

表 10 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	濃度*	土壌	推定半減期
				ハロスルフロロンメチル
容器内試験	畑地条件	0.5 mg/kg	火山灰・シルト質壤土	約 24 日（14~30 日）
			洪積・砂壤土①	約 9 日（7~14 日）
		0.4 mg/kg	洪積火山灰・軽埴土	約 11 日
			洪積・砂壤土①	約 11 日
	湛水条件	0.06 mg/kg	火山灰・軽埴土	約 5 日
			沖積・軽埴土	約 4 日
圃場試験	畑地土壌	500 ^{a)} g ai/ha	火山灰・シルト質壤土	約 18 日（7~30 日）
			洪積・砂壤土②	約 3 日（7~30 日）
		1200 ^{b)} g ai/ha	洪積火山灰・軽埴土	約 8 日
			洪積・砂壤土②	1 日以内
	水田土壌	90 ^{c)} g ai/ha	火山灰・軽埴土	約 2 日
			洪積・砂質埴壤土	約 2 日

*：容器内試験では純品、圃場試験では ^{a)}10%水和剤、^{b)}5%水和剤、^{c)}0.6%粒剤を使用。

6. 作物残留試験

さとうきび、とうもろこし及び水稻を用いて、ハロ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。結果は別紙 3 に示されている。さとうきび、とうもろこし及び水稻（玄米）では、ハロスルフロロンメチルは定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。

また、さとうきび、とうもろこし及び水稻（玄米及び稲わら）を用いて、ハロスルフロロンメチルと代謝物をピラゾール環化合物及びピリミジン環化合物として定量する試験が実施された。その結果、最終散布 59 日後に収穫した稲わらから両代謝物がそれぞれ 0.06 mg/kg 検出されたが、その他は全て定量限界未満であった。（参照 9）

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 9）

表 11 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 一般状態 (Irwin	ICR マウス	雌雄 3	0、556、	556	1,670	1,670 mg/kg 体重以上投 与群：自発運動、反応性、

中枢神経系	法)			1,670、5,000 (経口)			眼裂及び体温の低下 5,000 mg/kg 体重投与群：警戒性、位置視覚の低下、受動態、触覚・痛覚・驚き反応の亢進、振戦、痙攣、姿勢の異常、立直り反射・筋緊張・同側屈筋反射、呼吸数の低下、立毛、死亡 運動失調、反射の抑制
	一般状態 (Irwin法)	SD ラット	雄 3	0、185、 556、1,670、 5,000	185	556	556 mg/kg 体重以上投与群：軟便、恐怖の亢進 1,670 mg/kg 体重以上投与群：自発運動・反応性の低下、痛覚・驚き反応の亢進、姿勢の異常 5,000 mg/kg 体重投与群：位置視覚の低下、触覚反応の亢進、痙攣、立直り反射・筋緊張・同側屈筋反射・体温の低下、呼吸数の増加、死亡
	一般状態	NZW ウサギ	雄 3	0、556、 1,670、5,000 (経口)	1,670	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群：軟便、心拍数・糞量の減少
	脳波	SD ラット	雄 3	0、185、556、 1,670、5,000 (経口)	1,670	5,000	死亡 投与による影響なし
	自発運動	ICR マウス	雄 10	0、185、556、 1,670、5,000 (経口)	556	1,670	死亡 1,670 mg/kg 体重以上投与群：減少
	ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 10	0、185、556、 1,670、5,000 (経口)	185	556	556 mg/kg 体重投与群：延長 1,670 mg/kg 体重以上投与群：短縮
	鎮痛	ICR マウス	雄 10	0、185、556、 1,670、5,000 (経口)	556	1,670	1,670 mg/kg 体重以上投与群：0.7%酢酸液(腹腔内投与)に対するwrithing(身悶え)回数減少
	体温	SD ラット	雄 8	0、185、556、 1,670、5,000 (経口)	185	556	556 mg/kg 体重以上投与群：低下
呼吸・循環器系	呼吸 血圧 心電図	NZW ウサギ	雄 3	0、185、556、 1,670、5,000 (十二指腸内)	185	556	556 mg/kg 体重以上投与群：血圧低下 5,000 mg/kg 体重投与群：心拍数減少

