

農薬評価書

ハロスルフロンメチル

2008年5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.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 血中濃度推移.....	8
(2) 排泄.....	8
(3) 胆汁中排泄.....	9
(4) 体内分布.....	10
(5) 代謝物同定・定量.....	10
(6) ハロスルフロンメチル転位体(H)の生成検討.....	11
(7) ヤギにおける動物体内運命試験.....	12
(8) ニワトリにおける動物体内運命試験.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) さとうきび.....	14
(2) とうもろこし.....	15
(3) 水稻.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	17
(2) 好氣的土壌中運命試験①.....	17
(3) 好氣的土壌中運命試験②.....	18
(4) 分解物Lの好氣的土壌中運命試験.....	17
(5) 土壌吸着試験①.....	18
(6) 土壌吸着試験②.....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水).....	19

(3) 水中光分解試験（緩衝液）	20
(4) 分解物 H の水中光分解試験	20
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 急性神経毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①	24
(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②	25
(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	25
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	25
(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	26
(6) 代謝分解物 L を用いた 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	26
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	27
(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）	27
12. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	28
(2) 発生毒性試験（ラット）①	28
(3) 発生毒性試験（ラット）②	29
(4) 発生毒性試験（ウサギ）	29
(5) 代謝分解物 L を用いた発生毒性試験（ラット）	30
(6) 代謝分解物 L を用いた発生毒性試験（ウサギ）	30
13. 遺伝毒性試験	30
III. 食品健康影響評価	33
・別紙 1：代謝物/分解物略称	37
・別紙 2：検査値等略称	38
・別紙 3：作物残留試験	39
・参照	40

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1995年 3月 31日 初回農薬登録（非食用：芝）
1999年 8月 24日 農薬登録（食用：さとうきび等）
2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）（参照1）
2003年 7月 3日 関係書類の接受
2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
2003年 10月 8日 追加資料受理（参照3）
（ハロスルフロンメチルを含む要請対象93農薬を特定）
2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会（参照4）
2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会（参照5）
2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会（参照6）

ポジティブリスト制度関連

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照7）
2007年 3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0305019号）
2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照8~11）
2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）（参照12）
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13）
2008年 3月 31日 第38回農薬専門調査会幹事会（参照14）
2008年 4月 10日 第233回食品安全委員会（報告）
2008年 4月 10日より5月9日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 5月 14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
2008年 5月 15日 第238回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(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	西川秋佳**	

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

三枝順三

布柴達男

*** : 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

代田真理子

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

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「ハロスルフロンメチル」(CAS No. 100784-20-1) について、各種評価書等(農薬抄録、米国 EPA 評価書及び豪州 APVMA 評価書)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、ヤギ及びメンドリ)、植物体内運命(さとうきび、とうもろこし及び水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、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、ハロスルフロンメチル投与による影響は、主に体重増加量に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の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：ハロスルフロンメチル

英名：halosulfuron-methyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=3-クロロ-5-(4,6-ジ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)-1-メチルピラゾール-4-カルボキシラート

英名：methyl 3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl
sulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

CAS (No.100784-20-1)

和名：メチル=3-クロロ-5-[[[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]
カルボニル]アミノ]スルホニル]-1-メチル-1*H*ピラゾール-4-カルボ
キシラート

英名：methyl 3-chloro-5-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]
carbonyl]amino]sulfonyl]-1-methyl-1*H*pyrazole-4-carboxylate

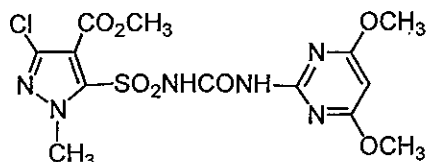
4. 分子式

C₁₃H₁₅ClN₆O₇S

5. 分子量

434.82

6. 構造式



7. 開発の経緯

ハロスルフロンメチルは 1984 年に日産化学工業株式会社により開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、畑地、水田及び芝地の広葉雑草及びカヤツリグサ科雑草に対し除草効果を示す。その作用はバリリン、ロイシン、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) の阻害によるものと考えられている。日本では 1995 年に芝用製剤として初回農薬登録されている。また、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）、米国 EPA 評価書（2006年）及び豪州 APVMA 評価書（1995年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 9~11）

