



府食第 824 号
平成 21 年 8 月 27 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第 1030004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピリミスルファン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

ピリミスルファンの一日摂取許容量を 0.35 mg/kg 体重/日と設定する。

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：水稻）
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	代田眞理子	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

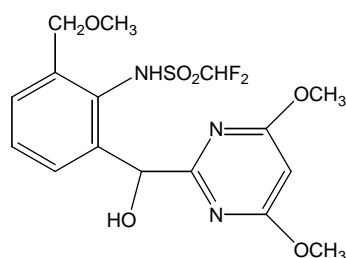
4. 分子式

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]ピリミルスルファンまたは[pyr-¹⁴C]ピリミル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]ピリミルスルファン				[pyr- ¹⁴ C]ピリミルスルファン			
	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]ピリミル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]ピリミル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]ピリミル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]ピリミルスルファン				[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]ピリミルスルファンまたは[pyr-¹⁴C]ピリミルスルファン粒剤を 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]ピリミル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]ピリミル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]ピリミルスルファン及び[pyr-¹⁴C]ピリミルスルファン（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]ピリミルスルファン、[pyr-¹⁴C]ピリミルスルファン（1 回処理）及び[pyr-¹⁴C]ピリミルスルファン（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。

ピリミル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化を受けるものと考えられた。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、試験終了時までには 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 $K^{des_{oc}}$ 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)

ピリミスルファン (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	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・自発運動量の低下、呼吸促迫、口周囲の被毛の汚れ 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例） ・手足耳介の蒼白、腹臥
780 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・音に対する反応の亢進、振戦 	<ul style="list-style-type: none"> ・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）

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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.7	33.5	343	672
	雌	7.6	37.9	381	748

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で PT 延長等が、雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33.5 mg/kg 体重/日、雌：37.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 15 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 延長 ・TG 減少、TP 増加 ・α_2-グロブリン分画比率及び濃度増加 ・肝及び腎絶対及び比重量²増加 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少 ・GGT、T.Chol、PL、TP 増加、アルブミン分画比率、A/G 比減少 ・α_2-グロブリン濃度増加、β-グロブリン分画比率及び濃度増加 ・尿量減少、尿浸透圧増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PT 延長 ・BUN 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・α_2-グロブリン分画比率増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
500 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（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、10、50 及び 250 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。

各投与群で認められた毒性所見は、表 16 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、甲状腺絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞拡張等の統計学的に有意な変化が認められ、検体投与の影響である可能性が考えられたが、ろ胞上皮には異常が認められず、2 回実施された 1 年間慢性毒性試験

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

[11. (1) (2)]においては甲状腺の変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対重量増加、肝細胞好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 32)

表 16 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
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、振戦、異常歩行、呼吸数増加、腹臥位、側臥位、嗜眠 (2 例) ・Alb 減少 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、振戦、異常歩行、呼吸数増加、腹臥位、側臥位、嗜眠 (1 例) ・TP、Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大、好酸性化
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 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、500、5,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.8	333	673
	雌	37.7	377	753

10,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

一般状態、FOB、神経系の病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雌雄とも 5,000 ppm (雄 : 333 mg/kg 体重/日、雌 : 377 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 33)

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) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、50 及び 250 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。

各投与群で認められた毒性所見は、表 18 に示されている

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡例 (雄 4 例、雌 3 例)、

一般状態の変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 34)

表 18 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (4 例) ・自発運動低下、よろめき歩行、間代性痙攣、強直性痙攣、流涎、呼吸促進、腹臥位、側臥位、座位、嗜眠、尿失禁 ・ALP 増加、Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (3 例) ・自発運動低下、よろめき歩行、間代性痙攣、強直性痙攣、流涎、呼吸促進、腹臥位、側臥位、座位、嗜眠、尿失禁 ・ALP 増加 (1 例) ・び慢性肝細胞肥大、好酸性化 (1 例)
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ : 追加試験)

