

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
その他の果実	0.05	0.05			0.05 アメリカ	【米国のトマト、ピーマン及びとうがらしを参照】	
ひまわりの種子 ごまの種子 べにはなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード	0.05	0.02 0.02 0.02 0.05 0.02 0.02			0.05 アメリカ	【<0.05(#)(n=16)】	
ぎんなん		0.05				【米国のアーモンド、ペカン及びピスタチオを参照】	
くり	0.05	0.05			0.05 アメリカ		
ペカン	0.05	0.05			0.05 アメリカ	【<0.05(#)(n=4)】	
アーモンド	0.05	0.05			0.05 アメリカ	【<0.05(#)(n=5)】	
くるみ	0.05	0.05			0.05 アメリカ	【米国のアーモンド、ペカン及びピスタチオを参照】	
その他のナッツ類	0.05	0.05			0.05 アメリカ	【<0.05(#)(n=3) (ピスタチオ)】	
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ		0.02 0.02 0.02 0.02					
その他のスパイス	0.05	0.05			0.05 アメリカ	【米国のトマト、ピーマン及びとうがらしを参照】	
その他のハーブ	0.05	0.05			0.05 アメリカ	【米国の未成熟いんげんを参照】	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉 牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪 牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓 牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓 牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1	0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2 0.2			0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01	オーストラリア オーストラリア オーストラリア アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ アメリカ	
乳		0.01			0.01 オーストラリア		
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉 鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪 鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓 鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓 鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01			0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01	オーストラリア オーストラリア オーストラリア オーストラリア オーストラリア オーストラリア オーストラリア オーストラリア オーストラリア オーストラリア	

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

ハロスルフロンメチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
とうもろこし	0.05	0.1	0.2	0.1	0.0
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
その他の豆類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
さとうきび	0.05	0.7	0.6	0.5	0.6
アスパラガス	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
トマト	0.05	1.2	0.8	1.2	0.9
ピーマン	0.05	0.2	0.1	0.1	0.2
なす	0.05	0.2	0.0	0.2	0.3
その他のなす科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
きゅうり	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
かぼちや	0.5	4.7	2.9	3.5	5.8
しろうり	0.5	0.2	0.1	0.1	0.4
すいか	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
まくわうり	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.5	0.3	0.1	1.2	0.4
未成熟えんどう	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟いんげん	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の野菜	0.05	0.6	0.5	0.5	0.6
その他の果実	0.05	0.2	0.3	0.1	0.1
綿実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.05	0.0	0.1	0.0	0.0
ペカン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
クルミ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.1	5.8	3.3	6.1	5.8
計		32.0	18.2	25.7	33.3
ADI比 (%)		0.6	1.1	0.5	0.6

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成 7年 3月31日 初回農薬登録（芝）
平成11年 8月24日 農薬登録（さとうきび等）
平成17年11月29日 残留基準の告示
平成19年 3月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年 2月12日 第14回農薬専門調査会確認評価第一部会
平成20年 3月31日 第38回農薬専門調査会幹事会
平成20年 4月10日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年 5月15日 食品安全委員会（報告）
平成20年 5月15日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年 5月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 5月23日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申（案）

ハロスルフロンメチル

食品名	残留基準値
	ppm
米	0.05
とうもろこし	0.05
小豆類	0.05
その他の豆類(注1)	0.05
さとうきび	0.05
アスパラガス	0.2
トマト	0.05
ピーマン	0.05
なす	0.05
その他のなす科野菜(注2)	0.05
すいか	0.1
メロン類果実	0.1
まくわうり	0.1
未成熟えんどう	0.05
未成熟いんげん	0.05
その他の野菜(注3)	0.05
その他の果実(注4)	0.05
その他のスパイス(注5)	0.05
その他のハーブ(注6)	0.05
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物(注7)の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1

(注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

(注2)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

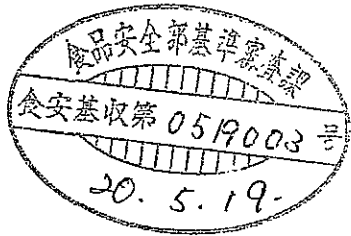
(注3)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

(注4)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

(注5)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

(注6)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

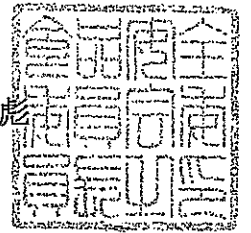
(注7)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。



府 食 第 5 2 6 号
平成 20 年 5 月 15 日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305019 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたハロスルフロンメチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ハロスルフロンメチルの一日摂取許容量を 0.1 mg/kg 体重/日と設定する。

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

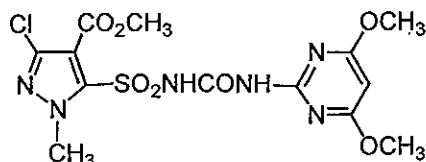
4. 分子式

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。その作用はバリニン、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 未満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。