分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 2）

表 6 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）
			アジムスルフロン
容器内試験	50 mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	約 82.5
		沖積土・壤土	約 11
圃場試験	6 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	約 10
		沖積土・壤土	3 以内

注) 容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用した。

6. 作物残留試験

水稻を用いて、アジムスルフロン及び代謝物Ⅲを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 7 に示されている。いずれの化合物も定量限界未満であった。（参照 2）

表 7 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場数	使用 回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アジムスルフロン		代謝物Ⅲ	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1993 年度	6	1	1	127	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			1	137	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	1	87	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			1	97	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 1993 年度	6	1	1	127	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	137	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
		1	1	87	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	97	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

注) 散布には粒剤を使用した。

7. 一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。（参照 2）

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /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	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	313	1,250	認知力及び運動性低下、中枢興奮、姿勢異常、運動失調、筋緊張低下、反射低下、自律神経系の異常 5,000 mg/kg 体重で全例が死亡
	一般症状 (多元観察)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	1,250	5,000	自発運動低下、呼吸数及び心拍数の減少 5,000 mg/kg 体重で 1 例が死亡
呼吸・循環器系	呼吸 血圧 心電図 心拍数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重以上で呼吸数減少、5,000 mg/kg 体重では血圧低下
血液	溶血 凝固	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

—：最小作用量は設定できない。*：溶媒にはすべて Tween 80 水溶液を使用。

8. 急性毒性試験

アジムスルフロン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 2、3)

表 9 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雄では症状及び死亡例なし 雌では一般状態の悪化 (自発運動量減少、立毛、呼吸数減少、鼻周囲被毛の汚れ、外陰部周囲被毛湿潤)、1 例死亡
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	7,160	7,940	雌雄で自発運動減少、眼裂狭小、呼吸数減少、立毛、接触や音等の外部刺激に対する反応性亢進及び痙攣、雌にのみ流涙 雌雄とも 2,960 mg/kg 体重以上で死亡
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌 1 例で鼻吻部周囲の淡褐色付着物 死亡例なし
		>5.94	>5.94	

代謝物Ⅱ、Ⅲ及びⅣを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 2、3)

表 10 急性毒性試験概要 (代謝物)

化合物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物Ⅱ	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄各 1 例に会陰部被毛の黄色汚染 死亡例なし
代謝物Ⅲ	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	3,040	2,850	嗜眠、うずくまり姿勢、ほふく姿勢、流涎、立毛、陰茎の分泌物、会陰部の被毛汚れ、眼及び口の分泌物、半眼、鼻の分泌物、円背位、高腰、虚脱、胸部の黒色汚れ、腹部の汚れ、下半身の脱毛、瀕死状態、下痢、膣口からの赤色分泌物 (雌 1 匹のみ)、眼の混濁、衰弱、顔面、鼻及び足底の汚れ
代謝物Ⅳ	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,510	920	嗜眠、うずくまり姿勢、ほふく姿勢、流涎、眼及び口の分泌物、半眼、鼻の分泌物、円背位、瀕死状態及び下痢

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対し極めて軽度の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、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 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,250、5,000 及び 20,000 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 10 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 3 例で外陰部の汚れが認められ、検体投与に関連した変化と考えられた。20,000 ppm 投与群の雌雄で認められた膀胱上皮過形成は、pH の低下した尿中で針状に結晶化した被験物質により、膀胱粘膜が物理的に刺激されて生じたものと考えられた。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌で膵腺房細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 5,000 ppm (302 mg/kg 体重/日)、雌で 1,250 ppm (82.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 10 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ MCV、MCH 及び網状赤血球数増加 ・ WBC 及びリンパ球比率増加 ・ 血中リン増加、クロール低下 ・ 尿 pH 低下、尿の混濁、尿沈渣中の針状結晶 ・ 脾及び脾絶対及び比重量³増加 ・ 膵腺房細胞肥大（チモーゲン顆粒充満） ・ 脾のうっ血及び髓外造血亢進 ・ 骨髓造血亢進 ・ 膀胱上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低下及び体重増加抑制 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ リンパ球比率増加 ・ 尿 pH 低下、尿の混濁、尿沈渣中の赤血球、白血球及び針状結晶 ・ 脾の髓外造血亢進 ・ 膀胱上皮過形成
5,000 ppm 以上	5,000 ppm 以下毒性所見なし	膵絶対及び比重量増加 膵腺房細胞肥大
1,250 ppm 以下		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 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 11 に示されている。