ビーグル犬を用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]において、250 mg/kg 体重/日投与群の雄 4 例及び雌 3 例が死亡したので、追加試験として、ビーグル犬 (一群雌 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0 及び 150 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。

投与群で死亡例はなく、1 例で流涎及び振戦が、別の 1 例で流涎、側臥位、振戦あるいは間代性痙攣が認められた。また、投与群では RBC、Ht 及び Hb の軽度な減少、ALP 増加、Alb 減少、アルブミン分画比率及び A/G 比減少、肝絶対及び比重量増加が認められた。

本試験の結果、150 mg/kg 体重/日は毒性量であると考えられた。(参照 35)

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 20 匹、26 及び 52 週で各群 10 匹を計画殺³、発がん性試験群 : 一群雌雄各 60 匹、78 週で各群 10 匹を計画殺、104 週で最終と殺) を用いた混餌 (原体 : 0、25、500、2,500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 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。

表 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	500 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	23.2	117	236
	雌	1.4	29.4	145	294

³ 5,000 ppm 投与群のみ一群雌雄各 30 匹とし、52 週に雌雄各 20 匹をと殺した。

対照群と各投与群間で、死亡率に有意差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は、表 20 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の軽度な増加が認められたが、生化学的検査項目及び病理組織学的検査項目に肝機能に関する変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。

5,000 ppm 投与群の雌で、肝細胞腺腫が 3 例認められたが、対照群 (0 例) と統計学的に有意な差は認められず、発生頻度 (6%) は背景データの範囲内 (0~8%) であった。その他対照群と比較して、投与群で発生率の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、雄で検体投与の影響が認められず、5,000 ppm 投与群の雌で Ht、Hb、RBC 等の減少が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 5,000 ppm (236 mg/kg 体重/日)、雌で 2,500 ppm (145 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 36)

表 20 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 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	5,000 ppm 以下毒性所見なし	・ Ht、Hb、RBC、MCV、Neu 減少
2,500 ppm 以下		毒性所見なし

(4) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

先に実施した 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において、ラット雄における毒性量が明らかでなかったため、Fischer ラット (対照群：一群雌雄各 20 匹、26 及び 52 週で各群 10 匹を計画殺、投与群：一群雌雄各 30 匹、26 週で各群 10 匹、52 週で各群 20 匹を計画殺) を用いた混餌 (原体：0 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	532
	雌	624

死亡例はなかった。投与群で認められた毒性所見は、表 22 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。このほか、雌では尿蛋白 (+/-) 及び尿沈渣の血漿 (+) を示す個体が増加する傾向が認められた。また、検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、雌雄とも 10,000 ppm は明らかな毒性量であると考えられた。2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (4)] と併せ、雄の無毒性量は 5,000 ppm (236 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 37）

表 22 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・Ht、Hb、RBC、MCV 減少、PLT 増加 ・BUN、カリウム増加、TG、FFA 減少 ・尿浸透圧増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・Ht、Hb、RBC、MCV、Neu 減少、PLT 増加 ・PL、T.Chol、F.Chol、カリウム増加、 ・尿浸透圧増加、尿量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大

（5）2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 50 匹、衛星群雌雄各 20 匹：52 及び 78 週で各群 10 匹を計画殺）を用いた混餌（原体：0、35、350、1,800 及び 3,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		35 ppm	350 ppm	1,800 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.04	49.3	258	523
	雌	6.66	67.3	350	665

対照群と各投与群間で、死亡率に有意差は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は、表 24 に示されている。

検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で Ht、Hb 及び RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 350 ppm（雄：49.3 mg/kg 体重/日、雌：67.3 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 38）

表 24 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、RBC、MCHC 減少、網状赤血球率増加 ・副腎束状帯細胞好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 増加、MCHC 減少 ・脾随外造血亢進
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Neu 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、RBC 減少、網状赤血球率増加 ・副腎束状帯細胞好酸性化
350 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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 26 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、625、2,500 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			625 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	35.2	144	572
		雌	39.4	156	606
	F ₁ 世代	雄	43.6	169	740
		雌	45.7	180	759

