

(案)

農薬評価書

プリミスルフロンメチル

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) 動物体内運命試（ラット）	7
(2) 動物体内運命試験（ニワトリ）	8
(3) 動物体内運命試験（ヤギ）	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	9
(1) 好氣的土壌中運命試験	9
(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験	9
(3) 土壌中光分解試験	9
(4) 土壌吸着試験	9
(5) 土壌溶脱試験	10
4. 水中運命試験	10
(1) 加水分解試験	10
(2) 水中光分解試験	11
(3) 好氣的水中運命試験	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 家畜残留試験	12
(1) 乳牛	12
(2) ニワトリ	12
8. 一般薬理試験	12

9. 急性毒性試験	13
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	13
11. 亜急性毒性試験	13
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	13
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	14
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	15
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	15
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)①	16
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)②	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)①	18
(3) 発生毒性試験(ラット)②	18
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	18
14. 遺伝毒性試験	19
Ⅲ. 食品健康影響評価	20
・別紙1: 代謝物/分解物略称	23
・別紙2: 検査値等略称	24
・参照	25

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	12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1218009号）、関係書類の接受（参照2～5）
2007年	12月	20日	第220回食品安全委員会（要請事項説明）（参照6）
2008年	9月	3日	第19回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照7）
2009年	1月	21日	第47回農薬専門調査会幹事会（参照8）
2009年	2月	5日	第272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）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

吉田 緑
若栗 忍

(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「プリミスルフロンメチル」(CAS No.86209-51-0)について、各種資料(米国及びカナダ)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、ニワトリ及びヤギ)、植物体内運命(とうもろこし)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、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。

試験結果から、プリミスルフロンメチル投与による影響は主に切歯、骨、肝臓、腎臓、精巣(ラット及びマウス)及び甲状腺(イヌ)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、雌雄マウスで肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 10 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 0.1 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：プリミスルフロンメチル

英名：primisulfuron-methyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル 2-[4,6-ビス(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イルカルバモイルスルファモイル]ベンゾエート

英名：methyl 2-[4,6-bis(difluoromethoxy)pyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl]benzoate

CAS (No. 86209-51-0)

和名：メチル 2-[[[[[4,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-ピリミジニル]アミノ]カルボニル]アミノ]スルフォニル]ベンゾエート

英名：methyl 2-[[[[[4,6-bis(difluoromethoxy)-2-pyrimidinyl]amino]carbonyl]amino]sulfonyl]benzoate

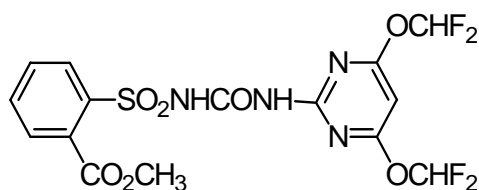
4. 分子式

$C_{15}H_{12}F_4N_4O_7S$

5. 分子量

468.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

プリミスルフロンメチルは、チバガイギーAG（現シンジェンタ AG）により開発されたスルホニルウレア系除草剤である。飼料用とうもろこしにおいて、イネ科雑草及び広葉雑草の防除に使用される。作用機序は、分枝鎖アミノ酸生合成に関与する、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。国内での登録はなく、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

米国資料（2002年）及びカナダ資料（2001年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～4）

各種運命試験（II.1～4）は、プリミスルフロンメチルのピリミジン環の2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチル）、フェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（[phe-¹⁴C]プリミスルフロンメチル）、分解物C、D、F及びGのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（[phe-¹⁴C]分解物C、[phe-¹⁴C]分解物D、[phe-¹⁴C]分解物F及び[phe-¹⁴C]分解物G）または分解物Eのピリミジン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pyr-¹⁴C]分解物E）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プリミスルフロンメチルに換算した。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) 動物体内運命試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各5匹）に[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチルまたは[phe-¹⁴C]プリミスルフロンメチルを、①0.5 mg/kg体重（以下、[1. (1)]において「低用量」という。）または500 mg/kg体重（以下、[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、②低用量の非標識体を14日間反復経口投与後に標識体を単回経口投与、③低用量で単回静脈内投与、④0、100、500、1,000、5,000または10,000 ppmの用量で28日間混餌し、投与5、12、19及び26日に低用量の標識体を投与して、動物体内運命試験が実施された。