各種運命試験（II. 1~4）は、ハロスルフロンメチルのピラゾール環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル）、¹³Cで標識したもの（¹³C-ハロスルフロンメチル）、ピリミジン環の5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチル）、カルバモイル構造の窒素を¹⁵Nで標識したもの（¹⁵N-ハロスルフロンメチル）、主要土壌中分解物 L のピラゾール環4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-L）、分解物 H のピラゾール環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pra-¹⁴C]H）及びピリミジン環の5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pri-¹⁴C]H）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ハロ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) 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを低用量（5 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

単回経口投与後の血中の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、いずれの標識体においても 0.5 時間であり、最高濃度（ C_{max} ）は[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル投与群で 4.62~5.52 $\mu\text{g/mL}$ 、[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチル投与群で 2.12~2.31 $\mu\text{g/mL}$ であった。両標識体において、分布相における消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 1.1~1.4 時間、消失相における $T_{1/2}$ は 17~44 時間であり、性差は認められなかった。（参照 9）

表 1 血中放射能濃度推移

標識体		[pri- ¹⁴ C]ハロスルフロンメチル		[pra- ¹⁴ C]ハロスルフロンメチル	
		雄	雌	雄	雌
性別		雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)		0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		2.31	2.12	5.52	4.62
$T_{1/2}$ (時間)	分布相	1.4	1.3	1.4	1.1
	消失相	44	31	22	17

(2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは

[pri-¹⁴C]ハロスルフロメチルを低用量または高用量 (250 mg/kg 体重) で単回経口投与、あるいは低用量反復投与 (非標識体を低用量で 14 日間投与後、標識体を低用量で単回投与) し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

低用量単回投与群では、総投与放射能 (TAR) の 75%以上が投与後 48 時間以内に尿糞中に排泄された。投与後 168 時間までには 85~100%TAR が糞尿中 (ケージ洗浄液を含む) に回収された。尿及び糞への排泄率はほぼ同等であった (尿中: 41.3~46.2%TAR、糞中: 43.5~55.4%TAR)。排泄速度及び排泄率には標識位置による違い及び性差は認められなかった。

高用量単回投与群及び低用量反復投与群においても、低用量単回投与群における結果とほとんど同様であり、尿糞中への排泄に用量及び反復投与による影響は認められなかった。(参照 9)

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量単回				高用量単回				低用量反復			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
[pra- ¹⁴ C]ハロスルフロメチル	45.5	54.8	44.3	55.4	54.7	47.3	43.3	47.8	50.5	48.4	39.5	53.1
[pri- ¹⁴ C]ハロスルフロメチル	41.3	43.5	46.2	45.0	56.1	37.1	46.7	39.0	55.9	35.4	48.5	38.1

注: 尿中排泄率はケージ洗浄液を含む。

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレション処理した SD ラット (一群雄各 2 匹) に [pra-¹⁴C]ハロスルフロメチルまたは [pri-¹⁴C]ハロスルフロメチルを 30 mg/kg 体重で単回経口投与し、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 24 時間までに胆汁、尿及び糞中への排泄はほぼ終了した。投与後 48 時間の胆汁中排泄は [pra-¹⁴C]ハロスルフロメチルで 33.0%TAR、[pri-¹⁴C]ハロスルフロメチルで 39.2%TAR であった。投与後 48 時間の尿中排泄は 51.4~52.8%TAR、糞中排泄は 4.9~8.1%TAR であった。排泄パターンは両標識体で類似していた。胆汁及び尿中排泄率、カーカス中の残存率から算出した吸収率は、[pra-¹⁴C]ハロスルフロメチル投与群で 86.1%TAR、[pri-¹⁴C]ハロスルフロメチル投与群で 92.4%TAR であり、経口投与されたハロスルフロメチルはほぼ完全に体内に吸収されると考えられた。吸収後の排泄は尿中が主であり、糞中への排泄は胆汁を介することが示された。(参照 9)

表3 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	[pra- ¹⁴ C]ハロスル フロンメチル	[pri- ¹⁴ C]ハロスル フロンメチル
胆汁	33.0	39.2
尿	51.4	52.8
糞	8.1	4.9

(4) 体内分布

SD ラット（一群雌雄各5匹）に[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを低用量で単回経口投与し、投与50時間後まで経時的に動物をと殺し、また、排泄試験[1. (2)]で用いたラットについては投与168時間後に動物をと殺し、臓器・組織内の放射能濃度が測定された。さらに、SD ラット（雌雄及び妊娠ラット各一匹）に[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを低用量で単回経口投与し、 T_{max} (0.5~1時間)、 $T_{1/2}$ (2~3時間) 及び消失終了近傍時間(96時間)の3時点における臓器・組織中の放射能を全身オートラジオグラフィにて検出した。