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、表 26 に示されている。

親動物では、2,500 ppm 以上投与群 (P、F₁) の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、10,000 ppm 投与群 (P、F₁) の雌雄で摂餌量減少を伴った体重増が抑制、同群の雌で肝腫大が認められた。

10,000 ppm 投与群 (P、F₁) の雌で、離乳時に卵巣絶対及び比重量減少、卵巣の萎縮が認められ、さらに卵巣の変化が原因と考えられる子宮及び膈の萎縮が認められた。しかし、同群の雌で、交配前の性周期には異常が認められなかった。

児動物については、10,000 ppm 投与群 (F₁、F₂) の雌雄で、脾絶対及び比重量減少が、雄で包皮分離遅延が、雌で膈開口遅延が認められたが、これらはいずれも発育抑制に関連した変化と考えられた。

本試験において、親動物では 2,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が、児動物では 10,000 ppm 以上投与群の雌雄で出生時低体重等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 625 ppm (P 雄 : 35.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 39.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 43.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 45.7 mg/kg 体重/日)、児動物で雌雄とも 2,500 ppm (P 雄 : 144 mg/kg 体重/日、P 雌 : 156 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 169 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 180 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 39)

表 26 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・肝腫大 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・卵巣、子宮及び膣の萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・肝腫大 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・卵巣、子宮及び膣の萎縮
	2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	625 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時低体重及び体重増加抑制 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時低体重及び体重増加抑制 ・膣開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時低体重及び体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時低体重及び体重増加抑制
	2,500 ppm 以下	毒性所見なし	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 23～25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、400 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少が認められた。

胎児では、400 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節の未骨化数の増加及び頸椎椎体の骨化数の減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 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 40）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20～22 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、30、120 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）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/日投与群で死亡（1 例）、流産（4 例）及び早産（2 例）が認められた。これらの個体では、摂餌量の減少または廃絶に起因した母体衰弱により、妊娠の維持が不可能となった。同群で泌乳・生殖器出血、体重増加抑制傾向及び摂餌量減少が認められた。

胚あるいは胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で着床前胚死亡が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物及び胚あるいは胎児で 120 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 41）

13. 遺伝毒性試験

ピリミルスルファンの、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺由来（CHL/IU）細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び BDF₁ マウスを用いた小核試験が実施された。結果はすべて陰性であり（表 27）、ピリミルスルファンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 42～44）

表 27 遺伝毒性試験概要（原体）

	試験	対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA98、TA100 : 0.762～556 µg/7° レート (+/-S9) TA1535 : 0.254～185 µg/7° レート (+/-S9) TA1537 : 0.0847～61.7 µg/7° レート (+/-S9) WP2 <i>uvrA</i> : 61.7～5000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来（CHL/IU）細胞	①1,050～4,200 µg/mL (+/-S9、6 時間) ②525～4,200 µg/mL (-S9、24 時間) ③263～2,100 µg/mL (-S9、48 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF ₁ マウス（骨髄細胞） (一群雄 5 匹)	経口投与（1 日 1 回、2 日間）： 500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物及び原体混在物の、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果はすべて陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。（表 28）（参照 45～56）

表 28 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M-1	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)	5~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-14		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-15		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-16		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 IM-2		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IM-5		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.5~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IM-6		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IM-15		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IM-25		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IM-27		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IM-28		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IM-29		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の試験

(1) 肝における *in vitro*代謝試験 (ラット、イヌ及びヒトの種間比較)

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の追加試験[11. (2)]では 150 mg/kg 体重/日で振戦、間代性痙攣等の神経症状が認められたのに対し、ラットにおける神経症状発現に関しては、一般薬理試験[7.]の一般状態に関する試験の 400 mg/kg 体重/日で音に対する反応亢進が認められたのが、最小作用量であった。

