

農薬評価書

ピリミスルファン

2009年8月

食品安全委員会

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) 吸収	7
(2) 分布	7
(3) 代謝物同定・定量	8
(4) 排泄	10
2. 植物体内運命試験	11
3. 土壌中運命試験	12
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	12
(2) 土壌吸脱着試験	13
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験	13
(2) 水中光分解試験	13
5. 土壌残留試験	14
6. 作物残留試験	14
7. 一般薬理試験	15
8. 急性毒性試験	15
(1) 急性毒性試験（原体）	15
(2) 急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）	16
(3) 急性神経毒性試験（ラット）	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17

1 0. 亜急性毒性試験	18
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	18
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	19
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	19
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	19
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ：追加試験)	20
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	20
(4) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	21
(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)	22
1 2. 生殖発生毒性試験	23
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	23
(2) 発生毒性試験 (ラット)	24
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	24
1 3. 遺伝毒性試験	25
1 4. その他の試験	27
(1) 肝における <i>in vitro</i> 代謝試験 (ラット、イヌ及びヒトの種間比較)	27
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)	27
Ⅲ. 食品健康影響評価	28
・別紙1：代謝物/分解物略称	31
・別紙2：検査値等略称	32
・参照	33

<審議の経緯>

- 2007年 10月 16日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準設定依頼（新規：水稲）
- 2007年 10月 30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1030004号）、関係書類
の接受（参照1～57）
- 2007年 11月 1日 第213回食品安全委員会（要請事項説明）（参照58）
- 2008年 3月 31日 第20回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照59）
- 2008年 12月 5日 追加資料受理（参照60）
- 2008年 12月 22日 第26回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照61）
- 2009年 5月 20日 第51回農薬専門調査会幹事会（参照62）
- 2009年 7月 16日 第294回食品安全委員会（報告）
- 2009年 7月 16日 から8月14日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 8月 25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
- 2009年 8月 27日 第299回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）

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

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年7月9日から

<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
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

山手丈至
與語靖洋
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
三枝順三***

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
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

スルホンアニリド系除草剤である「ピリミスルファン」(CAS No. 221205-90-9)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、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピリミスルファン投与による影響は、主に中枢神経(イヌ)、血液学的指標及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量が33.5 mg/kg 体重/日、より長期の試験である2世代繁殖試験における無毒性量が35.2 mg/kg 体重/日であったが、この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量は35.2 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。

以上より、食品安全委員会は、各動物種における無毒性量の最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の35.2 mg/kg 体重/日であると考え、これを根拠として、安全係数100で除した0.35 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：ピリミスルファン

英名：pyrimisulfan (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2'-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-1,1-ジフルオロ-6'-(メトキシメチル)メタンスルホンアニリド

英名：(RS)-2'-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)(hydroxy)methyl]-1,1-difluoro-6'-(methoxymethyl)methanesulfonanilide

CAS (No. 221205-90-9)

和名：N[2-[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)ヒドロキシメチル]-6-(メトキシメチル)フェニル]-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

英名：N[2-[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)hydroxymethyl]-6-(methoxymethyl)phenyl]-1,1-difluoromethanesulfonamide