いずれの投与群においても、投与0.5時間後において、概ね血漿、肝臓、全血、腎臓、肺、心臓、子宮、脂肪、骨、脾臓、筋肉、精巣、脳の順で放射能濃度が高かった。その後、放射能濃度は速やかに減少し、投与168時間後ではほとんどの臓器・組織で検出限界未満であった。両標識体とも、雌雄差は認められなかった。

全身オートラジオグラフィによる観察では、 T_{max} において胃、腸、肝臓に高い放射能がみられ、次いで腎臓、心臓、胎盤にも認められた。脳及び胎児には放射能はほとんど検出されなかった。消失終了近傍時間では、いずれの臓器においてもほとんど放射能は認められなかった。(参照9)

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)]で用いたラットの投与後48時間までの尿及び糞を用いて(ただし[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチル投与群は尿のみ)、代謝物同定・定量試験が実施された。

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル低用量単回投与群において、尿及び糞中の主要代謝物として、C及びFがそれぞれ、尿糞中合計で21.6~25.5%TAR及び26.0~33.5%TAR検出された。その他にB、E及びGが検出された(尿及び糞中の合計で5.2%TAR以下)。親化合物は尿中には検出されず、糞中に1%TAR未検出されたのみであった。

高用量単回投与群において、主要代謝物としてCが38.2~50.0%TAR検出され、親化合物は、糞中に1.2~7.1%TAR検出されたのみであった。

[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチル単回投与群(尿のみ分析)においては、い

ずれの投与量においても親化合物は検出されず、主要代謝物として、[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル投与群と同様に低用量群では C (14.2~19.2%TAR) 及び F (11.2~13.4%TAR) が、高用量群では C (27.2~37.7%TAR) が検出された。

低用量反復投与群においては、両標識体とも低用量単回投与群と同様の結果を示し、親化合物は [pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル投与群の糞中に 0.6~1.0%TAR 検出されたのみであり、主要代謝物は両標識体とも C 及び F であった。

ハロスルフロンメチルのラットにおける主要代謝経路は、ピリミジン環メトキシ基の *O* 脱メチル化による C の生成、これに続くピリミジン環 5 位炭素の水酸化による F の生成であった。また、ピラゾール環 *N* メチル基の脱離 (G の生成) 及びメチルエステル加水分解 (B の生成) も認められた。(参照 9)

(6) ハロスルフロンメチル転位体 (H) の生成検討

ハロスルフロンメチルの水質汚濁に係る水田中残留試験の 1 試験区において、ハロスルフロンメチル転位体 (H) がハロスルフロンメチルと同濃度レベルで検出された。H の安全性について考察するため、ハロスルフロンメチル投与後のラットにおける H の生成について以下の試験を実施した。

① 人工胃液及び人工腸液でのハロスルフロンメチルの分解

人工胃液 (pH1.2) または人工腸液 (pH6.8) 1 mL に [pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル溶液 10 µL (2.04 µg ai) を添加し、37°C で 4 時間インキュベート後、分解物を分析・同定した。

人工胃液では、添加直後に親化合物は試料中放射能の 98.5%、K が 1.0% 検出され、添加 4 時間後に親化合物は総残留放射能 (TRR) の 73.0%、K は 26.4%TRR 検出された。人工腸液では、添加直後に親化合物は試料中放射能の 98.4%、K が 1.0% 検出され、添加 4 時間後に親化合物は 95.6%TRR、K は 3.2%TRR 検出された。H は人工胃液からは検出されず、人工腸液から添加 4 時間後に 0.2%TRR 検出された。

② ハロスルフロンメチル投与後のラットの糞尿中代謝物

SD ラット (雄 2 匹) に [pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを 31~32 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 28 時間の尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

H は糞からは検出されなかったが、尿から 0.006%TAR 検出された。また、I が尿から 0.2%TAR 検出されたが、これは H から生成されたものと考えられた。

以上の結果より、ラットに経口投与されたハロスルフロンメチルは小腸内で微量がHとなって吸収され、Iに代謝されて尿中に排泄されると考えられた。(参照9)

(7) ヤギにおける動物体内運命試験

泌乳期ヤギ(品種不明、各群1頭)に[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル、あるいは[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルと[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルの等量放射活性混合物を20mg/頭/日の用量で、1回/日、4日間カプセル経口投与する動物体内運命試験が実施された。