ラット及びイヌの神経症状発現の種差を検討し、ヒトにおける外挿性を考察するために、Fischer ラット (雄)、ビーグル犬 (雄) 及びヒト (男性 4 例、女性 6 例の混合) のそれぞれの肝 S9 を、[ben-¹⁴C]ピリミスルファン存在下で 37°C、60 分インキュベートする試験が実施された。

試験終了時、ラット及びヒトでは[ben-¹⁴C]ピリミスルファンがそれぞれ 71.2 及び 47.4%TAR に減少していたが、イヌでは 100%TAR 存在していた。

代謝物は、ラットでは M-1 が経時的に増加し、試験終了時に 28.8%TAR 存在した。ヒトでは試験終了時に M-1 が 47.0%TAR、M-5 が 5.6%TAR 存在した。

ピリミスルファンの、動物における代謝経路の第一段階はピリミジン環メトキシ基の脱メチル化であり、反応速度は動物種によって異なることが示唆された。(参照 60)

(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

ラットを用いた急性神経毒性試験[8. (3)]では、780 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、音に対する反射亢進及び振戦といった神経症状が認められたが、90 日間亜急性神経毒性試験[10. (3)]では、同等の用量群においても神経症状が認められなかった。この原因として、神経症状発現と肝薬物代謝酵素誘導との関連を検討するために、SD ラット (一群雄 10 匹) に、ピリミスルファンを 14 日間混餌 (原体 : 0 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は 1,180 mg/kg 体重/日) 投与する肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

死亡例は認められず、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

投与群の肝臓に肉眼的病理所見は認められず、肝絶対及び比重量ならびに CYP タンパク量は対照群との間に差は認められなかった。

CYP の発現では、投与群で CYP3A1 及び CYP4A1 が対照群に対し有意に増加 (対照群に対し 1.43 及び 1.84 倍) し、また、CYP2B1 が有意差はなかったものの、対照群に比べ増加傾向を示した (対照群に対し 1.68 倍)。

ピリミスルファンの 14 日間混餌投与により、肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたが、程度が非常に軽度であったことから、神経症状発現と関係があるとは考えにくく、短期投与と長期投与における神経症状発現の差は、投与方法による血中濃度の違いが一因である可能性が示唆された。(参照 60)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピリミスルファン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したピリミスルファンのラットを用いた動物体内運命試験において、投与後 120 時間に 96~99% TAR が排泄された。排泄経路は糞中及び尿中でほぼ同程度であり、糞中排泄の大部分は胆汁を介した排泄であった。投与 120 時間後には、肝臓、腎臓及び大腸に比較的残留濃度が高かった。尿及び糞中の主要代謝物は M-1 で、糞中では M-16 も存在した。未変化のピリミスルファンは不検出か、ごく少量が検出されたにすぎなかった。ラット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 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。また、架橋部分の開裂によって M-16 が生成する経路も考えられた。

¹⁴C で標識したピリミスルファンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は M-14-glu であり、植物体内における代謝経路は、ピリミジン環側鎖の O-脱メチル化に続くピリミジン環の水酸化による M-14 の生成であり、さらにグルコース抱合化を受けるものと考えられた。