自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0、 10^{-8} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	—	投与による影響なし ACh、His、5-HT、塩化バリウムによる収縮に影響なし
	摘出輸精管	SD ラット	雄 4	0、 10^{-8} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	—	投与による影響なし NAによる収縮に影響なし
消化器系	炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、185、556、 1,670、5,000 (経口)	556	1,670	1,670 mg/kg 体重以上投与群：抑制
骨格筋	筋弛緩 (傾斜板法)	ICR マウス	雄 10	0、185、556、 1,670、5,000 (経口)	556	1,670	1,670 mg/kg 体重以上投与群：筋弛緩
	横隔膜神経筋	SD ラット	雄 4	0、 10^{-8} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	—	投与による影響なし
血液	血液凝固	SD ラット	雄 8	0、185、556、 1,670、5,000 (経口)	1,670	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群：PT延長
	溶血	NZW ウサギ	雄 4	0、 10^{-8} ~ 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	—	投与による影響なし

*：経口投与は全て 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁して投与した。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ハロスルフロロンメチル原体、代謝分解物 H、L、O 及び U を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 9、10)

表 12 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	10,400	7,760	死亡、鎮静、尿による汚れ、円背位、軟便、運動失調、流涎、眼及び鼻周囲の赤色汚れ、脱毛
	経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	16,200	9,290	死亡、鎮静、運動失調、振戦、尿による汚れ、円背位
	経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		運動性低下、努力呼吸、赤色及びピンク色の鼻汁、口周囲の濡れ、眼周囲の痂皮
		>6.0	>6.0		
L	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		立毛、円背位、軟便ないし液状便、身づくろいされていない外観
			>5,000	>5,000	

U	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,810	702	鎮静、衰弱、流涙、運動失調、 鼻部や眼部の赤色化、円背位
H	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位、四肢退色
O	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC+0.1%Tween80 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群において、雄で死亡例 1 匹及び体重増加抑制が、雌雄で投与 7 時間後に非協調性正向反射の頻度の一過性の増加（有意差なし）が認められ、全身毒性によるものと考えられた。同群雌雄においては、平均糞塊数の減少及び平均立ち上がり回数の減少も認められたが、いずれも対照群との間に有意差はなく、用量との関連がないため、検体投与の影響とは考えられなかった。

600 mg/kg 体重投与群雄で投与 14 日後に尾振り潜伏時間の有意な遅延が認められたが、用量との関連がないため検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群雄に死亡例、体重増加抑制等、雌雄に非協調性正向反射の頻度増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 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 9、10）

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一次刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 9）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 9）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1,600 及び 6,400 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 13 に示されている。

本試験において、6,400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び食餌効率減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,600 ppm（雄：116 mg/kg 体重/日、雌：147 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 9）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率減少 ・ALT 及び Cre 増加 ・腎尿細管上皮細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少、食餌効率減少 ・腎尿細管上皮細胞色素沈着
1,600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

ラット（系統、雌雄、匹数不明）を用いた混餌（原体：0、100、1,000、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。

雄に毒性所見は認められず、10,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 20,000 ppm (1,400 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (75.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 10）

(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）を用いたカプセル経口（原体：0、2.5、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、160 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 40 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 9）

表 14 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
160 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・RBC、Ht、Hb 減少 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量¹増加
40 mg/kg 体重/日 以上	40 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・体重増加抑制
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000(雄)/4,000(雌) ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施さ

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

れた。

いずれの投与群においても、詳細な症状の観察、機能検査及び神経系組織の病理学的検査の結果、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群雄において、体重増加抑制、肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められ、4,000 ppm 投与群雌では体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：62.8 mg/kg 体重/日、雌：82.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 9、10）

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

ラット（系統、雌雄、匹数不明）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。

1,000 mg/kg 体重/日投与群雄において体重増加抑制が認められた。体重増加抑制は 100 mg/kg 体重/日投与群雌にも認められたが、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌では、対照群と同等であった。

その他の検査項目に検体投与の影響は認められず、投与部皮膚に対して刺激性も認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

(6) 代謝分解物 L を用いた 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

代謝分解物 L を SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に混餌（L：0、100、1,000、10,000 及び 20,000 ppm）投与する 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

