

府 食 第 819 号
平成 22 年 10 月 21 日

厚生労働大臣
細川 律夫 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 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325014 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ベン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

ベンスルフロンメチルの一日摂取許容量を 0.19 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ベンスルフロンメチル

2010年10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.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	9
(4) 排泄.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) 水稻①.....	12
(2) 水稻②.....	13
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	14
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	14
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	15
(4) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験.....	15
(2) 水中光分解試験.....	16
5. 土壌残留試験.....	16
6. 作物残留試験.....	16
7. 一般薬理試験.....	17
8. 急性毒性試験.....	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	19

10. 亜急性毒性試験	19
(1)90日間亜急性毒性/1世代繁殖併合試験(ラット)	19
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)	19
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	20
12. 生殖発生毒性試験	20
(1)2世代繁殖試験(ラット)①	20
(2)2世代繁殖試験(ラット)②	21
(3)発生毒性試験(ラット)	21
(4)発生毒性試験(ウサギ)	21
13. 遺伝毒性試験	22
Ⅲ. 食品健康影響評価	24
・別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称	28
・別紙2:検査値等略称	29
・別紙3:作物残留試験成績	30
・参照	31

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1970年 3月 7日 初回農薬登録
- 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)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照1)
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照2)
(ベン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
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

ー魚介類の残留基準設定及びポジティブリスト制度関連ー

- 1987年 4月 24日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照3)
- 2008年 3月 25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0325014号)、関係書類の接受(参照4~7)
- 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008年 9月 10日 第15回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 15日 第340回食品安全委員会(報告)
- 2010年 9月 9日 から10月8日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 10月 19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
- 2010年 10月 21日 第352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	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)	代田眞理子	福井義浩
林 真 (座長代理)	高木篤也	藤本成明

相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚 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

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「ベンスルフロンメチル」(CAS No. 83055-99-6)について、農薬抄録及び各種資料(米国)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ベンスルフロンメチル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験②の14.5 mg/kg 体重/日であったが、7,500 ppm(P雄:427 mg/kg 体重/日、P雌:515 mg/kg 体重/日、F₁雄:595 mg/kg 体重/日、F₁雌:695 mg/kg 体重/日)投与群で認められた体重増加抑制は一過性であったこと、2世代繁殖試験①では最高用量群の7,500 ppm(P雄:506 mg/kg 体重/日、P雌:613 mg/kg 体重/日、F₁雄:541 mg/kg 体重/日、F₁雌:656 mg/kg 体重/日)投与群でも毒性所見が認められなかったことから、2世代繁殖試験の無毒性量は7,500 ppm付近にあると考えられた。したがって、ラットの無毒性量の最小値は、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の30 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量19.9 mg/kg 体重/日が最小であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.19mg/kg 体重/日を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：ベンスルフロンメチル

英名：bensulfuron-methyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=α-[(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]-σトルアート

英名：methyl α-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyle)sulfamoyl]-σtoluate

CAS (No. 83055-99-6)

和名：メチル 2-[[[(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]メチル]ベンゾアート

英名：methyl 2-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]methyl]benzoate

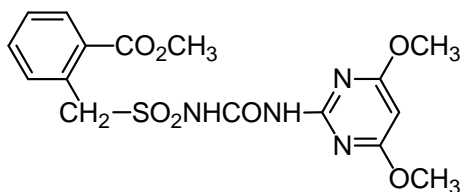
4. 分子式

C₁₆H₁₈N₄O₇S

5. 分子量

410.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベンスルフロンメチルは、1980～81年にデュポン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、ノビエを除く主要な水田雑草に卓効を示す。その作用機構は分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）生合成経路の鍵酵素であるアセトラクテート合成酵素（ALS）の阻害と考えられる。

我が国では1987年に初回農薬登録されており、海外では米国等で登録されている。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）及び米国資料（1997及び1998年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照4～6）