4日間投与後の各試料中の放射能分布は表4に示されている。

糞尿中への排泄は最終投与翌日までにはほぼ完了し、排泄が遅延することはなかった。最終投与後22時間までの放射能の回収率は95~99% TARであった。

最終投与22時間後の主要組織への放射能の分布率は、多くの組織では0.01% TAR未満であり、消化管で0.07~0.08% TAR、肝臓で0.02~0.04% TARであった。濃度は胆汁(胆嚢)で0.075 µg/g以下、肝臓で0.024 µg/g以下、腎臓で0.027 µg/g以下であった。

肝臓、腎臓、乳汁及び尿における主要成分は親化合物であった(14.2~63.9% TRR)。代謝物として肝臓及び腎臓ではB、Cが検出された。尿中にはC、H及び未同定代謝物3が検出された。乳汁中には未同定代謝物2及びCが検出された。肝臓及び乳汁の残渣からは、K及びUが、腎臓の残渣からLが検出された。以上の結果より、親化合物は吸収された後、多くは代謝を受けずに速やかに尿中に排泄され、代謝としてはラットと同様にO-脱メチル化(Cの生成)が認められた。(参照9、11)

表4 4日間投与後の各試料中の放射能分布(%TAR)

試料	[pra- ¹⁴ C]ハロスルフロンメチル	混合物*
血液	<0.01	<0.01
糞(消化管内容物を含む)	13.0	11.4
乳汁	0.05	0.03
組織(胆汁を含む)	0.10	0.11
尿(ケージ洗浄液及びケージ拭き取りを含む)	86.1	83.2
合計	99.2	94.8

* : [pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルと[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルの等量放射活性混合物

(8) ニワトリにおける動物体内運命試験

産卵期ニワトリ(品種不明、各群5羽)に[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル、あるいは[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルと[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルの等量放射活性混合物を1.1 mg/羽/日の用量で、1回/日、4日間カプセル経口投与する動物体内運命試験が実施された。

4日間投与後の各試料中の放射能分布は表5に示されている。

排泄物中への放射能の排泄速度は速やかで、投与放射能の大部分が24時間以内に排泄された。4日間の投与期間中の卵白及び卵黄中への分布(濃度)はそれぞれ、0.01未満~0.06% TAR (0.006~0.064 µg/g) 及び 0.01未満~0.03% TAR (0.008~0.057 µg/g) であった。

最終投与22時間後の主要組織への放射能の分布率はいずれの臓器においても0.2% TAR 未満であり、肝臓で最も多く0.12~0.19% TAR (0.125~0.196 µg/g)、消化管で0.08~0.18% TAR (0.047~0.094 µg/g)、子宮中卵黄で0.06~0.09% TAR (0.048~0.077 µg/g) であった。

親化合物は、肝臓、腎臓、卵黄、卵白、排泄物の全ての試料から検出され、卵黄及び卵白では18.7~52.5% TRR を占めたが、肝臓及び腎臓中では1.1~3.9% TRR と低濃度であった。代謝物として肝臓からはD及び未同定代謝物、腎臓からは未同定代謝物、卵黄からB、D、H及びK及び卵白からC、H、K、L及び未同定代謝物が検出されたが、いずれの代謝物も13 µg/g 以下であった。排泄物中にはDが10.7~20.3% TRR、Eが26.5~28.0% TRR 検出された。以上の結果より、ニワトリにおいてもラットと同様にメトキシ基のO脱メチル化(C及びDの生成)、ピリミジン環5位の水酸化(Eの生成)、メチルエステルの加水分解(Bの生成)、スルホニルウレア結合の加水分解(K及びLの生成)が認められた。(参照9、11)

表5 4日間投与後の各試料中の放射能分布(%TAR)

試料	[pra- ¹⁴ C]ハロスルフロンメチル	混合物*
血液	<0.01	0.01
卵白	0.11	0.05~0.08**
卵黄	0.02	0.03
排泄物***	104	89.9~91.4
組織	0.38	0.27~0.47
合計	105	90.3~91.9

* : [pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルと[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルの等量放射活性混合物