試験終了時、1,000 ppm 以上投与群の雌において、体重増加抑制が認められたが、有意差は 10,000 ppm 投与群で認められたのみであり、検体投与の影響とは考えられなかった。摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。その他の検査項目においても、雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm（雄：1,340 mg/kg 体重/日、雌：1,580 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11）

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 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.25、1.0、10.0 及び 40.0 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

40.0 mg/kg 体重/日投与群雌雄において、体重増加抑制が認められた。

血液学的検査において、40.0 mg/kg 体重/日投与群の雌では RBC、Hb 及び Ht の減少が認められた。

血液生化学的検査において、10.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において T.Chol の減少が認められたが、T.Chol の減少は一般的には毒性影響とは考えられておらず、肝機能に関する他の血液生化学的検査項目においても、対照群との間に差は認められず、肝臓を含めた関連する臓器に病理組織学的変化が認められなかったことから、この T.Chol の減少は毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、40.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、雌で体重増加抑制、RBC、Hb 及び Ht の減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9、10)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 85 匹)を用いた混餌(原体:0、10、100、1,000、2,500 及び 5,000 (雄のみ) 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。

5,000 ppm 投与群雄及び 2,500 ppm 投与群の雌において、体重増加抑制が認められた。

その他の検査において、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。

認められた腫瘍性病変はいずれも本系統のラットに自然発生する病変であり、統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄及び 2,500 ppm 投与群の雌において、体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 2,500 ppm (108 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (56.3 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 9~11)

(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 75 匹)を用いた混餌(原体:0、30、300、3,000 及び 7,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群雄において、投与後 1~13 週に体重増加抑制が認められた。雌の体重値には検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、7,000 ppm 投与群雄で、精巣上体管の管腔内小結石の発生頻度が有意に増加したが、この発生率は自然発生病変としての発生率内であり、検体投与に関連した病変ではないと考えられた。

その他の検査において、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。

認められた腫瘍性病変はいずれも本系統のマウスに自然発生する病変であり、統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 3,000 ppm (410 mg/kg 体重/日)、雌で 7,000 ppm (1,210 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 9)

12. 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 26 匹)を用いた混餌(原体:0、100、800 及び 3,600 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

3,600 ppm 投与群の親動物(P 雌雄の生育期間中及び F₁ 雌 2 産目の妊娠期間)で体重増加抑制及び摂餌量減少(F₁ 雌 2 産目の妊娠期間)が認められた。児動物において、F₁ の 800 ppm 以上投与群(雄 800 及び 3,600 ppm 群とも分娩後 7、14、21 日、雌 3,600 ppm 投与群は分娩後 7、14、21 日、800 ppm 投与群は分娩後 14 及び 21 日)及び F₂ の 3,600 ppm 投与群(1 及び 2 産目雌雄の分娩後 0 日の体重値及び 1 産目雌の分娩後 21 日)で体重増加抑制が認められた。800 ppm 投与群 F₁ 児動物に認められた体重増加抑制は、哺育期間中に一過性に認められ、それに続く生育期間では認められず、また、全ての腹あるいは F₂ に認められた変化ではなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

繁殖能に関する検査項目に、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、3,600 ppm 投与群の親動物雌雄及び児動物雌雄に体重増加抑制等が認められたことから、親動物及び児動物の雌雄の無毒性量は 800 ppm (P 雄:50.4 mg/kg 体重/日、P 雌:58.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:61.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:69.7 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 9~11)

(2) 発生毒性試験(ラット) ①

SD ラット(一群雌 23 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体:0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC 水溶液)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の全例に軟便が認められ、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において胎児死亡率が増加し、胎児体重が減少した。骨格検査において、椎体椎弓の奇形胎児合計(5 腹 8 胎児、4.9%)が増加し、骨格奇形合計胎児数(6 腹 14 胎児)、骨格奇形出現率(8.6%)が増加した。化骨遅延による異常において、椎体椎弓の低形成及び分離が増

加し、その結果、椎体椎弓化骨遅延胎児数合計（12.3%）が増加した。奇形胎児数及び化骨遅延による異常胎児数の増加により、骨格異常胎児数（10腹22胎児）及び出現率（13.6%）が増加した。椎体椎弓化骨遅延胎児（9腹20胎児）のなかには、椎体椎弓の奇形胎児5腹8胎児のうち、4腹7胎児が含まれていた。従って、これらの奇形は化骨遅延との関連性が強く、奇形としたものは症例の特徴から化骨遅延の程度が比較的強く表れた結果と考えられた。