経口及び静脈内投与後の尿中排泄量から、腸管吸収率は低用量群で94～103%、高用量群で23～32%と推定された。

尿及び糞中における放射能の回収率は、投与後2日で71～95%、投与後7日で88.5～102%であった。低用量群では、尿中排泄率は雄で総投与放射能（TAR）の23～31%、雌で35～77%TAR、糞中排泄率は雄で46～67%TAR、雌で13～48%TARであり、雄では糞中排泄が、雌では尿中排泄が優位であった。高用量群では雌雄とも83～93%TARが糞中に排泄された。

組織中の残留放射能は肝臓で最も多く、100 ppmの混餌投与群の標識体投与2日後の雄で6～7%TAR、雌で2～3%TAR検出されたが、投与7日後には0.2%TAR未満（<2.2 µg/g）に減少した。投与7日後における組織中の総残留放射能は0.5%TARであった。

糞尿中から親化合物及び11種類の代謝物が検出された。プリミスルフロンメチルは、高用量群よりも低用量群、雌よりも雄においてより広範に

代謝を受けた。主要代謝経路は、ピリミジン環の水酸化による B の生成とそれに続くピリミジン環の異性化、スルホニルウレア部位の開裂による C（糞中）及び D（尿中）の生成、さらに、ピリミジン環の代謝による未同定代謝物の生成であると考えられた。尿中の親化合物は、雄では尿中放射能の 30.2～39.7%、雌では 60.0～85.4% 検出された。この差は、雌では未変化の親化合物の腎排泄が優位であるのに対して、雄では代謝物の胆汁を介した排泄が主な経路であることに起因すると考えられた。（参照 2）

（2）動物体内運命試験（ニワトリ）

[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを、3.0 mg/kg 体重（飼料中濃度 50 ppm に相当）の用量で産卵鶏に 1 日 1 回、8 日間連続経口投与して動物体内運命試験が実施された。

総残留放射能（TRR）の大部分（>86%）が排泄物中に認められた。排泄物中の主要成分は親化合物及びその水酸化体（代謝物 B）であった。組織中残留放射能は 0.2% TAR 未満であり、残留放射能濃度は、肝臓（1.9 µg/g）、腎臓（0.4 µg/g）、血液（0.2 µg/g）及び脂肪（0.05 µg/g）で比較的高かった。卵に移行した放射能は 0.04% TAR 未満であった。（参照 4）

（3）動物体内運命試験（ヤギ）

[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは [phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを、3.0 mg/kg 体重（飼料中濃度 5 ppm に相当）の用量で泌乳ヤギに 1 日 1 回、10 日間連続経口投与して動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の大部分が尿中（78% TAR）及び糞中（19% TAR）に排泄された。尿、糞、肝臓及び乳汁中の主要成分は親化合物であった。[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチル投与群の尿、糞及び肝臓から代謝物 D が検出された。乳汁中の残留放射能は 0.22% TAR で、2 日以内に定常状態（～0.03 µg/g）に達した。（参照 4）

2. 植物体内運命試験

草丈 45 cm の飼料用とうもろこしに、水和剤に調製した [pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは [phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを 160 g ai/ha（推奨用量の約 5.3 倍）の用量で処理し、処理 20、38、66 及び 106 日後に植物体試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料の各部における残留放射能濃度は、標識位置及び試料採取時期にかかわらず低く、成熟期の茎で 0.017～0.072 mg/kg、穀粒及び穂軸で 0.004～0.008 mg/kg であった。植物体全体で 0.08 mg/kg 未満であり、茎葉サイレージ及び青刈り茎葉飼料で 0.014～0.056 mg/kg であった。

主要代謝経路は、フェニル基及びピリミジン環の水酸化及び抱合化、ス

ルホニルウレア部位の開裂であると考えられた。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを、乾土あたり 3.6 または 10.2 mg ai/kg の用量で砂壤土に処理し、1 年間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

プリミスルフロロンメチルの推定半減期は 31~62 日であった。主要分解物は、E (88.6% TAR)、D (23.1% TAR)、F (14.6% TAR) 及び ¹⁴CO₂ (11.7% TAR) であり、その他に少量の分解物として G (6.7% TAR) 及び C (3.9% TAR) が検出された。試験終了時点で、フェニル基標識放射能の 49.5% 及びピリミジン環標識放射能の 7.4% が非抽出性であった。(参照 4)