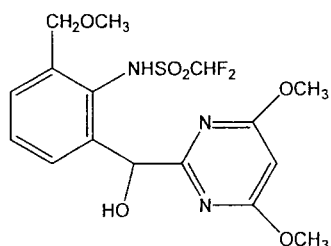
4. 分子式

C₁₆H₁₉F₂N₃O₆S

5. 分子量

419.40

6. 構造式



S体：R体=1：1

7. 開発の経緯

ピリミスルファンは、クミアイ化学工業株式会社、株式会社ケイ・アイ研究所及びイハラケミカル工業株式会社の共同研究において、1984年に見いだされたピリミジニルカルボキシ系除草剤の中から、1995年に開発されたスルホンアニリド誘導体である。植物体の分岐鎖アミノ酸合成阻害により除草活性を示し、主要な水田雑草に対し幅広い殺草スペクトラムを有する。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稻）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、ピリミスルファン¹のベンゼン環の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの([ben-¹⁴C]ピリミスルファン)及びピリミジン環の2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([pyr-¹⁴C]ピリミスルファン)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ピリミスルファンに換算した。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) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各4匹) に[ben-¹⁴C]ピリミスルファンを5 mg/kg 体重 (以下[1.]において「低用量」という。) または300 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。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表1に示されている。雌の血漿中及び全血中最高濃度 (C_{max}) は雄に比べ高い値を示した。消失半減期 (T_{1/2}) は雌より雄で長かった。血漿中と全血中の放射能濃度の比較から、放射能は血球中にはほとんど分布しないと考えられた。(参照2)

表1 血漿及び全血中放射能濃度推移

投与量	5 mg/kg 体重				300 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
試料								
T _{max} (時間)	0.25	0.25	0.25	0.25	1	1	1	1
C _{max} (µg/g)	11.1	5.30	12.4	6.38	516	319	597	393
T _{1/2} (時間)	20.8	14.9	6.4	5.9	31.9	27.9	15.7	19.9

② 吸収率

胆汁排泄試験[1. (4)③]より得られた胆汁、尿、肝臓及びカーカス¹中の放射能の合計より算出された吸収率は、低用量群で89~91%、高用量群で82~87%であった。(参照2)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各9匹) に[ben-¹⁴C]ピリミスルファンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は、表2に示されている。

残留放射能は、T_{max} 付近では胃、小腸、肝臓及び腎臓に、投与120時間後では肝

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

臓、腎臓及び大腸に比較的高濃度で認められた。投与 120 時間後には他のほとんどの組織で、組織中放射能濃度が血漿中濃度より低いか、放射能が検出されなかった。
(参照 2)

表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近*	120 時間後
5 mg/kg 体重	雄	胃(46.6)、肝臓(31.0)、腎臓(21.1)、小腸(20.4)、血漿(12.7)、全血(7.2)	肝臓及び腎臓(0.012)、大腸(0.008)、血漿(0.006)、全血(0.004)
	雌	肝臓(41.3)、胃(40.8)、小腸(20.5)、腎臓(17.0)、血漿(13.6)、大腸(9.24)、全血(7.87)	大腸(0.009)、肝臓(0.008)、腎臓(0.008)、小腸(0.003)、脾臓(0.003)、カーカス(0.003)
300 mg/kg 体重	雄	胃(1,800)、小腸(521)、血漿(372)、前立腺(308)、肺(253)、肝臓(240)、全血(229)	肝臓(0.918)、大腸(0.660)、血漿(0.644)、腎臓(0.545)、全血(0.447)、全血(0.433)
	雌	胃(643)、血漿(444)、小腸(390)、全血(292)	カーカス(0.801)、大腸(0.702)、小腸(0.622)、肝臓(0.362)、腎臓(0.345)、胃(0.334)、血漿(0.248)、皮膚(0.152)、筋肉(0.105)、肺(0.095)、全血(0.085)

注) *: 5 mg/kg 体重投与群 : 投与 15 分 (0.25 時間) 後、300 mg/kg 体重投与群 : 投与 1 時間後

(3) 代謝物同定・定量

体内分布試験[1. (2)]、尿及び糞中排泄試験-1 及び 2[1. (4)①及び②]、胆汁中排泄試験[1. (4)③]で得られた尿、糞、胆汁、血漿及び組織を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び組織中の代謝物は表 3 に示されている。

未変化のピリミスルファンは、尿中、糞中及び胆汁中には検出されないか、存在してもごく少量であったが、血漿及び組織中では主要成分であった。代謝物に標識位置による大きな違いは認められず、いずれの試料中でも代謝物 M-1 が比較的多く存在した。[ben-¹⁴C]ピリミスルファン投与群の糞中では代謝物 M-16 が主要代謝物であった。

ピリミスルファンのラット体内における主要代謝経路は、ピリミジン環側鎖の O-脱メチル化による代謝物 M-1 の生成、それに続く水酸化による M-14 の生成と考えられた。M-14 はさらにグルクロン酸抱合を受けた。もう一つの経路として、架橋部分の開裂による M-16 の生成が考えられた。その他に O-脱メチル化、水酸化、グルクロン酸抱合化等の複合的な反応を経て、多くの代謝物を生じたと考えられた。