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。可食部において、ピリミスルファンは定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、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。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ピリミスルファン（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 29 に示されている。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ⁴
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：33.5 雌：37.9	雄：343 雌：381	雄：肝比重量増加等 雌：肝細胞肥大等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：333 雌：377	雄：673 雌：753	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量 減少 (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試 験	雄：236 雌：145	雄：— 雌：294	雄：毒性所見なし 雌：Ht、Hb、RBC 等の減少 (発がん性は認められない)
	1 年間慢性毒性 試験(追加試験)	雄：— 雌：—	雄：532 雌：624	雌雄：体重増加抑制等
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：35.2 P 雌：39.4 F ₁ 雄：43.6 F ₁ 雌：45.7 児動物 P 雄：144 P 雌：156 F ₁ 雄：169 F ₁ 雌：180	親動物 P 雄：144 P 雌：156 F ₁ 雄：169 F ₁ 雌：180 児動物 P 雄：572 P 雌：606 F ₁ 雄：740 F ₁ 雌：759	親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 雌雄：出生時低体重等 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性試験	母動物：100 胎児：100	母動物：400 胎児：400	母動物：摂餌量減少 児動物：胸骨分節の未骨化数の 増加等 (催奇形性は認められない)
マウス	2 年間発がん性 試験	雄：49.3 雌：67.3	雄：258 雌：350	雄：体重増加抑制等 雌：Ht、Hb 及び RBC 減少等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：120 胎児：120	母動物：500 胎児：500	母動物：死亡、早産等 胎児：着床前胚死亡 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：50 雌：50	雄：250 雌：250	雌雄：肝絶対重量増加、肝細胞 好酸性化等
	1 年間慢性毒性 試験	雄：50 雌：50	雄：250 雌：250	雌雄：死亡例、一般状態の変化 等
	1 年間慢性毒性 試験(追加試験)	雌：—	雌：150	雌：流涎、振戦等

—：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

⁴ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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。

ADI	0.35 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)	35.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
M-1	(<i>RS</i>)-2'-(4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-2	(<i>RS</i>)-2'-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-hydroxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-5	(<i>RS</i>)-2'-(4,6-dihydroxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-5-glucu	(M-5 のグルクロン酸抱合体)
M-6	(<i>RS</i>)-2'-(4,6-dimethoxy—5-hydroxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-9	(<i>RS</i>)-2'-(4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-hydroxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-14	(<i>RS</i>)-2'-(4,5-dihydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-hydroxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-14-glucu	(M-14 のグルクロン酸抱合体)
M-14-glu	(M-14 のグルコース抱合体)
M-15	2'-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-carbonyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-16	2-formyl-6-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
uk-A	(ピリミルスルファンの水酸化物)
uk-C	(uk-A のグルクロン酸抱合体)
IM-2	(原体混在物)
IM-5	(原体混在物)
IM-6	(原体混在物)
IM-15	(原体混在物)
IM-25	(原体混在物)
IM-27	(原体混在物)
IM-28	(原体混在物)
IM-29	(原体混在物)

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	放射能最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450
FFA	遊離脂肪酸
F.Chol	遊離コレステロール
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
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.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	放射能最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 農薬抄録ピリミスルファン(除草剤)(平成19年9月14日改訂):クミアイ化学工業株式会社、2007年、一部公表予定
- 2 ピリミスルファンのラット体内における代謝試験(GLP対応):Huntingdon Life Sciences Ltd.(英)、2005年、未公表
- 3 ピリミスルファンの水稻における代謝運命試験(ベンゼン環標識体)(GLP対応):(財)残留農薬研究所、2005年、未公表
- 4 ピリミスルファンの水稻における代謝運命試験(ピリミジン環標識体)(GLP対応):(財)残留農薬研究所、2005年、未公表
- 5 ピリミスルファンの好氣的湛水土壤中運命試験(GLP対応):(財)残留農薬研究所、2005年、未公表
- 6 ピリミスルファンの土壌吸脱着試験(GLP対応):クミアイ化学工業(株)、2003年、未公表
- 7 ピリミスルファンの加水分解性試験(GLP対応):(株)ケイ・アイ研究所、2004年、未公表
- 8 ピリミスルファンの水中光分解運命試験(GLP対応):(財)残留農薬研究所、2005年、未公表
- 9 土壌残留試験成績:クミアイ化学工業(株)、2005年、未公表
- 10 作物残留試験成績:クミアイ化学工業(株)、2004年、未公表
- 11 ピリミスルファンの一般薬理試験(GLP対応):(財)食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
- 12 ピリミスルファンのラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)(GLP対応):SafePharm Laboratories Ltd.(英)、2004年、未公表
- 13 ピリミスルファンのラットにおける急性経皮毒性試験(限界試験)(GLP対応):SafePharm Laboratories Ltd.(英)、2004年、未公表
- 14 ピリミスルファンのラットにおける急性吸入毒性試験(限界試験)(GLP対応):SafePharm Laboratories Ltd.(英)、2003年、未公表
- 15 ピリミスルファン代謝分解物 M-1 のラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)(GLP対応):Huntingdon Life Science Ltd.(英)、2006年、未公表
- 16 ピリミスルファン代謝分解物 M-14 のラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)(GLP対応):Huntingdon Life Science Ltd.(英)、2006年、未公表
- 17 ピリミスルファン代謝分解物 M-15 のラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)(GLP対応):Huntingdon Life Science Ltd.(英)、2006年、未公表
- 18 ピリミスルファン代謝分解物 M-16 のラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)(GLP対応):Huntingdon Life Science Ltd.(英)、2006年、未公表
- 19 ピリミスルファン原体混在物 IM-2 のラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)(GLP対応):SafePharm Laboratories Ltd.(英)、2005年、未公表
- 20 ピリミスルファン原体混在物 IM-5 のラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)(GLP対応):SafePharm Laboratories Ltd.(英)、2005年、未公表
- 21 ピリミスルファン原体混在物 IM-6 のラットにおける急性経口毒性試験(毒性等級法)(GLP対