(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを、乾土あたり 3.6 または 10.2 mg ai/kg の用量で砂壤土に処理し、はじめの 30 日間は好氣的条件下で、その後 60 日間は嫌氣的条件下でインキュベートして嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

プリミスルフロロンメチルの推定半減期は 50~88 日であった。主要分解物は、E (17.1% TAR) 及び D (32.2% TAR) であり、その他に少量の分解物として C (9.0% TAR)、G (5.7% TAR) 及び ¹⁴CO₂ (0.2% TAR) が検出された。試験終了時点で、フェニル基標識放射能の 6.5% 及びピリミジン環標識放射能の 11.8% が非抽出性であった。(参照 4)

(3) 土壌中光分解試験

[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを、10.6 または 11.0 kg ai/ha の用量で酸性の砂壤土に処理し、土壌中光分解試験が実施された。

結果は両標識体で同様であり、推定半減期は[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチル及び[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルで 24.1 及び 24.2 日であった。なお、暗条件対照区では 24.1 及び 26.0 日であった。

主要分解物は、C (43.9% TAR) 及び E (37.9% TAR) であり、¹⁴CO₂ が 3.1% TAR 検出された。光分解はプリミスルフロロンメチルの主要分解経路ではないと考えられた。(参照 4)

(4) 土壌吸着試験

[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチル、[phe-¹⁴C]分解物 C、[phe-¹⁴C]分解物 D、[pyr-¹⁴C]分解物 E、[phe-¹⁴C]分解物 F 及び[phe-¹⁴C]分解物 G のそ

れぞれについて、4種類の米国土壌（砂土：pH 6.5、埴土：pH 5.9、砂壤土：pH 7.5 及び壤土：pH 6.7）を用いて土壌吸着試験が実施された。

親化合物及び5種類の分解物における吸着係数 K_{ads} は 0～2.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 0～74.5 であった。プリミスルフロンメチル及び分解物の土壌への吸着性は低く、脱着性及び移動性が高いと考えられた。（参照 4）

（5）土壌溶脱試験

4種類の米国土壌（砂土、砂壤土、埴壤土及び埴土）を充填した長さ 30 cm の土壌カラムにプリミスルフロンメチルを添加し、土壌溶脱試験が実施された。

いずれの土壌においても、3日間のリーチング期間終了後には溶出液中に 50～100%TAR が検出された。処理した放射能はカラム全体に分布していたが、同定は行われなかった。

砂壤土を充填した 30 cm の土壌カラムに、プリミスルフロンメチルを土壌あたり 8.5～8.9 mg ai/kg の用量で添加し、25℃で 30 日間前処理を行ったエイジドリーチング試験では、3日間の試験の終了時点で溶出液中に 83.1～85.6%TAR が検出され、その主要成分は親化合物（81.2～78.5%TAR）であった。砂壤土のような吸着性の低い土壌では地下浸透性が高いと考えられた。（参照 4）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 5、7 及び 9 の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]プリミスルフロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチルを添加し、暗条件下、25℃でインキュベートして加水分解試験が実施された。

各 pH の滅菌緩衝液における加水分解による推定半減期は表 1 に示されている。

主要分解物は C（46.8%TAR）及び E（43.4%TAR）であった。pH 9 の緩衝液中では、プリミスルフロンメチルは加水分解を受けなかった。（参照 4）

表 1 加水分解による推定半減期

	[phe- ¹⁴ C]プリミスルフロンメチル	[pyr- ¹⁴ C]プリミスルフロンメチル
pH 5 の滅菌緩衝液	25 日	26 日
pH 7 の滅菌緩衝液	560 日	990 日

(2) 水中光分解試験

pH 5、7 及び 9 の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを 5~6.7 mg/L となるように添加、または pH 9 の滅菌緩衝液に、[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを 6.18 mg/L となるように添加し、自然太陽光に 30 日間暴露して水中光分解試験が実施された。

プリミスルフロロンメチルの推定半減期は、pH 5 で 20.6 日、pH 7 で 248 日であった。pH 9 では算出できなかった。いずれの pH においても、対照区と処理区の分解率は同様であったことから、本試験でみられた分解は主として加水分解に起因するものと考えられた。