(参照 2)

表3 尿、糞、胆汁、血漿及び組織中の代謝物(%TAR)

試験群	標識体、投与量	試料	親化合物	代謝物
尿及び糞中排泄-1	[ben- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 5 mg/kg 体重 ¹⁾	尿	—	M-1(9.6~13.1)、uk-A 及び uk-C(4.6~6.1)、M-9(4.3~4.8)、M-5(2.9~4.8)、M-14(1.8~3.4)、M-2(0.5~1.0)
		糞	<0.3~0.1	M-16(11.9~13.7)、M-1(5.2~9.2)、uk-A 及び uk-C(3.1~6.1)、M-14(1.2~4.2)、M-9(1.9~2.5)、M-5(0.7~1.0)、M-2(0.2~0.5)、M-6(0.2~0.5)
	[pyr- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 5 mg/kg 体重 ¹⁾	尿	—	M-1(9.2~17.4)、M-5(9.1~10.0)、M-9(4.8~5.0)、uk-A 及び uk-C(3.3~5.1)、M-14(1.6~2.1)、M-2(0.3~1.4)
		糞	0.2	M-14(8.2~12.7)、M-1(5.6~7.2)、M-5(2.2~3.1)、uk-A 及び uk-C(2.4~2.8)、M-2(0.4~0.7)、M-6(0.3~0.6)
尿及び糞中排泄-2	[ben- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 5 mg/kg 体重 ¹⁾	尿	—	M-1(13.8~18.2)、uk-A 及び uk-C(5.4~6.5)、M-9(5.3~6.2)、M-5(2.4~3.4)、M-14(1.3~1.4)、M-2(0.7~1.7)
		糞	0.1	M-16(10.8~12.3)、M-1(6.1~7.4)、uk-A 及び uk-C(4.0~4.4)、M-14(3.6~6.4)、M-9(1.8~1.9)、M-5(0.7~0.9)、M-2(0.5~0.6)、M-6(0.2~0.3)
	[ben- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 300 mg/kg 体重 ¹⁾	尿	1.0~4.3	M-1(20.6~24.8)、M-2(4.0~9.8)、M-9(2.4~8.0)、uk-A 及び uk-C(3.0~3.2)、M-5(0.7~1.5)、M-14(0.5~0.8)
		糞	0.3~0.4	M-1(15.0~15.2)、M-14(4.5~5.6)、M-9(1.5~3.8)、M-16(2.1~2.8)、uk-A 及び uk-C(2.3)、M-5(0.3~0.4)、M-2(0.1~0.3)、M-6(0.1)
胆汁中排泄	[ben- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 5 mg/kg 体重 ²⁾	胆汁	0.1	M-14-glucu(11.7~19.3)、uk-C(2.9~4.1)、M-5(2.4~2.9)、M-1(2.4~2.8)、M-5-glucu(2.3~2.4)、uk-A(1.2~2.0)、M-9(0.6~0.8)、M-2(0.1)
	[ben- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 300 mg/kg 体重 ³⁾		1.3~1.8	M-1(5.9~9.9)、M-14-glucu(6.7~8.0)、M-5(2.3~2.4)、uk-C(1.3~2.0)、uk-A(1.6)、M-9(1.3~1.5)、M-5-glucu(0.7~0.8)、M-2(0.4~0.5)
	[pyr- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 5 mg/kg 体重 ⁴⁾		0.2	M-14-glucu(18.1)、M-5(4.9)、uk-C(4.0)、M-1(3.7)、uk-A(2.9)、M-5-glucu(2.1)、M-9(1.0)
体内分布	[ben- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 5 mg/kg 体重 ⁵⁾	血漿	49.9~55.0	M-1(17.5~18.5)、M-2(5.1~5.5)、M-5(3.3~5.4)、M-9(1.5~2.9)
		肝臓	15.5~20.6	M-1(43.9~44.0)、M-2(3.8~5.2)、M-9(4.3~4.5)、M-5(0.5~0.7)
		腎臓	7.2~7.5	M-1(29.9~43.9)、M-2(3.6~6.0)、M-5(1.0~1.4)
		小腸	12.5~20.7	M-1(15.9~16.0)、uk-C(7.0~10.0)、M-9(1.6~4.0)、M-5(1.2~1.8)、M-2(0.3~0.9)
	[ben- ¹⁴ C] ピリミルスルファン 300 mg/kg 体重 ⁵⁾	血漿	77.3~85.3	M-1(5.6~7.4)、M-2(3.3~6.3)、M-5(0.1~0.5)、M-9(<0.1~0.3)
		肝臓	59.5~78.4	M-1(12.5~14.9)、M-2(4.4~8.6)、M-9(<0.3~1.6)、M-5(<0.2~<0.3)
		腎臓	39.0~54.1	M-1(31.4~32.5)、M-2(5.1~7.6)、M-5(<0.2~<0.3)
		小腸	27.1~37.6	M-1(25.8~26.9)、uk-C(4.8~6.4)、M-5(1.2~4.9)、M-9(0.5~0.9)、M-2(<0.1)