尾屈曲、皮膚の創傷及び痂皮、脱毛等が散在的にみられたが、発生頻度が低く、用量相関性が明らかでないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。10,000 ppm 投与群の雌において、統計学的有意差はなかったものの、3 例で膀胱粘膜上皮硝子滴沈着が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、10,000 ppm 投与群の雌で膵腺房細胞の肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm（40.6 mg/kg 体重/日）、雌で 3,000 ppm（470 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 11 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 精巣比重量増加 ・ 膵腺房細胞の肥大及びチモーゲン顆粒減少 ・ 精細管の巨細胞形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膵絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 膵腺房細胞の肥大及びチモーゲン顆粒減少
3,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	3,000 ppm 以下毒性所見なし
1,000 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	
300 ppm	毒性所見なし	

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(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、1,250、5,000、20,000/10,000 ppm⁴）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与 4～7 週時に、20,000/10,000 ppm 投与群の雄 2 例及び雌 1 例が切迫と殺され、これらの個体では摂餌量低下、自発運動低下、呼吸緩徐、衰弱による横臥姿勢、削瘦、口腔粘膜の蒼白化、外陰部の汚れ等が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

なお、本試験で統計学的有意差のみられた毒性所見は少なかったが、各投与群の検査成績の個体別データ解析により、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で血液学的パラメータの変化、肝臓及び造血系への影響等、検体投与に関連づけられる変化が認められた。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雄で Ht、Hb 及び RBC 減少等、雌で脾髄外造血亢進等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：8.81 mg/kg 体重/日、雌：9.75 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 12 90日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000/ 10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（2 例） ・体重増加抑制 ・摂餌量低下（2～4 週時） ・APTT 延長 ・胸腺萎縮 ・[褐色尿、尿量減少、pH 低下及び尿比重増加] ・[脾絶対重量増加] ・[脾髄外造血亢進] ・[肝細胞変性、壊死、出血及び褐色色素沈着] 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（1 例） ・体重増加抑制 ・摂餌量低下（2～7 週時） ・AST 増加 ・膵腺房細胞肥大 ・[褐色尿、尿量減少、ビリルビン尿、pH 低下、尿比重増加] ・[脾及び卵巣絶対及び比重量増加] ・[脾絶対重量増加] ・[骨髄造血亢進] ・[肝細胞変性、壊死、うっ血、細胞浸潤（単核球及び多形核細胞）]
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血亢進 ・膵腺房細胞肥大 ・[ビリルビン尿] ・[脾比重量増加] ・[肝の細胞浸潤（単核球及び多形核細胞）] ・[腎近位尿細管上皮の硝子滴変性] 	<ul style="list-style-type: none"> ・[Ht、Hb 及び RBC 減少] ・[MCV、MCH 及び網状赤血球比率増加] ・[脾比重量増加] ・[膵腺房細胞肥大]
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞肥大 ・[Ht、Hb 及び RBC 減少] ・[MCV、MCH 及び網状赤血球比率増加] ・[骨髄造血亢進] 	<ul style="list-style-type: none"> ・[脾髄外造血亢進] ・[び慢性肝細胞肥大] ・[腎近位尿細管上皮の硝子滴変性]
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[]：有意差はないが、個体別データ解析の結果、検体投与に関連すると考えられた変化。

⁴ 試験開始時は 20,000 ppm であったが、雌 1 匹が投与 4 週時に検体投与に起因すると考えられる中毒症状により切迫と殺されたため、それ以降 10,000 ppm に変更された。なお、20,000 ppm での実際の投与期間は雄で 36 日間、雌で 28 日間であった。

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、50、150、750 及び 3,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞リポフスチン沈着、雌で Cre 増加が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量において、統計学的有意差のみられた項目が散見されたが、用量及び投与期間との相関性が明らかでないことから、検体投与に関連した所見ではないと考えられた。他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雌雄とも 750 ppm (雄 : 17.9 mg/kg 体重/日、雌 : 19.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、衛星群 : 一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (原体 ; 雄 : 0、125、1,000 及び 8,000 ppm、雌 : 0、125、1,000 及び 5,000 ppm) 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 13 に示されている。