主要分解物は C (54.6% TAR) 及び D (10.2% TAR) であり、その他に少量の分解物として E (2.0% TAR) 及び F (0.7% TAR) が検出された。
(参照 4)

(3) 好気的水中運命試験

自然水（池水または河川水）/底質系に、[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを 100 g ai/ha の用量で添加し、20℃で 273 日間インキュベートして好気的水中運命試験が実施された。

自然水/底質系における推定半減期は表 2 に、分解物は表 3 に示されている。(参照 4)

表 2 自然水/底質系における推定半減期

試験系	[pyr- ¹⁴ C]プリミスルフロロンメチル	[phe- ¹⁴ C]プリミスルフロロンメチル
池水/底質	39 日/94 日	15 日/20 日
河川水/底質	43 日/47 日	50 日/57 日

表 3 自然水/底質系における分解物

試験系	分解物 (%TAR)
池水	F(52.4~54.1)、 ¹⁴ CO ₂ (18.1~48.4)、H(16.5)、G(9.2)、E(4.8)、D(4.0)、I(0.9)、未知物質(11.1~12.7)
池底質	H(37.1)、F(13.4~17.0)、G(3.1)、D(2.6)、E(1.8)、C(1.0)、未知物質(4.2~6.8)
河川水	F(32.0~44.0)、 ¹⁴ CO ₂ (15.0~41.0)、H(25.2)、I(4.0)、E(3.9)、D(2.4)、G(2.2)、未知物質(6.7~12.8)
河川底質	H(33.0)、E(2.3)、D(2.3)、G(1.2)、C(0.8)、未知物質(1.5~1.9)

5. 土壌残留試験

カナダの圃場 3 カ所（壤土、壤質砂土及びシルト質壤土）及び米国の圃場 2 カ所において、土壌残留試験が実施された。プリミスルフロロンメチルの推定半減期は、カナダ土壌で 9.5～21 日、米国土壌で 2.5～11 日であった。（参照 4）

6. 作物残留試験

飼料用とうもろこしを用いて、プリミスルフロロンメチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

2～6 葉期のとうもろこしに、プリミスルフロロンメチル水和剤を 40 g ai/ha（推奨用量の 1.3 倍）の用量で処理し、最終処理 88～137 日後に採取した穀粒における残留値はいずれも定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。茎葉サイレージ、青刈り茎葉飼料及び乾燥飼料（fodder）における残留値もすべて定量限界未満（<0.05 mg/kg）であった。（参照 4）

7. 家畜残留試験

（1）乳牛

ホルスタイン種及びジャージー種乳牛（11 頭）に、プリミスルフロロンメチルを飼料中濃度 5、25 及び 50 ppm に相当する用量で 28 日間カプセル経口投与して残留試験が実施された。

組織、脂肪及び血液における親化合物の残留値は検出限界未満（<0.05 mg/kg）であり、乳汁における残留値は 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 4）

（2）ニワトリ

白色レグホーン種の成熟雌（60 羽）に、プリミスルフロロンメチルを飼料中濃度 0.1、0.5 及び 1.0 ppm に相当する用量で 28 日間混餌投与して残留試験が実施された。

卵、筋肉、肝臓及び脂肪における親化合物の残留値は検出限界未満（<0.05 mg/kg）であった。（参照 4）

8. 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。

9. 急性毒性試験

プリミスルフロンメチルのラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。(参照 2、4)

表 4 急性毒性試験概要

投与経路	動物種・数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,050	立毛、流涙、散瞳、縮瞳、多尿、下痢、眼球突出
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,010	下痢、活動低下、消瘦
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)	立毛、透明鼻汁、流涙、流涎、縮瞳、眼瞼下垂、眼球突出
		>4.81	

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼において結膜炎が認められたが、72 時間以内に回復した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 2、4)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、結果は陰性であった。(参照 2、4)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、300、3,000、10,000 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 5 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (15 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (150 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 5 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"> ・切歯の異常（退色、陥凹） ・頭蓋冠軟化 ・精巣小型化、絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯の異常（短縮/折損） ・精巣萎縮、変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少 	3,000 ppm 以下 毒性所見なし
300 ppm 以下	毒性所見なし	