各種運命試験 [II.1～4] は、ベンスルフロロンメチルのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ベンスルフロロンメチル」という。）及びピリミジン環2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ベンスルフロロンメチル」という。）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ベンスルフロロンメチルに換算した。代謝物/分解物/原体混在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

SDラット（一群雌雄各5匹）に、[phe- ^{14}C]ベンスルフロロンメチルを20 mg/kg 体重（以下、[1]において「低用量」という。）若しくは1,000 mg/kg 体重（以下、[1]において「高用量」という。）で単回経口投与又は[pyr- ^{14}C]ベンスルフロロンメチルを高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿中放射能は低用量群で1時間後、高用量群で6～13時間後に C_{\max} に達した。消失は緩やかであり、 $T_{1/2}$ は約5～9時間であった。標識位置による差は認められなかった。（参照4）

表1 血漿中放射能濃度推移

標識体	[phe- ^{14}C]ベンスルフロロンメチル				[pyr- ^{14}C]ベンスルフロロンメチル	
	20 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	1	1	6	9	6	13
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	16.8	14.8	181	192	213	216
$T_{1/2}$ (時間)	7.0	9.1	8.1	7.5	6.3	5.3

② 吸収率

代謝試験 [1. (3)] において、低用量単回投与群では糞中に親化合物が存在せず、胆汁中排泄試験 [1. (4)②] においても、糞中排泄の大部分を胆汁への排泄が占めていたことから、低用量群における吸収率は95%以上であると推察された。（参照4）

(2) 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

組織中濃度は、標識位置の違いによる差はみられなかった。すべての投与群において、消化管内容物、消化管、血漿、肝臓及び腎臓で高い残留放射能が認められ、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルの高用量群でのみ皮膚に高い残留放射能が認められた。組織中の残留放射能濃度は投与後 12～24 時間以内に著しく減少し、投与後 96 時間後にはほとんどの組織で検出されなかった。（参照 4）

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 12 時間後
[phe- ¹⁴ C] ベンスル フロ ン メチル	20 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(212)、消化管(55.1)、腎臓(16.8)、肝臓(14.1)、血漿(13.6)	消化管内容物(102)、消化管(39.0)、血漿(3.06)
		雌	消化管内容物(169)、消化管(47.2)、腎臓(21.3)、生殖腺(18.3)、血漿(16.2)	消化管内容物(77.2)、消化管(61.5)、血漿(6.08)
	1,000 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(13,300)、消化管(3,110)、肺(177)、皮膚(81.9)、血漿(69.1)	消化管内容物(6,190)、消化管(1,072)、血漿(97.4)
		雌	消化管内容物(13,600)、消化管(3,630)、肺(399)、肝臓(108)、腎臓(107)、皮膚(93.5)、生殖腺(80.9)、血漿(78.7)	消化管内容物(8,290)、消化管(2,350)、腎臓(139)、血漿(104)
[pyr- ¹⁴ C] ベンスル フロ ン メチル	1,000 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(11,400)、消化管(2,530)、肺(311)、肝臓(173)、脾臓(148)、腎臓(127)、血漿(83.1)	消化管内容物(11,000)、消化管(1,880)、腎臓(120)、血漿(112)
		雌	消化管内容物(16,800)、消化管(2,800)、肺(358)、肝臓(123)、生殖腺(97.2)、カーカス ¹ (67.3)、血漿(62.4)	消化管内容物(21,000)、消化管(4,400)、血漿(204)

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]における投与後 96 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (4)②]における投与後 24 時間の胆汁並びに分布試験 [1. (2)] で得られた血漿を試料として、代謝試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

本試験における代謝プロファイルに性差は認められなかった。また、反復投与と単回投与による代謝物の違いは認められなかった。

尿中代謝物のプロファイルは投与量に無関係であり、すべての投与群で認められた尿中の主要代謝物は M1 であった。さらに、抱合体と推察される極性化合物がすべての投与群の尿中から検出された他、M2、M3、M4、M10 等、8 種類の

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）。

微量代謝物が検出された。また、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル投与群では M12 も比較的多く認められた。