雄の死亡及び切迫と殺動物では、8,000 ppm 投与群で精巣腫瘍及び精細管萎縮の発生頻度、1,000 ppm 以上投与群で精巣軟化が統計学的に有意に増加したが、いずれも全動物 (主群) における発生頻度は有意ではなかった。また、1,000 ppm 以上投与群では全動物において精巣萎縮の発生頻度が増加したが、用量相関が明らかでなかった。8,000 ppm 投与群の雄で脾臓絶対及び比重量増加ならびに腫大が認められたが、対応する病理組織学的所見は認められなかった。

腫瘍性病変については、8,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が死亡動物及び切迫と殺動物で有意に増加したが、全動物における発生頻度には、対照群と大差はみられず、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、5,000 ppm 投与群の雌で慢性腎症の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 34.3 mg/kg 体重/日、雌 : 43.8 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)

表 13 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

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ MCV、MCH 及び MCHC 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加ならびに腫大	
5,000 ppm		・ 慢性腎症の増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群 : 一群雌雄各 50 匹、衛星群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体、雄 : 0、100、750 及び 2,500 ppm、雌 : 0、100、750 及び 5,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

雄ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかった。雌では、5,000 ppm 投与群で脾腫、アミロイド沈着の発生頻度増加 (心臓、小腸、腎臓及び卵巣) が認められた。

腫瘍性病変の増加及び早期化は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雄で本試験の最高用量 2,500 ppm (248 mg/kg 体重/日)、雌で 750 ppm (69.9 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)

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 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、125、1,000 及び 8,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

8,000 ppm 投与群の F₁ 世代雄で、精巣上体精子数が対照群に対し有意に低下した。しかし、精巣上体尾部 1 g あたりの精子数の対照群の値は、背景データの上限 (617×10⁶/g) を越えており、8,000 ppm 投与群の値が背景データの下限 (579×10⁶/g) を若干下回るものの、下限値から 5.7% の低下に過ぎず、精子の形態や、精巣の病理組織学的検査及び他の繁殖性に関する指標について異常が認められなかった。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重低下等、児動物では 8,000 ppm 投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物で 125 ppm (P 雄 : 9.59 mg/kg 体重/日、P 雌 : 10.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 11.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 12.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,000 ppm (P 雄 : 76.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 85.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 90.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 96.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 14 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	8,000 ppm	・腭絶対及び比重量増加 ・腭腺房細胞肥大	・腭絶対及び比重量増加 ・腭腺房細胞肥大	・腭絶対及び比重量増加 ・腭腺房細胞肥大	・腭絶対及び比重量増加 ・腭腺房細胞肥大
	1,000 ppm 以上	・体重低下及び体重増加抑制	体重低下	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	125 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	8,000 ppm	・低体重	・低体重	・低体重	・低体重
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流涎、体重増加抑制（妊娠 20 日まで）、摂餌量低下（投与期間中）及び腭腫大が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨格変異（腰肋及び仙椎前椎骨数 25）の出現頻度増加、骨格変異の認められた総胎児数増加が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等、胎児に低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、50、150 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群の 7 例が妊娠 19～25 日の間に流産（4 例）または死亡（4 例、うち 1 例は流産した個体が衰弱死）した。これらは、投与期間の後半に摂餌量の急激な減少と体重の著しい低下が認められた個体に観察されたことから、検体投与が原因であると考えられた。また、同群では、体重増加抑制（投与期間中）及び胎盤重量増加も認められた。

胎児には検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群で流産及び死亡等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 500 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）

1 3. 遺伝毒性試験

アジムスルフロン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、アジムスルフロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 15 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	100～5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	78～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)	156～1,250 µg/mL (24 及び 48 時間処理、-S9) 313～5,000 µg/mL (6～18 時間処理、-S9) 313～5,000 µg/mL (6～18 時間処理、+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） (一群雌雄各 5 匹)	460, 920, 1,840 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物（Ⅱ、Ⅲ及びⅣ）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 16 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 16 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
Ⅱ	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
Ⅲ	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
Ⅳ	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アジメスルフロン」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アジメスルフロンは速やかに吸収及び排泄された。主要排泄経路は尿中であり、体内では肝臓に比較的高濃度に分布したが、残留性は認められなかった。吸収されたアジメスルフロンの約 60%以上が代謝を受けることなく体外に排泄され、主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基の O-脱メチル化により II が生成する経路であると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、植物体及び玄米への移行性は低く、収穫期の玄米から親化合物は検出されなかった。代謝物として II、III、X、XIII 等が認められたが、いずれも極低濃度であった。水稻における主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基の O-脱メチル化により II が生成する経路であると考えられた。