（2）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、25、1,000 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 6 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄 1 例、雌 3 例に胆嚢の軽度な上皮過形成が、雌 1 例に粘膜肥厚がみられたが、イヌの 1 年間慢性毒性試験[12. (1)]では 10,000/5,000 ppm 投与群においても胆嚢に悪影響は認められなかったことから、これらの変化は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4）

表 6 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少 ・軽度消瘦 ・食欲不振 ・甲状腺/上皮小体絶対及び比重量¹、対脳重量比²減少 ・甲状腺ろ胞コロイド減少 ・甲状腺傍ろ胞細胞過形成 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加、PT 延長 ・胆嚢：膨満、粘膜肥厚、上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少 ・軽度消瘦 ・食欲不振 ・甲状腺/上皮小体絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・甲状腺ろ胞コロイド減少 ・甲状腺傍ろ胞細胞過形成 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・胆嚢：膨満、粘膜肥厚、上皮過形成
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

¹ 体重比重量を比重量という（以下、同じ）。

² 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下、同じ）。

(3) 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4）

1.2. 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、25、1,000 及び 10,000/5,000 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。なお、高用量投与群では体重減少がみられたため、投与 11 週以降は投与量を 5,000 ppm に下げて投与が継続された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において、10,000/5,000 ppm 投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等が、雌で甲状腺過形成等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 7 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000/5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ RBC、Hb 及び Ht 減少・ PLT 増加・ T.Chol 減少・ 肝退色・ 肝比重量増加・ 肝細胞空胞化・ 甲状腺過形成	<ul style="list-style-type: none">・ T.Chol 減少・ 肝退色・ 肝比重量増加・ 肝細胞空胞化・ 甲状腺過形成
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 70 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、300、3,000、10,000/8,000 及び 20,000 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。なお、20,000 ppm 投与群の動物については、著しい体重増加抑制がみられたため投与 13 週ですべてと殺され、10,000 ppm 投与群では投与 14 週以降の投与量を 8,000 ppm に下げて投与が継続された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000/8,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雄で 300 ppm

(15 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (150 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 8 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
10,000/8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣軟化、萎縮 ・切歯の異常(剥落/不整形、白色化、不正咬合、欠損) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・切歯の異常(剥落/不整形、白色化、不正咬合、欠損)
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制	3,000 ppm 以下
300 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)①

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(0、10、300、3,000 及び 10,000/7,000 ppm)投与による 18カ月間発がん性試験が実施された。なお、10,000 ppm 投与群では投与 23 週に投与量を 7,000 ppm に下げて投与が継続された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

腫瘍性病変として、肝細胞腺腫が 3,000 ppm 投与群の雄で 56%、雌で 18%、10,000/7,000 ppm 投与群の雄で 50%、雌で 38%、肝細胞癌が 10,000/7,000 ppm 投与群の雌で 26%に認められ、これらの頻度は統計学的に有意であり、背景データの範囲を上回るものであった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で死亡率増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm(雄:40.2 mg/kg 体重/日、雌:50.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝腫瘍の発生頻度増加が認められた。(参照 2、4)

表 9 18カ月間発がん性試験(マウス)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000/7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・精巣:軟化/小型化/退色/斑/石灰化 ・精巣上体無精子症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・腎臓:表面粗造/顆粒状/退色/萎縮腎、慢性腎炎 ・肝臓:腫瘍/斑/巨大細胞/巨大核/好塩基性変異細胞巣 ・肝細胞癌増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・体重増加抑制 ・腎絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・肝絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・腎臓:表面粗造/顆粒状/退色/萎縮腎、慢性腎炎 ・肝臓:腫瘍/斑/巨大細胞/巨大核/好塩基性変異細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・肝絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・歯の異常(不正咬合、形成不全) ・過骨症(大腿骨、頭蓋骨、歯茎) ・肝細胞腺腫増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣変性 ・歯の異常（不正咬合、形成不全） ・過骨症（大腿骨、頭蓋骨、歯茎） ・肝細胞腺腫増加 	
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）18 カ月間発がん性試験（マウス）② [補足試験]

ICR マウス（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（0、500、1,000 及び 1,500 ppm）投与による 18 カ月間発がん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。