注 1) 投与後 48 時間累計値、2) 投与後 12 時間累計値、3) 投与後 24 時間累計値、
 4) 投与後 9 時間累計値、5) T_{max} における組織中の代謝物
 T_{max} : 5 mg/kg 体重投与群 ; 0.25 時間 (15 分) 、 300 mg/kg 体重投与群 ; 1 時間
 組織中代謝物 : 組織中総残留放射能(TRR)に対する割合
 — : 不検出

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄-1

Fischer ラット（一群雌雄各 2 匹）に[ben-¹⁴C]ピリミスルファンまたは[pyr-¹⁴C]ピリミスルファンを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 120 時間の尿及び糞中排泄率は、表 4 に示されている。

排泄は速やかで、両標識体で、投与後 48 時間に総投与放射能 (TAR) の 89.2～95.2%が尿及び糞中に排泄された。呼気中への排泄は投与後 120 時間で、いずれの試験群も 0.02%TAR 以下であった。両標識体で排泄に差は認められなかった。(参照 2)

表 4 尿及び糞中排泄率（総投与量に対する割合、%TAR）

標識体	[ben- ¹⁴ C]ピリミスルファン				[pyr- ¹⁴ C]ピリミスルファン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
24 時間	51.1	33.5	26.0	40.3	42.7	36.3	32.9	47.6
48 時間	55.7	34.6	47.9	41.3	57.4	37.5	46.9	48.3
120 時間	56.4	41.0*	51.9	43.7*	58.5	39.2*	47.9	50.6*

注) *: ケージ洗浄液を含む

② 尿及び糞中排泄-2

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[ben-¹⁴C]ピリミスルファ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。

投与後 24 及び 120 時間の尿及び糞中排泄率は、表 5 に示されている。

排泄は速やかで、投与後 72 時間で、88%TAR 以上の放射能が尿及び糞中に排泄された。投与後 120 時間で、低用量群では糞中排泄が尿中よりやや多かったが、高用量群では逆に尿中排泄が糞中よりやや多かった。(参照 2)

表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重				300 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
24 時間	44.6	42.7	46.4	44.3	26.5	47.1	22.8	47.9
120 時間	49.8	47.1*	51.0	47.9*	42.1	53.6*	36.9	59.6*

注) *: ケージ洗浄液を含む

③ 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ben-¹⁴C]ピリミスルファンを低用量または高用量で単回経口投与し、また、胆管カニューレを挿入

した Fischer ラット（一群雄 5 匹）に [pyr-¹⁴C]ピリミスルファンを低用量で単回経口投与して、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 6 に示されている。

排泄に関して、標識体、用量及び性別による差は認められず、糞中の排泄は大部分が胆汁を介したものであると考えられた。（参照 2）

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]ピリミスルファン				[pyr- ¹⁴ C]ピリミスルファン
	5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雄	雌	雄
胆汁	44.2	31.0	39.4	31.6	47.0
尿	47.0	57.3	46.8	48.5	42.6
糞	2.7	2.5	5.5	4.4	4.3