糞中からも、すべての投与群で M1 が認められ、反復投与群及び高用量群では親化合物も認められた。尿中と同様、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル投与群のみ M12 が検出された。他に、M2、M3、M10 等、7 種類の微量代謝物が検出された。

胆汁中からは M1 及び極性代謝物が認められた他、8 種類の微量代謝物（未同定）が検出された。

血漿中の主要成分は、すべての投与群で親化合物であった。また、M1、M10 等の微量代謝物も検出されたが、総量でも親化合物の 11%以下であった。

ベンスルフロロンメチルのラット体内における主要代謝経路は、ピリミジン環の O-脱メチル化による M1 の生成であり、M1 はそのまま又はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合の後、尿、胆汁及び糞中に排泄されると推察された。また、ベンスルフロロンメチルの加水分解的開裂による M3 ならびに M5 が生成する経路も考えられた。他には、O-脱メチル化による M10 の生成や、ピリミジン環の水酸化による M2 の生成が考えられた。（参照 4）

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与群	投与方法	性別	試料	ベンスルフロロンメチル	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ベンスル フロ ン メチル	20 mg/kg 体重	単回	雄	尿	-	M1 (20.3)、M12 (13.2)、M2 (2.4)、M10 (1.5)、M3 (1.0)、未同定代謝物 (0.7)、その他* (0.6)
				糞	-	M1 (16.7)、M12 (3.6)、未同定代謝物 (2.7)、M10 (0.4)、M3 (0.2)、その他 (0.7)
			雌	尿	-	M1 (27.9)、M12 (7.0)、M10 (1.8)、M3 (1.4)、M2 (0.7)、未同定代謝物 (0.7)、その他* (0.3)
				糞	-	M1 (16.2)、未同定代謝物 (3.6)、M12 (1.5)、M10 (0.9)、M3 (0.2)、その他* (0.6)
		反復	雄	尿	0.1	M1 (17.7)、M12 (8.9)、M10 (1.4)、M2 (0.9)、未同定代謝物 (0.9)、M3 (0.5)、その他* (0.3)
				糞	3.8	M12 (11.0)、M1 (8.8)、未同定代謝物 (5.9)、M3 (0.6)、M2 (0.2)、その他* (0.1)
			雌	尿	0.1	M1 (19.6)、M12 (6.2)、M3 (1.7)、M10 (1.1)、未同定代謝物 (0.6)、M2 (0.4)
				糞	4.3	M1 (12.1)、M12 (10.2)、未同定代謝物 (3.3)、M3 (1.3)、M2 (0.4)
	単回	雄	胆汁	-	M1 (13.7) 極性代謝物 (11.0)	
		雌	胆汁	-	M1 (8.3) 極性代謝物 (5.5)	

標識体	投与群	投与方法	性別	試料	ベンスルフロ ンメチル	代謝物
	1,000 mg/kg 体重	単回	雄	尿	-	M1 (3.5)、M12 (3.3)、M10 (1.0)、M2 (0.4)、M3 (0.2)
				糞	16.4	M1 (9.6)、M12 (9.4)、未同定代謝物 (3.5)、M3 (0.5)、M2 (0.2)
			雌	尿	-	M12 (5.1)、M1 (4.1)、M10 (1.8)、M2 (0.7)、M3 (0.5)、未同定代謝物 (0.1)
				糞	13.3	M1 (11.3)、M12 (6.0)、未同定代謝物 (5.5)、M10 (1.2)、M2 (0.4)、M3 (0.3)、その他* (0.9)
[pyr- ¹⁴ C] ベンスル フロ ンメチル	1,000 mg/kg 体重	単回	雄	尿	0.1	M1 (8.1)、未同定代謝物 (4.9)、M16 (1.3)、M10 (0.6)、M2 (0.5)、その他* (1.8)
				糞	19.9	未同定代謝物 (13.6)、M1 (12.9)、M2 (1.8)、
			雌	尿	0.1	M1 (9.9)、未同定代謝物 (3.1)、M16 (1.7)、M10 (1.7)、M2 (0.2)、その他* (1.0)
				糞	23.2	M1 (21.2)、未同定代謝物 (7.2)、M2 (1.4)、その他* (0.9)