** : 2群

*** : 排泄物受け器洗浄液及び消化管内容物を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) さとうきび

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルと ¹³C-ハロスルフロンメチルの混合液 (pra 標識体) または [pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルと ¹⁵N-ハロスルフロンメチルの混合液 (pri 標識体) を 560 g ai/ha で、生育節と生芽を含む蔗苗をポットに移植後温室内で栽培されたさとうきび (品種: CP-70-321) の発芽前 (移植 1 日後) に土壌処理または発芽後 (移植 53 日後) に茎葉処理し、植物体内運命試験が実施された。試料は、茎葉部 (飼い葉) (発芽前処理では移植 218 日後、発芽後処理では移植 218 及び 239 日後)、蔗茎及び葉部 (発芽前及び発芽後処理とも移植後 296~301 日後) を採取した。

各処理群における試料中放射能分布は表 6 に示されている。

発芽前処理において茎葉部及び葉部の放射能濃度は、pra 標識体処理で pri 標識体処理に比べ 10 倍以上高く、土壌中でスルホニルウレア結合の開裂により生成したピラゾール環側代謝物が選択的に吸収されることが示唆された。蔗茎中濃度は標識位置による差は 2 倍以下であり、葉部に比べ 1/5~1/30 であった。

発芽後処理において処理葉を含む茎葉部試料は処理葉を含まない茎葉部試料の 4~15 倍であった。収穫時の濃度は葉部で 0.12~0.54 mg/kg に対して蔗茎では 0.008~0.012 mg/kg であった。

試料中の残留成分として、pra 標識体発芽前処理試料から、親化合物 (蔗茎から 11.5%TRR、0.0024 mg/kg)、L (全試料から 20.1~41.1%TRR)、M (全試料から 7.4~14.4%TRR) 及び O (全試料から 10.4~16.5%TRR) が検出された。その他に K、R、S 及び T が全試料から検出されたがいずれも 10%TRR 未満であった。pri 標識体発芽前処理試料からは、親化合物は検出されず、2 種の未同定代謝物が飼い葉及び葉部から検出された。

発芽後処理試料からは、いずれの標識体処理においても、処理葉を含まない茎葉部及び蔗茎からは親化合物は検出されず、処理葉を含む茎葉部及び葉部から 23.7~70.6%TRR (0.068~0.128 mg/kg) 検出された。主要代謝物として、発芽前処理試料と同様に L、M 及び O が全試料から検出された (3.7~49.0%TRR)。

以上の結果から、発芽前及び発芽後のいずれの処理においても蔗茎中の主要代謝物は L であり、20.1~21.5%TRR (0.003~0.004 mg/kg) 検出された。(参照 9)

表 6 各処理群における試料中放射能分布 (mg/kg)

処理	発芽前処理		発芽後処理	
	pra 標識体	pri 標識体	pra 標識体	pri 標識体
茎葉部 (飼い葉)	0.194	0.012	—	—

茎葉部(a)	—	—	0.053	0.011
茎葉部(b)	—	—	0.220	0.169
蔗茎	0.021	0.014	0.012	0.008
葉部	0.709	0.071	0.541	0.121

茎葉部(a)：処理葉を含まない茎葉部

茎葉部(b)：処理葉を含む茎葉部

(2) とうもろこし

pra 標識体または pri 標識体を 560 g ai/ha で、とうもろこし（品種：パイオニア 3475）の発芽前（播種当日）に土壌処理または発芽後（播種 3 週間後）に茎葉処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、播種 6 週間後に茎葉部（まぐさ）、播種 10 週間後に未成熟穂・茎葉部（生牧草）、播種 14~16 週間後に穂を除く乾燥茎葉部（飼い葉）及び穀粒を採取した。

各処理群における試料中放射能分布は表 7 に示されている。

発芽後処理では、いずれの標識体においても、茎葉部及び未成熟穂・茎葉部の処理葉表面洗浄液から、それぞれ 86.4~92.4%TRR 及び 86.4~93.0%TRR の放射能濃度が認められ、茎葉処理された標識体の多くは処理葉内部及び処理葉以外の茎葉に移行せず、処理葉表面に留まっていることが示された。

発芽前処理における放射能濃度は、茎葉部、未成熟穂・茎葉部、穂を除く乾燥茎葉部において発芽後処理より低濃度であった。pra 標識体が pri 標識体に比べ 10 倍以上高く、土壌中で生成したスルホニルウレア結合開裂代謝物のうちピラゾール環側代謝物が選択的に根部から吸収されることが示唆された。穀粒中濃度は発芽後処理より高く、pra 標識体で 0.40 mg/kg、pri 標識体 0.014 mg/kg であった。