2. 植物体内運命試験

2.0～2.2 葉期に水稻（品種：コシヒカリ）をポットに移植し、移植 3 日後に [ben-¹⁴C]ピリミスルファンまたは [pyr-¹⁴C]ピリミスルファン粒剤を 67 g ai/ha の用量で、田面水に処理し、処理 56 日後（青刈り期、[ben-¹⁴C]ピリミスルファン処理区のみ）及び 112～116 日後（収穫期）に採取した試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。[pyr-¹⁴C]ピリミスルファン処理区では、2 回処理区（移植 3 及び 31 日後）も設け、青刈り期（初回処理 56 日後）及び収穫期（初回処理 112 日後）に試料が採取された。

水稻試料中の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

2 回処理区でも、玄米中の放射能濃度は低く、可食部への移行は極めて少なかった。

青刈り期茎葉、収穫期玄米及び稲わらには、親化合物、代謝物 M-1 及び M-14 のグルコース抱合体である M-14-glu が存在した。いずれの試料でも M-14-glu が最も多く、青刈り期茎葉では [ben-¹⁴C]ピリミスルファン及び [pyr-¹⁴C]ピリミスルファン（2 回処理）処理区でそれぞれ 13.3 及び 16.0%TRR、収穫期稲わらでは [ben-¹⁴C]ピリミスルファン、[pyr-¹⁴C]ピリミスルファン（1 回処理）及び [pyr-¹⁴C]ピリミスルファン（2 回処理）処理区でそれぞれ 4.5、5.1 及び 7.9%TRR 存在した。親化合物及び代謝物 M-1 はそれぞれの試料中で 2.4%TRR 以下であった。

収穫期の玄米中の放射性残留物濃度は極めて低く、M-14-glu のみが 3.0～4.3%TRR 検出されたが、その他の大半（74.2～92.1%TRR）が非抽出画分のデンプン及びタンパク質等の玄米構成成分に取り込まれていた。

ピリミスルファンの水稻における代謝経路は、ピリミジン環側鎖の O 脱メチル化による代謝物 M-1 の生成と、それに続くピリミジン環の水酸化による代謝物 M-14 の生成であり、さらに代謝物はグルコースとの抱合体を受けると考えられた。また、代謝物はリグニンやヘミセルロースなど植物体構成成分に取り込まれると考えられ

た。(参照 3、4)

表 7 水稻試料中の残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体		[ben- ¹⁴ C]ピリミスルファン	[pyr- ¹⁴ C]ピリミスルファン	
処理回数		1 回処理	1 回処理	2 回処理
青刈り期	茎葉	0.057	—	0.364
	根部	0.883	—	na
収穫期*	玄米	0.010	0.018	0.033
	もみ殻	0.026	0.021	0.064
	稲わら	0.124	0.059	0.145
	根部	0.554	0.319	1.236

—：試料なし、na：分析せず

*：[ben-¹⁴C]標識体処理区では処理 116 日後、[pyr-¹⁴C]標識体処理区では初回処理 116 日後

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[ben-¹⁴C]ピリミスルファンまたは[pyr-¹⁴C]ピリミスルファンを、軽埴土（茨城）に乾土あたり 0.2 mg/kg の処理量で土壌混和し、湛水状態、25±2℃、暗条件下で 168 日間インキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

両標識体で放射能の変化に大きな差はなかった。田面水中の放射能は、処理直後に 6.3～9.7%TAR であったが、試験終了時には 2.3～2.7%TAR に減衰していた。

土壌から抽出された放射能は、処理直後には 92.0～95.7%TAR であったが、試験終了時には 16.5～16.8%TAR であった。抽出性放射能の減少に伴い、結合性放射能が増加し、処理直後は 0.7～0.8%TAR であったが、試験終了時には 72.7～75.9%TAR となった。揮発性物質として、¹⁴CO₂ が、試験終了時まで 0.5%TAR ([ben-¹⁴C]ピリミスルファン処理区)～1.2%TAR ([pyr-¹⁴C]ピリミスルファン処理区) 発生した。