本試験では、肝腫瘍の発生頻度には投与群と対照群の間で差は認められなかったため、発がん性に関する無影響量は雌雄とも本試験の最高用量 1,500 ppm（雄：185 mg/kg 体重/日、雌：239 mg/kg 体重/日）であり、1,000 ppm 以上投与群の雄で Alb 減少、雌で TP 減少が認められたため、慢性毒性に関する無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：61 mg/kg 体重/日、雌：77 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、1,500 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大、腎症及び精巣変性が認められたことから、最大耐量は 1,500 ppm 付近であると考えられ、前述の試験[12. (3)]において肝腫瘍が認められた用量は最大耐量を超える量であることが確認された。したがって、[12. (3)]において設定された無毒性量は妥当なものであると考えられた。（参照 4）

表 10 18 カ月間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣変性 ・腎症 	・小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	・Alb 減少	・TP 減少
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 3 . 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（0、10、1,000 及び 5,000 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 11 に示されている。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の P 雄及び F₁ 雄で体重増加抑制等が、児動物では 5,000 ppm 投与群の F₂ 雌雄で哺育期間中の低体重が認められたため、無毒性量は、親動物では雄で 1,000 ppm（50 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 5,000 ppm（250 mg/kg 体重/日）、

児動物で 1,000 ppm (50 mg/kg 体重/日) であると考えられた。5,000 ppm 投与群の F₁ 雄で精細管萎縮及び精子形成欠如が認められたが、繁殖能に関する各種パラメータには悪影響は認められなかった。(参照 2、4)

表 11 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	5,000 ppm	・ 体重増加抑制	毒性所見なし	・ 体重増加抑制 ・ 精巣絶対及び比重量減少 ・ 精細管萎縮、精巣上体の無精子症を伴う精子形成欠如	毒性所見なし
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	毒性所見なし		・ 低体重 (哺育 14 及び 21 日)	
	1,000 ppm 以下			毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Tween 80 を含む 3% コーンスターチ水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物にはいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったが、胎児では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 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、4)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、50、及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児にはいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 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 4)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 19 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、300 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Tween 80 を含む 3% コーンス

ターチ水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

300 mg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に流産増加、摂餌量減少、体重増加抑制及び糞の異常が認められた。600 mg/kg 体重/日投与群では母動物 2 例が死亡した。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に流産増加等が認められたが、胎児にはいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 600 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 4. 遺伝毒性試験

プリミスルフロンメチル (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) 及び卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、ラット及びヒト肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2、4)

表 12 遺伝毒性試験概要

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 株)	1~5,000 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 (V79)	20~100 µg/mL	陰性
		チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO)	75~600 µg/mL	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.4~400 µg/mL	陰性
		ラット初代培養肝細胞	1~500 µg/mL	陰性
		ヒト初代培養肝細胞	20~400 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄 8 匹)	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/- 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「プリミスルフロンメチル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたプリミスルフロンメチルは、速やかに吸収及び排泄された。プリミスルフロンメチルの主要排泄経路には性差がみられ、低用量（0.5 mg/kg 体重）群の雄では糞中、雌では尿中であり、高用量（500 mg/kg 体重）群では雌雄とも糞中であつた。臓器・組織への残留性は認められなかつた。動物体内における主要代謝経路は、ピリミジン環の水酸化による B の生成とそれに続くピリミジン環の異性化、スルホニルウレア部位の開裂による C 及び D の生成であると考えられた。

飼料用とうもろこしを用いた植物体内運命試験では、植物体における残留放射能濃度は 0.08 mg/kg 未満と少なかつた。主要代謝経路は、フェニル基及びピリミジン環の水酸化及び抱合化、スルホニルウレア部位の開裂であると考えられた。

各種毒性試験結果から、プリミスルフロンメチル投与による影響は主に切歯、骨、肝臓、腎臓、精巣（ラット及びマウス）及び甲状腺（イヌ）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。発がん性試験では、雌雄マウスで肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプリミスルフロンメチル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 13 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ウサギを用いた発生毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であつたので、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
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	10 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 13 各試験における無毒性量の比較