*：その他としては、M13、M4 等が検出されている。－：検出されず。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]ベンスルフロ
ンメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロ
ンメチルを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に非標識体のベンスルフロ
ンメチルを低用量で 15 日間反復投与後、[phe-¹⁴C]ベンスルフロ
ンメチルを低用量で単回経口投与し、反復投与による排泄試験も併せて実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄経路に有意な性差は認められなかったが、投与量による変化が認められた。投与後 96 時間までの尿中排泄率は、低用量群では 44.1～57.8%TAR であるのに対し、高用量群では 22.4～30.2%TAR と低下し、吸収率の低下が示唆された。15 日間の反復投与による前処理は、排泄経路及び速度に大きな影響を与えなかった。（参照 4）

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体		[phe- ¹⁴ C]ベンスルフロロンメチル				[pyr- ¹⁴ C]ベンスルフロロンメチル			
投与量 (mg/kg 体重)		20		1,000		1,000			
投与方法		単回		反復		単回		単回	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	40.7	33.8	35.6	37.0	22.5	22.6	16.3	19.4
	糞	17.3	3.4	17.9	23.0	40.1	21.2	26.3	34.0
投与後 96 時間	尿	49.9	57.8	47.0	44.1	24.8	30.2	24.0	22.4
	糞	31.6	27.3	39.3	41.8	58.2	56.8	64.3	66.2

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 7 匹）に、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。投与後 24 時間の胆汁中に雄で 29.3%TAR、雌で 15.7%TAR が排泄された。（参照 4）

表 5 投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	胆汁	尿	糞
雄	29.3	23.3	0.8
雌	15.7	14.1	1.4

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

高さ約 15 cm の水稻苗（系統名：Japonica、品種不明）を 5 cm の深さに湛水した水田に植え、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを、それぞれ 90 g ai/ha の用量で田面水処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理前、処理 30、60、90 及び 99 日後に収穫された植物体、土壌及び田面水が用いられた。

各部位における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

いずれの試料においても残留放射能濃度は低く、ベンスルフロロンメチルは吸収され難いことが示唆された。茎葉中残留放射能濃度は、試験期間を通してほぼ一定の濃度であった (0.009 mg/kg 以下)。収穫時の穀粒中残留放射能濃度は低く、0.003 mg/kg であった。また、土壌中残留放射能濃度も試験期間を通してほぼ一定であり、約 0.01 mg/kg であった。田面水中の残留放射能濃度も、試験期間を通して低かった。

茎葉部から親化合物は検出されなかった。[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル処理

群の茎葉部からは、微量ではあるが M1、M3 及び M4 が検出され、[pyr-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル処理群の茎葉部からは M1 及び M5 が検出された。穀粒からは明確な代謝物は検出されなかった。(参照 4)

表 6 各部位における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	試料		残留放射能濃度				
			0 日	30 日	60 日	90 日	99 日
[phe- ¹⁴ C] ベンスルフロロン メチル	植物体	茎葉	/	0.005	0.006	0.005	0.004
		穀粒	/	/	/	/	0.003
	土壌		0.013	0.010	0.010	0.010	0.010
	田面水		0.034	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
[pyr- ¹⁴ C] ベンスルフロロン メチル	植物体	茎葉	/	0.003	0.009	0.009	0.007
		穀粒	/	/	/	/	0.003
	土壌		0.005	0.005	0.009	0.013	0.008
	田面水		0.024	<0.002	0.006	0.007	0.005