土壌中の親化合物は、処理直後には 99.5～101.2%TAR であったが、試験終了時は 9.2～10.4%TAR となった。光学異性体の存在比 (S 体：R 体) は 1：1 で、試験開始前と試験終了時で変化しなかった。

土壌中の主要分解物は M-1 であり、いずれの標識体処理区でも、処理 14 日後に最大値 22.8～22.9%TAR となったが、試験終了時には 0.9～1.0%TAR と減少した。その他分解物 M-2 及び M-5 が、また、6 種類以上の未同定の成分が存在したが、いずれも最大値が 3.3%TAR を超えなかった。

ピリミスルファンの湛水土壌中の推定半減期は、[ben-¹⁴C]ピリミスルファンで 12 日、[pyr-¹⁴C]ピリミスルファンで 13 日と算出された。

ピリミスルファンの土壌中の推定分解経路は、ピリミスルファンのピリミジン環 4 位あるいはベンゼン環メトキシメチル基のメトキシ部分が O 脱メチル化を受けて

それぞれ M-1 及び M-2 に変換され、M-1 は引き続いて M-5 や酸性の極性代謝物を含む様々な化合物へ分解される経路と考えられた。また、それらの大部分は結合型残留物となると考えられた。(参照 5)

(2) 土壤吸脱着試験

[ben-¹⁴C]ピリミルスルファンを用いて、4 種類の壤土 (埼玉、栃木、茨城及び福島) における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.37~1.82、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 34~64、脱着係数 K_{des} は 0.41~2.34、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 38~72 であった。(参照 6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ピリミルスルファン (非標識体) を、pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に添加して 10 mg/L の溶液を調製し、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ で 5 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

ピリミルスルファンは 5 日間で分解されず、 25°C における推定半減期はいずれの pH でも 1 年以上と算出された。(参照 7)

(2) 水中光分解試験

[pyr-¹⁴C]ピリミルスルファンをリン酸緩衝液 (pH 7、滅菌) 及び田面水 (茨城、pH 7.7、滅菌) に 5 mg/L の濃度で添加し、キセノン光 (光強度: 20.7 W/m^2 、波長範囲: 300~400 nm) を $25.0 \pm 2^\circ\text{C}$ で 21 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液中では、試験終了時に親化合物は 81.1% TAR 存在した。推定半減期は 78 日で、東京 (北緯 35 度) の春の太陽光下換算で 209 日と算出された。分解物として M-15 及び M-2 が、経時的に増加し、試験終了時にそれぞれ 9.5 及び 5.4% TAR 存在した。

田面水中では、試験終了時の親化合物は 41.1% TAR であり、推定半減期は 17 日、東京の春の太陽光下換算で 45 日と算出された。分解物は M-15 及び M-2 が存在し、いずれも経時的に増加して試験終了時に最大値に達した。試験終了時、M-15 は 55.4% TAR、M-2 は 1.3% TAR であった。

光照射下における、ピリミルスルファンの分解経路は、緩衝液中では、直接光分解による M-15 及び M-2 の生成であると考えられた。田面水中では、光増感物質の関与する間接的光分解により、分解速度が加速され、M-15 の生成量が多くなったと考えられた。21 日間の光照射後の緩衝液及び田面水中の、ピリミルスルファンの光学異性体の存在比 (S 体 : R 体) は 1 : 1 であり、試験開始時点と比較して変化はなかった。(参照 8)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・軽埴土（福岡）を用いて、ピリミスルファン及び土壌中分解物 M-1 と水中光分解物 M-15 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。

推定半減期は表 8 に示されている。（参照 9）

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			ピリミスルファン	ピリミスルファン ＋分解物*
容器内 試験	0.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	12	23
		沖積土・軽埴土	10	25
圃場 試験	67 g ai/ha ×2	火山灰土・軽埴土	1	1
		沖積土・軽埴土	3	4

*：容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用

**：分解物 M-1 及び M-15 の合計

6. 作物残留試験

水稻を用いて、ピリミスルファン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 9 に示されている。水稻（玄米及び稲わら）では、ピリミスルファンはすべて定量限界未満であった。（参照 10）