胸椎あるいは腰椎の変化は母動物毒性の発現に伴って認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少、胎児死亡率の増加、胎児体重減少が認められた。従って、本試験で認められた奇形は本剤の催奇形性によるものではなく、母動物毒性及び胎児毒性に関連して生じた変化と考えられた。

骨格変異においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群で頸肋、腰肋（14肋骨）、椎体分離及び椎体亜鈴型を示す胎児が増加した。化骨進行度においては、後頭骨鱗部化骨胎児数及び胎児あたりの胸骨核数、中手骨数、中足骨数及び仙・尾椎数が減少した。300 mg/kg 体重/日投与群では、仙・尾椎における化骨遅延が認められた。

本試験において1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で軟便、体重増加抑制及び摂餌量減少、300 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で仙・尾椎における化骨遅延が認められたので、無毒性量は母動物で300 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9）

（3）発生毒性試験（ラット）②

SDラット（一群雌25匹）の妊娠6~15日に強制経口（原体：0、75、250及び750 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC水溶液+Tween 80）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物においては750 mg/kg 体重/日投与群で臨床症状（主に脱毛及び尿による汚染）の発生頻度増加、体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の減少、胎児において吸収増加（合計及び腹ごと）、体重の有意な低下、臓器の異常（側脳室の拡張及びその他の異常）及び骨格（胸椎、胸骨及び肋骨の異常及び化骨遅延）の変異を有する胎児数及び腹数増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも250 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照10）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZWウサギ（一群雌17匹）の妊娠7~19日に強制経口（原体：0、15、50及び150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC+Tween80水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で投与期間中に体重増加抑制が認められた。

胎児では、150 mg/kg 体重/日投与群で初期胚死亡率が高い傾向が認められたが、統計学的に有意差は認められなかった。

その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では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 50 mg/kg 体重/日、胎児で 150 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 9、11)

(5) 代謝分解物 L を用いた発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (L : 0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与する発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では母動物の 5/25 匹がラ音を示し、黄褐色便の発生頻度 (14/25 匹) が対照群 (6/25 匹) に比べ増加した。300 mg/kg 体重/日投与群では 1 匹がラ音を示したが、30 mg/kg 体重/日投与群及び対照群では臨床症状は認められなかった。

胎児においては投与群で第 13 肋骨の化骨遅延の発生頻度が対照群に比べ有意に増加した (0、30、300 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 0.3、5.6、2.4 及び 4.1%) が、用量相関性がなく、その発生頻度は背景データの範囲内であった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物にラ音が認められ、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日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 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 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 11)

(6) 代謝分解物 L を用いた発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (系統、匹数不明) に投与 (L : 0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、投与時期、投与方法不明) する発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、母動物及び胎児ともに検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 10)

1.3. 遺伝毒性試験

ハロスルフロンメチルの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びマウス骨髄

細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は 15 に示されているとおり全て陰性であったことから、本剤に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 9~11)

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)	141~4,500 µg/disc (-S9) 70.3~2,250 µg/disc (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	<i>S. typhimurium</i> : 1~10,000 µg/plate (+/-S9) <i>E. coli</i> : 333~10,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来培養細胞 (CHO)	451~1,810 µg/mL (-S9) 449~1,800 µg/mL (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異 (HGPRT 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣 由来培養細胞 (CHO)	50~900 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット初代培養肝細胞	①25.0~1,000 µg/mL ②5.06~253 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	500、1,667、5,000 mg/kg 体重 (1 回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝分解物である H、L、O 及び U の細菌を用いた復帰突然変異試験、L の染色体異常試験及び小核試験が実施された。試験結果はすべて陰性であった (表 16)。(参照 9、11)

表 16 遺伝毒性試験概要 (代謝分解物)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
H	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	50~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来培養細胞 (CHO)	350~3,500 µg/mL (+/-S9) 350~1,750 µg/mL (+S9)	陰性
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	ICR マウス (骨髄細胞)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重	陰性