/ : 試料なし

(2) 水稻②

水稻苗 (品種 : Star Bonnet) を温室 (明期 14 時間、暗期 10 時間のサイクルで人工光照射、室温 21°C 前後) で 4 カ月間育成し、その翌日に [phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを 40 又は 200 g ai/ha で田面水処理後、4 カ月間温室で培養し、植物体内運命試験が実施された。また、初期代謝物を分析するため、水稻を [phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルが 10 mg/L 含まれる水耕液中で 24 時間培養した後、[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルが含まれない水耕液で 24 時間培養し、水耕処理による植物体内運命試験も合わせて実施された。

各部位の田面水処理試験における残留放射能濃度は表 7 に、水耕試験における代謝物は表 8 に示されている。

田面水処理試験では、前述の試験 [2. (1)] と同様に残留放射能濃度は低く、ベンスルフロロンメチルは吸収され難いことが示唆された。親化合物は M3、M4、M10、極性化合物及び結合性物質に代謝され、結合性物質は時間とともに増加する傾向が認められた。

200 g ai/ha 処理区では、さらに M1 及び M2 も検出された。M2 は処理 3 カ月後の茎葉部でのみ 0.009 mg/kg 検出された。M1 は処理 1 カ月後の幼植物では 0.01 mg/kg 検出されたが、処理 2 カ月後からはほとんど検出されず、M3 及び M4 が増加した。最高値は、M3 は処理 3 カ月後の 0.036 mg/kg、M4 は処理 4 カ月後の 0.041 mg/kg であった。未同定極性代謝物に β -グルコシダーゼ及びスルファターゼによる酵素処理をしても明らかな変化が認められなかったことから、これらの極性代謝物はグルコース抱合体や硫酸抱合体ではないことが推察された。

水耕試験の結果から、親化合物は速やかに M1 に代謝された後、さらに 2 種以上の極性代謝物に代謝されることが推察された。

ベンスルフロンメチルの水稻体内における代謝経路は、O-脱メチル化による M1 及び M10 の生成、ピリミジン環 5 位の水酸化による M2 の生成、親化合物及び M2 のスルホニルウレア部位の開裂による M3 の生成、M3 の環化による M4 の生成であると考えられた。(参照 4)

表 7 各部位の田面水処理試験における残留放射能濃度 (mg/kg)

処理量	40 g ai/ha		200 g ai/ha			
	3 カ月	4 カ月	1 カ月	2 カ月	3 カ月	4 カ月
採取時期(処理後)						
根	0.093	0.045	0.87	0.37	0.34	0.26
茎葉	0.019	(わら) 0.023	0.12	0.08	(わら) 0.11	(わら) 0.22
穀粒	0.020	0.009	/	/	0.08	0.07

/ : 試料なし

表 8 水耕試験における代謝物 (mg/kg)

ベンスルフロンメチル	代謝物
2.2	M1(1.6)、M4(0.16)、M3(0.03)、未同定極性代謝物 1 及び 2(0.70)、未同定極性代謝物 3(0.59)、結合性物質(0.2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを、水深 1 cm となるように水を加えた微砂質壤土 (長野、栃木及び米国カリフォルニア) にそれぞれ約 0.1 mg ai/kg となるように添加し、25℃の暗所下で 30 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

ベンスルフロンメチルの好氣的湛水条件における推定半減期は約 2 カ月であった。いずれの処理群においても親化合物が最も多く認められ、試験終了時においても 60%TAR 以上検出された。[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群では主要分解物として M2 及び M3 がそれぞれ最高で 11.5 及び 15.0%TAR 検出され、他に M1 及び M4 が検出されたが、いずれも 3%TAR 未満であった。また、[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群では主要分解物として M5 が検出され (10%TAR 以下)、他に M1 及び M2 が検出されたが、いずれも 7%TAR 未満であった。(参照 4)

(2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを、微砂質

壤土（長野、栃木及び米国カリフォルニア）にそれぞれ約 0.1 mg ai/kg となるように添加し、25±3℃の暗所下で 36 週間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

ベンスルフロンメチルの推定半減期は、[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群では約 3 週間、[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群では約 4 週間であった。