表 9 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ピリミスルファン	
					最高値	平均値
水稻 (玄米) 2004年	2	67 g ai/ha	2	59~60	<0.01	<0.01
			2	89~90	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 2004年	2	67 g ai/ha	2	59~60	<0.02	<0.02
			2	89~90	<0.02	<0.02

・全試験に粒剤を用いた。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験より、玄米におけるピリミスルファンの残留値がいずれも定量限界未満であったため、推定摂取量は算定しなかった。

7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 11)

表 10 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	
一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	0、100、300、 400、800、 1,200 (経口)	300	400	音に対する反応の 亢進	
中枢 神経 系	自発運動 量	ICR マウス	雄 6	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	自発運動量に対す る影響なし 2,000 mg/kg 体重 投与群 2 例死亡
	痙攣誘発	SD ラット	雄 8	0、400、800、 1,200 (経口)	800	1,200	痙攣増強作用が認 められた
	体 温	SD ラット	雄 5	0、400、800、 1,200 (経口)	1,200	—	投与による影響 なし
自律 神経 系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0、400、800、 1,200 (経口)	1,200	—	投与による影響 なし
循環 器 系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5	0、400、800、 1,200 (経口)	1,200	—	投与による影響 なし
腎 機 能	尿量・ 尿中電解 質・尿浸 透圧	SD ラット	雄 5	0、400、800、 1,200 (経口)	800	1,200	尿量、尿中ナトリ ウム及びクロール の増加、尿浸透圧 の減少

注) 検体は 0.5%CMC 水溶液に懸濁して投与した。 — : 最小作用量は設定できなかった

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

ピリミルスファン (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 12~14)

表 11 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌 6 匹	300~2,000		体重増加抑制、円背位、運動失調、振戦、流涎、嗜眠、立毛、呼吸数減少、呼吸促迫 300 mg/kg 体重投与群で死亡例なし 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹			>2,000
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		円背位、立毛、眼周辺の赤色・褐色着色、湿毛、呼吸促迫、嗜眠、運動失調、喘鳴、眼瞼下垂 死亡例なし
		>6.9	>6.9	

(2) 急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）

ピリミスルファンの代謝物及び原体混在物の急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 12 に示されている。（参照 15~26）

表 12 急性毒性試験結果概要

検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M-1	SD ラット 雌 3 匹	>2,000		症状及び死亡例なし
代謝物 M-14	SD ラット 雌 3 匹			300~2,000
代謝物 M-15	SD ラット 雌 3 匹	300~2,000		
代謝物 M-16	SD ラット 雌 3 匹			>2,000
原体混在物 IM-2	SD ラット 雌 3 匹	>2,000		
原体混在物 IM-5	SD ラット 雌 3 匹			300~2,000
原体混在物 IM-6	SD ラット 雌 3 匹	>2,000		
原体混在物 IM-15	SD ラット 雌 3 匹			>2,000

原体混在物 IM-25	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 IM-27	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 IM-28	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	円背位、嗜眠、運動失調、流涙、呼吸数減少、強制呼吸、正向反射の消失、眼瞼下垂、強直性痙攣 死亡例なし
原体混在物 IM-29	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	流涎 死亡例なし

(3) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、300、780 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5% CMC ナトリウム水溶液) 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 13 に示されている。

機能観察総合検査 (FOB) 及び神経系の病理組織学的検査では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、780 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で一般状態の変化 (音に対する反応の亢進等) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 27)

表 13 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	・死亡 (1 例) ・自発運動量の低下、呼吸促進、 口周囲の被毛の汚れ	・死亡 (2 例) ・手足耳介の蒼白、腹臥
780 mg/kg 体重 以上	・音に対する反応の亢進、振戦	・音に対する反応の亢進、振戦、間 代性痙攣、軟便
300 mg/kg 体重	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

NZW ウサギ (雄) 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。ピリミスルファンは眼に対して軽微な刺激性を示したが、皮膚に対して刺激性は示さなかった。

Hartley モルモット (雄) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 28~30)