各種毒性試験結果から、アジメスルフロン投与による影響は主に肝臓、膵臓及び造血器系に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、いずれの投与群においても奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、アジメスルフロンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアジメスルフロン（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表 17 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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた 8.81 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験で得られた 17.9 mg/kg 体重/日が、イヌにおける無毒性量としてより適切であると判断した。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験で得られた無毒性量が 9.59 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 0.095 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.095 mg/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
(無毒性量)	9.59 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。

表 17 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⁾	
			農薬抄録	EU ²⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,250、5,000、20,000 ppm 雄：0、18.2、75.3、302、1,260 雌：0、19.8、82.4、335、1,370	雄：302 雌：82.4 雌雄：膵腺房細胞肥大等	
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、125、1,000、8,000 ppm 雌：0、125、1,000、5,000 ppm 雄：0、4.32、34.3、282 雌：0、5.39、43.8、218	雄：34.3 雌：43.8 雄：体重増加抑制等 雌：慢性腎症増加 (発がん性は認められない)	
	2 世代 繁殖試験	0、125、1,000、8,000 ppm P 雄：0、9.59、76.6、601 P 雌：0、10.9、85.2、663 F ₁ 雄：0、11.4、90.4、724 F ₁ 雌：0、12.4、96.5、783	親動物 P 雄：9.59 P 雌：10.9 F ₁ 雄：11.4 F ₁ 雌：12.4 児動物 P 雄：76.6 P 雌：85.2 F ₁ 雄：90.4 F ₁ 雌：96.5 親動物：体重低下等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性 試験	0、50、200、1,000	母動物及び胎児：200 母動物：体重増加抑制等 胎 児：低体重等	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、3,000、10,000 ppm 雄：0、40.6、132、409、1,320 雌：0、45.1、144、470、1,600	雄：40.6 雌：470 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	
	18 カ月間 発がん性 試験	雄：0、100、750、2,500 ppm 雌：0、100、750、5,000 ppm 雄：0、10.0、71.5、248 雌：0、9.39、69.9、470	雄：248 雌：69.9 雄：毒性所見なし 雌：心臓、小腸、腎臓及び卵巣の アミロイド沈着増加等 (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、150、500	母動物：150 胎児：500 母動物：流産及び死亡等 胎 児：毒性所見なし (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、1,250、5,000、 20,000/10,000 ppm 雄：0、8.81、36.8、141、330 雌：0、9.75、40.5、165、345	雄：8.81 雌：9.75 雄：Ht、Hb 及び RBC 減少等 雌：脾髄外造血亢進等	
	1年間 慢性毒性 試験	0、50、150、750、3,000 ppm 雄：0、1.23、3.58、17.9、74.7 雌：0、1.21、4.03、19.3、80.8	雄：17.9 雌：19.3 雌雄：肝細胞リポフスチン沈着等	
ADI			NOAEL：9.59 SF：100 ADI：0.095	SF：100 ADI：0.1
ADI 設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験	ラット2世代 繁殖試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

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)：EU Review report に各試験の詳細は記載されていない。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
II	<i>O</i> -脱メチル体 (JJ999)	1-(4-メトキシ-6-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア
III	スルホニルアミン (A8342)	1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニルアミン
IV	ピリミジンアミン (J290)	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン
V	水酸化体 (JJ555)	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-5-ヒドロキシ-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア
VI	<i>O,O</i> -脱メチル体 (KE125)	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア
VIII	ピリミジン開裂体 (KQ962)	1-カルバミドイル-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア
X	<i>N</i> -グルコシル スルホニルアミン (KT985)	IIIのグルコース抱合体
XIII	<i>N</i> -グルコシル ピリジミンアミン (<i>N</i> -Glucosyl J290)	IVのグルコース抱合体
XV	<i>O</i> -脱メチル化 水酸化体 (<i>O</i> -desMe-JJ555)	1-(4-メトキシ-5,6-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-3-[1-メチル-4-(2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ピラゾール-5-イルスルホニル]ウレア

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 アジムスルフロン（除草剤）：平成 19 年 1 月 25 日改訂、デュポン株式会社、一部公表予定
- 3 EU : Review report for the active substance azimsulfuron（1999 年）
- 4 食品健康影響評価について
（URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-k-azimsulfuron-190410.pdf>）
- 5 第 186 回食品安全委員会
（URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai186/index.html>）
- 6 第 14 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_dai14/index.html）
- 7 第 45 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html）