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	カナダ	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、10、300、3,000、 10,000、20,000 ppm	15	30 (NOEL)	雄：15 雌：150
		0、0.5、15、150、500、 1,000	体重、体重増加量 減少、摂餌量減少、 食餌効率減少	雌雄：体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、10、300、3,000、 10,000/8,000 ^a ppm	15	12.4 (NOEL)	雄：15 雌：150
		0、0.5、15、150、500	雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、10、1,000、5,000 ppm	親動物、児動物、 繁殖能：50	親動物、児動物、 繁殖能：50 (NOEL)	親動物 雄：50 雌：250 児動物：50
		0、0.5、50、250	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重 繁殖能：精細管萎縮、精子形成欠如	親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 繁殖能：精細管萎縮、精子形成欠如	親動物：体重増加抑制、精細管萎縮、精子形成欠如等 児動物：低体重 (繁殖の指標に悪影響は認められない)
発生毒性 試験①	0、100、500、1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延	母動物：1,000 胎児：100(NOEL) 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	
発生毒性 試験②	0、10、50、100		母動物、胎児： 100 (NOEL) 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物、胎児： 100 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	

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	カナダ	食品安全委員会 農薬専門調査会
マウス	18 カ月間 発がん性 試験①	0、10、300、3,000、 10,000/7,000 ^b ppm 雄：0、1.35、40.2、 408、1,160 雌：0、1.72、50.8、 512、1,390	40.2 死亡率増加、体重 増加量減少、腎、 肝、精巣、歯及び 骨に対する毒性 (肝腫瘍発生頻 度増加)	40.2 雄：死亡率増加等 雌：切歯の異常等 (肝腫瘍発生頻 度増加)	雄：40.2 雌：50.8 雌雄：死亡率増加 等 (雌雄：肝腫瘍発 生頻度増加)
	18 カ月間 発がん性 試験②	0、500、1,000、1,500 ppm 雄：0、61、122、185 雌：0、77、155、239	/	61 (NOEL) 雄：Alb 減少 雌：TP 減少 (発がん性は認 められない)	雄：61 雌：77 雄：Alb 減少 雌：TP 減少 (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、300、600	母動物：10 胎児：600 母動物：流産、体 重増加抑制 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認 められない)	母動物、胎児： 10 (NOEL) 母動物：体重増加 抑制、糞の異常 胎児：流産 (催奇形性は認 められない)	母動物：10 胎児：600 母動物：流産増加 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、25、1,000、10,000 ppm 0、0.6、25、250	25 体重増加抑制、摂 餌量減少等	25 雌雄：体重増加抑 制、摂餌量減少等	雌雄：25 雌雄：体重増加抑 制等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、25、1,000、 10,000/5,000 ^c ppm 0、0.6、25、250/125	25 RBC、Hb 及び Ht 減少等	28.1 (NOEL) 雌雄：貧血等	雌雄：25 雄：RBC、Hb 及 び Ht 減少等 雌：甲状腺過形成 等
ADI (cRfD)			NOAEL：25 UF：100 cRfD：0.25	NOEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1 年間 慢性毒性試験	ウサギ 発生毒性試験	ウサギ 発生毒性試験

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数 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を記した。

a：投与 13 週以降 8,000 ppm に下げた。

b：投与 23 週以降 7,000 ppm に下げた。

c：投与 11 週以降 5,000 ppm に下げた。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	CGA-239769	5-hydroxy-primidinyl- primisulfuron-methyl
C	CGA-120844	2-carboxymethyl-benzene sulfonamide
D	CGA-27913/147087	saccharin, <i>O</i> -benzoic sulfimide
E	CGA-171683	2-amino-4,6-bis(difluoromethoxy)-pyrimidine
F	CGA-191429	primisulfonic acid
G	CGA-177288	<i>O</i> -sulfonamide benzoic acid
H	CGA-239771	2-urea-4,6-bis(difluoromethoxy)-pyrimidine
I	CGA-219741	3-(4,6-bis(difluoromethoxy)-pyrimidin-2-yl)-1-(2-methoxycarbonyl-5-hydroxy-phenylsulfonyl)-urea

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
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 : Primisulfuron-methyl Toxicology Chapter for RED (2002)
- 3 US EPA : Primisulfuron-methyl－Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee (2002)
- 4 Health Canada : Proposed Regulatory Decision Document (PRDD) (2001)
- 5 食品健康影響評価について
(URL : [http:// www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-primisulfuron-methyl-191218.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-primisulfuron-methyl-191218.pdf))
- 6 第 220 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 7 第 19 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_dai19/index.html)
- 8 第 47 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_dai47/index.html)