- 応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 22 ピリミスルファン原体混在物 IM-15 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 23 ピリミスルファン原体混在物 IM-25 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 24 ピリミスルファン原体混在物 IM-27 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 25 ピリミスルファン原体混在物 IM-28 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 26 ピリミスルファン原体混在物 IM-29 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 27 ピリミスルファンのラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2005年、未公表
- 28 ピリミスルファンのウサギにおける皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2004年、未公表
- 29 ピリミスルファンのウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2004年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス国)、2004年、未公表
- 31 ピリミスルファンのラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農薬安全性評価センター、2002年、未公表
- 32 ピリミスルファンのイヌを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農薬安全性評価センター、2004年、未公表
- 33 ピリミスルファンのラットにおける 90 日間反復投与神経毒性試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2005年、未公表
- 34 ピリミスルファンのビーグル犬を用いる 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農薬安全性評価センター、2005年、未公表
- 35 ピリミスルファンのビーグル犬を用いる 1 年間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : (財) 食品農薬安全性評価センター、2006年、未公表
- 36 ピリミスルファンのラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : (財) 食品農薬安全性評価センター、2006年、未公表
- 37 ピリミスルファンのラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : (財) 食品農薬安全性評価センター、2006年、未公表
- 38 ピリミスルファンのマウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農薬安全性評価センター、2006年、未公表
- 39 ピリミスルファンのラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、2006年、未公表
- 40 ピリミスルファンのラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農薬安全性評価

- センター、2003年、未公表
- 41 ピリミルスルファンのウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2003年、未公表
 - 42 ピリミルスルファンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2004年、未公表
 - 43 ピリミルスルファンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2004年、未公表
 - 44 ピリミルスルファンのマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2003年、未公表
 - 45 ピリミルスルファン代謝分解物 M-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 46 ピリミルスルファン代謝分解物 M-14 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 47 ピリミルスルファン代謝分解物 M-15 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 48 ピリミルスルファン代謝分解物 M-16 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 49 ピリミルスルファン原体混在物 IM-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
 - 50 ピリミルスルファン原体混在物 IM-5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 51 ピリミルスルファン原体混在物 IM-6 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
 - 52 ピリミルスルファン原体混在物 IM-15 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 53 ピリミルスルファン原体混在物 IM-25 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 54 ピリミルスルファン原体混在物 IM-27 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 55 ピリミルスルファン原体混在物 IM-28 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
 - 56 ピリミルスルファン原体混在物 IM-29 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
 - 57 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyrimisulfan-191030.pdf>)
 - 58 第 213 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai213/index.html>)
 - 59 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai20/index.html)

60 ピリミスルファンの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：クミアイ化学工業（株）、2008年、未公表

61 第26回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai26/index.html)

62 第51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_dai51/index.html)