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群から抽出された成分は、親化合物、M3、M4 及び 2 種の未同定分解物であり、[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチル処理群から抽出された成分は親化合物、M5 及び 1 種の未同定分解物であった。（参照 4）

（3）嫌氣的湛水土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを、150 mL の水を加えた微砂質壤土（長野及び栃木、乾土にして長野土壤約 50 g、栃木土壤約 40 g 相当）にそれぞれ 0.1 mg ai/kg となるように添加し、25℃の暗所下で 53 週間インキュベートする嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

ベンスルフロンメチルは長野土壤では急速に分解され、推定半減期は 5～6 週であった。栃木土壤では緩やかに分解され、推定半減期は 53 週であった。主要分解物は加水分解物である M3 及び M5 並びに水酸化物である M13 であった。これらの分解物は親化合物と同様に土壤部分に存在しており、経時的に土壤との結合を強めると推察された。

土壤中運命試験 [3. (1)～(3)] の結果から、ベンスルフロンメチルの土壤中における分解経路は、ピリミジン環又はフェニル基の水酸化による M2 及び M13 の生成、O-脱メチル化による M1 の生成、親化合物及び M1 の開裂による M3 及び M5 の生成、M3 の閉環による M4 の生成であると考えられ、M4 及び M5 は CO₂ にまで分解されると推察された。（参照 4）

（4）土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土（宮城、新潟及び茨城）及び砂壤土（宮崎）] を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 17.6～95.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,080～4,830 であった。（参照 4）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロンメチルを、1.0 mg/L の濃度で pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に添加し、25±1℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 4 では、ベンスルフロロンメチルは速やかに分解され、分解物として M3 及び M5 がそれぞれ最高で 98.6 及び 98.3% TAR 検出された。推定半減期は 6 日であった。pH 9 では、緩やかな分解により主要分解物 M10（最高で 14.6～15.0% TAR）と微量の M4 及び M5（いずれも 0.7～2.3% TAR）が検出された。推定半減期は 141 日であった。pH 7 では安定であり、推定半減期は算出されなかった。代謝物として、M3、M4、M5 及び M6 が 0.7～5.3% TAR 検出された。（参照 4）

（2）水中光分解試験

[phe-¹⁴C]ベンスルフロロンメチル又は[pyr-¹⁴C]ベンスルフロロンメチルを、pH 7 の滅菌リン酸緩衝液又は 2 種類の滅菌自然水 [池水（採取地：イタリア、pH 7.5）及び河川水（採取地：米国、pH 8.1）] に 1.0 mg/L の濃度で添加した後、25±1℃ で 15 日間キセノンランプ（光強度：496 W/m²、波長：284～386 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

ベンスルフロロンメチルの推定半減期は滅菌緩衝液で 29 日、滅菌自然水では池水で 10 日、河川水で 89 日であった。代謝物として M6 が最高で 14% TAR 検出された。（参照 4）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（岩手）及び洪積土・埴壤土（大阪）を用いて、ベンスルフロ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）が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 4）

表 9 土壌残留試験成績

試験	濃度※	土壌	推定半減期（日）
			ベンスルフロロンメチル
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・壤土	44
		洪積土・埴壤土	14
圃場試験	1.0 kg ai/ha	火山灰土・壤土	≤60
		洪積土・埴壤土	≤60

※容器内試験では純品、圃場試験では 0.25% 粒剤を使用。

6. 作物残留試験

水稻を用いて、ベン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。いずれの試料においても定量限界未満であった。（参照 4）

7. 一般薬理試験

マウス、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 10 に示されている。(参照 4)