発芽後処理における放射能濃度は、茎葉部中 4.46~6.42 mg/kg、未成熟穂・茎葉部中 1.55~1.77 mg/kg 及び穂を除く乾燥茎葉部中 7.56~12.7 mg/kg であり、標識位置による差はなかった。穀粒中には 0.034 mg/kg 以下と低濃度であったが、pra 標識体処理が pri 標識体処理に比べ 6 倍高かった。

発芽前処理の試料中においては、親化合物は pra 標識体処理後の穀粒から 1.5%TRR (0.006 mg/kg) 検出されたのみで、その他の試料からは検出されなかった。pra 標識体処理における主要代謝物は L（各試料中から 50.4~64.1%TRR、0.123~0.768 mg/kg）であった。その他の代謝物として K、M 及び O が検出された。

発芽後処理における試料中の主要残留成分は親化合物であり、茎葉部、未成熟穂・茎葉部、穂を除く乾燥茎葉部から 87.8~97.3%TRR (1.36~12.1 mg/kg) 検出された。茎葉処理された標識体はほとんど吸収されることなく、親化合物のまま処理葉表面に留まった。穀粒中では、親化合物は pra 標識体で 1.9%TRR (0.006 mg/kg)、主要代謝物として L が 35.5%TRR (0.012 mg/kg)

検出された。(参照 9)

表 7 各処理群における試料中放射能分布 (mg/kg)

処理	発芽前処理		発芽後処理	
	pra 標識体	pri 標識体	pra 標識体	pri 標識体
茎葉部 (まぐさ)	0.19	0.018	6.42	4.46
未成熟穂及び茎葉部 (生牧草)	0.44	0.036	1.55	1.77
穂を除く乾燥茎葉部 (飼い葉)	1.52	0.079	7.56	12.7
穀粒	0.40	0.014	0.034	0.006

(3) 水稻

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを、ワグネルポット内で温室栽培された水稻 (品種: 日本晴) の移植 5 日後に 60 g ai/ha (実用量) または移植 50 日後に 2,400 g ai/ha (40 倍量) で田面水に添加し、植物体内運命試験が実施された。

水稻飼料中放射能分布は表 8 に示されている。

稲体地上部における放射能濃度は、実用量及び 40 倍量処理ともに 2.3~5.3%TRR であり、玄米では[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチル処理で 0.12~0.13%TRR、[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル処理で 0.02~0.03%TRR と移行は少なかった。実用量処理の玄米では 1.3~4.8 µg/kg、稲わらでは 42.2~98.6 µg/kg であった。

親化合物は、いずれの標識体及び用量においても稲わらからのみ検出され (0.14~6.6%TRR、0.1~119 µg/kg)、玄米中からは検出されなかった。主要代謝物として、[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル処理した玄米及び稲わらから L がそれぞれ 18.2 及び 42.5%TRR 検出された。その他に B、C、H、I、K、N、O 及び U が検出されたが、いずれも 4%TRR 以下であった。(参照 9)

表 8 水稻試料中放射能分布 (%TRR)

処理	実用量処理		40 倍量処理	
	[pri- ¹⁴ C]ハロスルフロンメチル	[pra- ¹⁴ C]ハロスルフロンメチル	[pri- ¹⁴ C]ハロスルフロンメチル	[pra- ¹⁴ C]ハロスルフロンメチル
玄米	0.12	0.03	0.13	0.02
籾殻	0.08	0.04	0.05	0.03
稲わら	2.08	5.18	2.91	4.42
稲体地上部合計	2.28	5.25	3.09	4.47

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを、湛水深が 1 cm となるように蒸留水を添加した軽埴土（埼玉及び栃木）に、乾土当たり 0.06（実用量）または 0.6（高用量）mg/kg となるように添加し、28℃、暗条件で 365 日間インキュベートし、好氣的湛水条件下における土壤中運命試験が実施された。

処理後 0~14 日の残存率について推定半減期を算出した結果、実用量処理における推定半減期は埼玉土壤及び栃木土壤とも 4.8~6.0 日、高用量処理においては 7 日以内であった。

親化合物はいずれの土壤及び用量において、処理直後には総処理放射能（TAR）の 90.7~93.8%存在したが、経時的に減少し、処理 365 日後には 0.6~1.3%TAR となった。土壤中から検出された分解物は B、C、H、I、K、L 及び U であった。そのうち、B が最大 13.0%TAR（処理 7 日後）、L が最大 13.9%TAR（処理 180 日後）検出され、その他の分解物が最大 0.4~5.5%TAR 検出された。これらの分解物は L を除き、処理 365 日後には減少傾向を示した。（参照 9）