O	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
U	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1~5,000 µg/plate (+/-S9)	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「ハロスルフロンメチル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血液中濃度は0.5時間後に C_{max} に達し、血漿、肝臓、全血、腎臓等に分布した後、48時間以内に75%TAR以上が尿糞中に、ほぼ同率で排泄された。 $T_{1/2}$ （分布相）は1.1~1.4時間であった。また、糞中への排泄は胆汁を介することが示された。尿糞中から主要代謝物として、C及びFが検出され、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の生成であると考えられた。

さとうきび、とうもろこし及び水稻を用いた植物体内運命試験が実施されており、いずれの作物においても可食部への移行は少なかった。茎葉処理したさとうきび及びとうもろこしの葉部、及び田面水処理した水稻の稲わらから親化合物が検出されたが、可食部からは検出されなかった、主要代謝物として、いずれの作物においてもLが検出された。

さとうきび、とうもろこし及び水稻を用いて、ハロスルフロンメチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、さとうきび、とうもろこし及び玄米では定量限界未満であった。

なお、代謝分解物Lについても急性毒性、亜急性毒性等が実施されたが、親化合物と比較してその毒性は弱く、催奇形性及び遺伝毒性も認められなかった。

各種毒性試験結果から、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をハロスルフロンメチル（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。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	10.0 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	米国	豪州
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、100、400、 1,600、6,400 ppm	雄：116 雌：147 雌雄：体重増加抑制、 食餌効率減少等		雄：28.8 雌：37.3 雌雄：腎尿管上皮細胞ヘモジデ リン沈着
		雄：0、7.4、 28.8、116、 497 雌：0、8.9、 37.3、147、 640			
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、100、1,000、 10,000、 20,000 ppm		雄：1,400 雌：75.8 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、100、1,000、 10,000(雄)/ 4,000(雌) ppm	雄：62.8 雌：82.5 雄：体重増加抑制、 肝比重量増加等 雌：体重増加抑制 (神経毒性は認め られない)	雄：62.8 雌：82.6 雄：体重及び体重 増加量減少 雌：体重増加量減 少 (神経毒性は認め られない)	
		雄：0、6.3、 62.8、706 雌：0、8.1、 82.5、316			
	2年間 慢性毒性 /発がん 性併合 試験	0、10、100、 1,000、2,500、 5,000(雄のみ) ppm	雄：108 雌：56.3 雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め られない)	雄：108 雌：56.3 雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め られない)	雄：108 雌：56.3 雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め られない)
		雄：0、0.44、 4.4、43.8、 108、225 雌：0、0.56、 5.6、56.3、 139			
	2世代 繁殖試験	0、100、800、 3,600 ppm	親動物及び児動物： P 雄：50.4 P 雌：58.7	親動物及び児動物： P 雄：50.4 P 雌：58.7	親動物及び児動物： P 雄：50.4 P 雌：58.7

		P 雄：0、6.3、50.4、224 P 雌：0、7.4、58.7、261 F ₁ 雄：0、7.4、61.0、274 F ₁ 雌：0、8.9、69.7、320	F ₁ 雄：61.0 F ₁ 雌：69.7 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	F ₁ 雄：61.0 F ₁ 雌：69.7 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	F ₁ 雄：61.0 F ₁ 雌：69.7 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験①	0、100、300、1,000	母動物：300 胎児：100 母動物：軟便、体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：仙・尾椎化骨遅延 (催奇形性は認められない)	/	/
	発生毒性試験②	0、75、250、750	/	母動物及び胎児：250 母動物：臨床症状増加、体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 胎児：体重低下、同腹児数減少、外表、内臓及び骨格変異を有する胎児数及び腹数増加	母動物及び胎児：250 母動物：臨床症状増加及び体重増加抑制 胎児：奇形及び変異を有する胎児数増加
マウス	18カ月間発がん性試験	0、30、300、3,000、7,000 ppm 雄：0、4.0、41.1、410、972 雌：0、5.2、51.0、509、1,210	雄：410 雌：1,210 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：410 雌：1,215 雄：体重増加抑制、精巣及び精巣上体内小結石及び石灰沈着 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：410 雌：1,215 雄：精巣上体内小結石 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、15、50、150	母動物：50 胎児：150 母動物：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)	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 胎児：同腹児数減少、吸収胚数、腹ごとの吸収胚数及び着床後死	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制 胎児：初期胚死亡率増加 (催奇形性は認められない)

