

## 5. 土壌残留試験

洪積火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・壤土（岡山）を用いて、アジメスフロロン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6に示されている。（参照2）

表6 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）
			アジメスフロロン
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

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、アジメスフロロン及び代謝物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)			
					アジメスフロロン		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 <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (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 以上投与群の雌で腭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"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ MCV、MCH 及び網状赤血球数増加</li> <li>・ WBC 及びリンパ球比率増加</li> <li>・ 血中リン増加、クロール低下</li> <li>・ 尿 pH 低下、尿の混濁、尿沈渣中の針状結晶</li> <li>・ 脾及び脾絶対及び比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・ 膵腺房細胞肥大（チモーゲン顆粒充満）</li> <li>・ 脾のうっ血及び髄外造血亢進</li> <li>・ 骨髄造血亢進</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・ MCV 及び MCH 増加</li> <li>・ リンパ球比率増加</li> <li>・ 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</li> <li>・ 脾の髄外造血亢進</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> </ul>
5,000 ppm 以上	5,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 膵腺房細胞肥大</li> </ul>
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"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 精巢比重量増加</li> <li>・ 膵腺房細胞の肥大及びチモーゲン顆粒減少</li> <li>・ 精細管の巨細胞形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 膵腺房細胞の肥大及びチモーゲン顆粒減少</li> </ul>
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	

<sup>3</sup> 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 ppm<sup>4</sup>) 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"> <li>・切迫と殺 (2 例)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下 (2~4 週時)</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・胸腺萎縮</li> <li>・[褐色尿、尿量減少、pH 低下及び尿比重増加]</li> <li>・[脾絶対重量増加]</li> <li>・[脾髄外造血亢進]</li> <li>・[肝細胞変性、壊死、出血及び褐色色素沈着]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (1 例)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下 (2~7 週時)</li> <li>・AST 増加</li> <li>・膵腺房細胞肥大</li> <li>・[褐色尿、尿量減少、ビリルビン尿、pH 低下、尿比重増加]</li> <li>・[脾及び卵巣絶対及び比重量増加]</li> <li>・[脾絶対重量増加]</li> <li>・[骨髄造血亢進]</li> <li>・[肝細胞変性、壊死、うっ血、細胞浸潤 (単核球及び多形核細胞)]</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> <li>・膵腺房細胞肥大</li> <li>・[ビリルビン尿]</li> <li>・[脾比重量増加]</li> <li>・[肝の細胞浸潤 (単核球及び多形核細胞)]</li> <li>・[腎近位尿細管上皮の硝子滴変性]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・[Ht、Hb 及び RBC 減少]</li> <li>・[MCV、MCH 及び網状赤血球比率増加]</li> <li>・[脾比重量増加]</li> <li>・[膵腺房細胞肥大]</li> </ul>
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・[Ht、Hb 及び RBC 減少]</li> <li>・[MCV、MCH 及び網状赤血球比率増加]</li> <li>・[骨髄造血亢進]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・[脾髄外造血亢進]</li> <li>・[び慢性肝細胞肥大]</li> <li>・[腎近位尿細管上皮の硝子滴変性]</li> </ul>
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。

<sup>4</sup> 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 F<sub>1</sub> 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 ( $617 \times 10^6/g$ ) を越えており、8,000 ppm 投与群の値が背景データの下限 ( $579 \times 10^6/g$ ) 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、F<sub>1</sub> 雄: 11.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄: 90.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物	8,000 ppm	・膵絶対及び比重量増加 ・膵腺房細胞肥大	・膵絶対及び比重量増加 ・膵腺房細胞肥大	・膵絶対及び比重量増加 ・膵腺房細胞肥大
	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
	125 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
児動物	8,000 ppm	・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

### (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/日投与群で流産、体重増加抑制（妊娠 20 日まで）、摂餌量低下（投与期間中）及び膵腫大が認められた。

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、アジムスルフロンの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
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	100~5,000 µg/7 <sup>°</sup> イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	78~5,000 µg/7 <sup>°</sup> マウス (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 <sup>°</sup> マウス (+/-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
in vivo	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/7 <sup>°</sup> マウス (+/-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/7 <sup>°</sup> マウス (+/-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/7 <sup>°</sup> マウス (+/-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/7 <sup>°</sup> マウス (+/-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、いずれもごく低濃度であった。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、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。

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) <sup>1)</sup>	
			農薬抄録	EU <sup>2)</sup>
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 <sub>1</sub> 雄：0、11.4、90.4、724 F <sub>1</sub> 雌：0、12.4、96.5、783	親動物 P雄：9.59 P雌：10.9 F <sub>1</sub> 雄：11.4 F <sub>1</sub> 雌：12.4 児動物 P雄：76.6 P雌：85.2 F <sub>1</sub> 雄：90.4 F <sub>1</sub> 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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	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](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](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html))