(2) 好氣的土壤中運命試験①

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを砂質埴壤土（埼玉）及び重埴土（茨城）に乾土当たり 0.15 mg/kg となるように添加し、28℃、暗条件で 365 日間インキュベートし、好氣的畑地条件下における土壤中運命試験が実施された。

処理後 0~28 日の残存率について推定半減期を算出した結果、埼玉土壤では 8.9~9.4 日、茨城土壤で 14.0~14.4 日であった。

親化合物はいずれの土壤においても、処理直後に 93.3~97.3%TAR 存在したが、経時的に減少し、処理 365 日後には 1.5~2.5%TAR となった。畑地土壤から検出された分解物は B、C、H、I、K、L、O 及び U であった。そのうち、最大生成量が 10%TAR を超えた分解物は B（28.4%TAR、処理 14 日後）、K（19.2%TAR、処理 28 日後）、L（47.3%TAR、処理 365 日後）及び U（16.6%TAR、処理 180 日後）であった。これらの分解物は L 以外は処理 365 日後には減少傾向にあったが、L は埼玉土壤において 47.3%TAR と増加傾向にあった。しかし埼玉土壤においても CO₂ の生成が認められることから、L も最終的には CO₂ に分解すると考えられた。（参照 9）

(3) 好氣的土壤中運命試験②

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチル、[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチル、pra 標識体または pri 標識体を、シルト質埴壤土（イリノイ）及び砂壤土（ミズーリ）に乾土当たり 0.1（実用量）または 1（高用量）mg/kg となるように添加

し、25℃、暗条件で246~365日間インキュベートし、好氣的畑地条件下における土壤中運命試験が実施された。

ハロスルフロンメチルの畑地土壤における推定半減期は8~18日であった。

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを実用量処理した土壤において、親化合物は経時的に減少し、処理0日後に78.7~89.8% TAR 存在したが、処理364及び365日後には0.5~2.2% TAR となった。

土壤中から検出、同定された分解物はB、C、H、I、J、K、L及びUであった。そのうち、最大生成量が10% TAR を超えた分解物はB(11.9% TAR、処理7日後)、H(10.9% TAR、処理0日後)、J(14.9% TAR、処理168日後)、K(29.3% TAR、処理28日後)、L(32.1% TAR、処理365日後)及びU(26.7% TAR、処理180日後)であった。いずれの標識体処理土壤においてもCO₂が生成され(6.52~62.3% TAR)、分解物はいずれも最終的にはCO₂に分解されると考えられた。(参照9)

(4) 分解物 L の好氣的土壤中運命試験

¹⁴C-分解物 L を、砂質埴壤土(埼玉)及び重埴土(茨城)に乾土当たり0.08 mg/kg となるように添加し、28℃、暗条件で180日間インキュベートし、好氣的畑地条件下における土壤中運命試験が実施された。

埼玉土壤においては0~180日後、茨城土壤においては0~117日後の範囲でLの推定半減期を算出した結果、埼玉土壤では82.9日、茨城土壤では40.6日であった。

Lは処理0日後に95.8% TAR 存在したが経時的に減少し、処理180日後には2.1~20.1% TAR となった。土壤中から検出、同定された分解物はOであり、処理56日後に最大7.2% TAR 生成された。また、CO₂の生成が認められ、処理180日後で31~51% TAR に達した。

Lは畑地土壤中でN-脱メチル化等の分解を受けた後、最終的にはピラゾール環の開裂によりCO₂に無機化されると考えられた。(参照9)

(5) 土壤吸着試験①

ハロスルフロンメチルについて、4種類の国内土壤[細粒強グライ土・軽埴土(宮城)、灰色低地土・砂壤土(宮崎)、褐色火山灰土・シルト質埴壤土(茨城)及び表層多腐植質黒ボク土・埴壤土(熊本)]を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は0.916~13.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は27.9~286であった。(参照9)

(6) 土壤吸着試験②

ハロスルフロンメチル、土壤中分解物K、L及びUについて、4種類の米

国土壤 [シルト質壤土 (イリノイ)、砂壤土 (ミズーリ)、壤質砂土 (ミシガン)、シルト質埴壤土 (イリノイ)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

各化合物の Freundlich の吸着係数 K_{ads} 及び有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は表 9 に示されている。(参照 9)