				亡胚数増加 (催奇形性は認められない)	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、2.5、10、 40、160	雄：40 雌：10 雌雄：体重増加抑制等	雄：10 雌：10 雌雄：体重増加抑制、食餌効率減少、血液学的及び血液生化学的变化	雄：10 雌：10 雌雄：体重増加抑制
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.25、1.0、 10.0、40.0	雄：10.0 雌：10.0 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、RBC、Hb 及びHt減少	雄：10.0 雌：10.0 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的变化	雄：1.0 雌：10.0 雄：体重増加抑制、 T.Chol及びLym 減少 雌：赤血球関連項目の減少
ADI (cRfD)			NOAEL：10.0 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10.0 SF：100 cRfD：0.1	NOAEL：1.0 SF：100 ADI：0.01
ADI (cRfD) 設定根拠			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数
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。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	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-カルボン酸
C	メチル=3-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-6-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
D	メチル=3-クロロ-5-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-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
E	メチル=3-クロロ-5-(4,6-ジメトキシ-5-ヒドロキシピリミジン-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
F	メチル=3-クロロ-5-(4,5-ジヒドロキシ-6-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
G	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)ピラゾール-4-カルボキシラート
H	メチル=3-クロロ-5-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルアミノ)-1-メチルピラゾール-4-カルボキシラート
I	3-クロロ-5-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルアミノ)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸
J	3-クロロ-5-(グアニジン-1-イルカルボニルスルファモイル)-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸
K	メチル=3-クロロ-1-メチル-5-スルファモイルピラゾール-4-カルボキシラート
L	3-クロロ-1-メチル-5-スルファモイルピラゾール-4-カルボン酸
M	3-クロロ-1-ヒドロキシメチル-5-スルファモイルピラゾール-4-カルボン酸
N	メチル=3-クロロ-5-スルファモイルピラゾール-4-カルボキシラート
O	3-クロロ-5-スルファモイルピラゾール-4-カルボン酸
Q	メチル=3-クロロ-1-メチルピラゾール-4-カルボキシラート
R	メチル=5-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)スルファモイル-3-クロロ-1-メチルピラゾール-4-カルボキシラート
S	5-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)スルファモイル-3-クロロ-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸
T	メチル=5-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)スルファモイル-3-クロロピラゾール-4-カルボキシラート
U	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
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)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NA	ノルアドレナリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験>

作物名 実施年 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					ハロスルフロン メチル		ハロスルフロン メチル		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
さとうきび 夏植 (露地) (茎部) 1997年	1	200 ^{WP} 散布	1	118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	211	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		223	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
1	1	462	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	468	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
とうもろこし (露地) (茎部) 1996年	1	50 ^{WP} 散布	1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
とうもろこし (露地) (種子) 1996年	1		1	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
とうもろこし (露地) (生食用子実) 1996年	1		1	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稻 (露地) (玄米) 1999年	1		90 ^{SC} 散布	1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (露地) (稲わら) 1999年	1	1		59	<0.04	<0.04	0.07	0.07	
	1	1		64	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	
水稻 (露地) (玄米) 1999年	1	90 ^G 散布	1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稻 (露地) (稲わら) 1999年	1		1	59	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	
	1		1	64	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05	

- ・ WP : 5%水和剤
- ・ SC : 1.2%フロアブル
- ・ G : 0.9%粒剤
- ・ 定量限界未満のデータは定量限界値に<を付した。

< 参照 >

1. 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>)
2. 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会資料
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
3. 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
4. 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
5. 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
6. 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
7. 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）
8. 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy-uke-halosulfuron-methyl-190306.pdf>)
9. 農薬抄録ハロスルフロンメチル（除草剤）：平成19年1月29日改訂、日産化学株式会社
10. US EPA : Halosulfuron-methyl: Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Alfalfa. (2006)
11. APVMA : Japanese positive list response in support of Australian MRLS for Halosulfuron-methyl. (1995)
12. 第181回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
13. 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)
14. 第38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_dai38/index.html)