表 9 各化合物の吸着係数

化合物	K_{ads}	K_{oc}
ハロスルフロンメチル	0.32~3.56	31.1~199
K	0.70~5.93	65.0~343
L	-0.06~0.22	-4.92~9.95
U	1.92~32.2	260~8280

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルまたは[pri-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 5 mg/L の用量で添加した後、25±0.1°C で pH 5.0 及び 7.0 の緩衝液中では 30 日間、pH 9.0 の緩衝液中では 46 時間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ハロスルフロンメチルの推定半減期は、pH 5.0 で 24.8~28.9 日、pH 7.0 で 13.9~14.9 日及び pH 9.0 で 17.6~19.5 時間であった。

主要加水分解経路として、pH 5.0 ではスルホニルウレア結合の開裂 (K 及び U の生成)、pH 9.0 では転位反応 (H の生成) 及び pH 7.0 では両分解反応が起こったと考えられた。(参照 9)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

[pra-¹⁴C]ハロスルフロンメチルを滅菌蒸留水 (pH 6.5) 及び河川水 (茨城、pH 7.7) に 5 mg/L の用量で添加し、25±1 °C でキセノンランプ光 (平均光強度: 約 450 W/m²、測定波長: 290~800 nm) を 22 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中における推定半減期は光照射区で 12.2 日 (暗所区で 32.2 日)、自然太陽光 (北緯 35 度 (東京)、春) 換算による推定半減期は 55.5 日であり、光分解性が認められた。河川水中における推定半減期は光照射区で 7.9 日 (暗所区で 5.2 日)、自然太陽光換算による推定半減期は 36.0 日であり、光分解性は判定できなかった。

光照射区における主な光分解物は、両試験水中とも分解物 K であった。暗所区からは検出されない光分解物として、分解物 Q が同定された。河川水中では、河川水が pH 7.7 であったため転位反応が起こり、分解物 H が滅菌蒸

留水中より多く生成した。Hは暗所区で増加したが、光照射区では4日を最高に減少し、光分解を受けやすいことが示唆された。22日間の連続照射により $^{14}\text{CO}_2$ の生成が滅菌蒸留水中では2.6%TAR、河川水中では11.0%TAR認められた。加水分解物KはQを生成したのち、一方、Hも光分解により極性分解物を経て CO_2 に無機化されると考えられた。(参照9)

(3) 水中光分解試験(緩衝液)

[pra- ^{14}C]ハロスルフロンメチルまたは[pri- ^{14}C]ハロスルフロンメチルをpH 5.0(酢酸緩衝液)、及びpH 9.0(ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に5 mg/Lの用量で添加した後、25°Cで太陽光(平均光強度: $3.6 \pm 2.9 \text{ W} \cdot \text{min}/\text{cm}^2$ (25W/m²相当)、積算光強度: $104.7 \text{ W} \cdot \text{min}/\text{cm}^2$)を30日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

pH5.0の緩衝液中における推定半減期は、照射区で23.8日、暗所区で29.5日であり、光分解性は小さいと考えられた。

pH9.0の緩衝液中における推定半減期は、照射区及び暗所区とも0.6日であった。pH9.0の緩衝液中ではアルカリ加水分解が進み、光分解性は判定できなかった。

pH5.0の緩衝液中における主な分解物は照射区及び暗所区ともK及びUであり、pH9.0の緩衝液中ではH及びIであった。(参照9)

(4) 分解物Hの水中光分解試験

[pra- ^{14}C]Hまたは[pri- ^{14}C]Hを河川水(非滅菌、埼玉、pH 7.8)に5 mg/Lの用量で添加し、25±1°Cでキセノンランプ光(平均光強度: 約450 W/m²、測定波長: 300~800 nm)を32日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

Hの推定半減期は光照射区において7.7~8.4日、暗所区において267~365日であり、光分解性が認められた。

酢酸エチル可溶画分中に未同定光分解物が、いずれも10%TAR未満認められた。照射区32日後に、揮発性分解物として CO_2 が18.2~31.6%TAR発生していることから、Hは水溶性の極性化合物を経て CO_2 まで無機化されると考えられた。(参照9)

5. 土壌残留試験

火山灰・シルト質壤土(茨城)及び洪積・砂壤土(①愛知、②福岡)、洪積火山灰・軽埴土(茨城)、火山灰・軽埴土(栃木)、沖積・軽埴土(福岡)、洪積・砂質埴壤土(大阪)を用いて、ハロスルフロンメチルを分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場試験)が実施された。推定半減期は表10に示されている。(参照9)