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数	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	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 3	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	78.1	313	5,000 mg/kg 体重投与群の雄で軽微な腹筋緊張の低下。1,250 mg/kg 体重以上投与群の雌で腹筋緊張の低下及び眼瞼下垂(眼裂狭小)、313 mg/kg 体重以上投与群の雌で軽微な自発運動と躯体筋緊張の低下。
	睡眠時間に対する作用	ICR マウス	雄 10	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	睡眠時間が延長した。
	痙攣誘発 及び抑制作用	ICR マウス	雄 10	0、5,000 (腹腔内)	5,000	—	痙攣発現率に有意差は認められなかったが、ペンチレンテトラゾール及びストリキニーネによる痙攣と死亡の発現時間を有意に延長させた。
	脳波に対する作用	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響は認められなかった。
呼吸・循環器系に及ぼす影響 -呼吸 -血圧 -心電図 -前脛骨筋収縮	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、5,000 (腹腔内)	5,000	—	前脛骨筋収縮の軽微な増強が認められたが、その他有意な影響は認められなかった。	
自律神経系	体温、瞳孔及び角膜反射に対する作用	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響は認められなかった。
	摘出輸精管に対する作用	Hartley モルモット	雄 3	$0.5 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-3} g/mL	—	輸精管への影響は認められなかった。NA 及び High K ⁺ 刺激による収縮を抑制した。
	摘出回腸に対する作用	Hartley モルモット	雄 3	$0.5 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	5×10^{-3} g/mL	自発運動の亢進が認められた。ACh、His、High K ⁺ 刺激による収縮を抑制した。
血液系	血漿 Hb 濃度 血漿 PT APTT	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、5,000 (腹腔内)	5,000	—	有意な変化は認められなかった。

—：最小作用量又は最大無作用量は設定できなかった。

検体は 1% Tween80 水溶液に懸濁して用いられた。

8. 急性毒性試験

ベンスルフロンメチル（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 4～6）

表 11 急性毒性試験概要（原体）

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 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>11,000	>11,000	沈静状態及び低体重 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌で肺に散発的な異常音、眼 分泌物、茶色に変色した被毛 死亡例なし
		>7.5	>7.5	

ベンスルフロンメチルの代謝物及び原体混在物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 4～6）

表 12 急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	概算致死量 (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M3	経口	SD ラット 雄 1 匹	7,500	／	嗜眠、瀕死、流涙及び呼吸困難 7,500 mg/kg 体重以上投与群 で死亡例
代謝物 M4	経口	SD ラット 雄 1 匹	11,000	／	低体重、嗜眠及び衰弱 11,000 mg/kg 体重投与群で死 亡例
代謝物 M5	経口	SD ラット 雄 1～2 匹	2,250	／	嗜眠、瀕死、流涙及び呼吸困難 2,250 mg/kg 体重投与群で死 亡例
代謝物 M10	経口	SD ラット 雄 1 匹	>11,000	／	下痢 死亡例なし
原体混在物 1	経口	SD ラット 雄 1 匹	>11,000	／	症状及び死亡例なし
原体混在物 2	経口	SD ラット 雄 1 匹	>11,000	／	症状及び死亡例なし

／：試験実施せず

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。

アルビノモルモットを用いた皮膚刺激性及び皮膚感作性試験が実施され、皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。(参照 4、5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性/1 世代繁殖併合試験 (ラット)

SD ラット (亜急性毒性試験：一群雌雄各 10 匹、繁殖試験：一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、1,500 及び 7,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、90 日間の混餌投与終了後に 1 世代繁殖試験も合わせて実施された。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量²増加、雄で肝小葉中心性細胞質染色性低下³、RBC、Hb 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm (雄：93 mg/kg 体重/日、雌：111 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、1 世代繁殖試験において、母動物では投与に関連した毒性所見が認められなかった。児動物では 7,500 ppm 投与群で死亡率増加、低体重及び被毛発育不全が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 7,500 ppm (567 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,500 ppm (111 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 4～6)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で肝腫大、肝色調混濁、雌で小葉中心性肝細胞肥大、肝絶対及び比重量増加、3,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (38.9 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (407 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4～6)

(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) を用いた混餌 (原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、食餌効率低下、

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

³ ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11.(2)] で認められた小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞質辺縁部好塩基性化と類似した所見であった。

ALP 及び ALT 増加、肝暗調化、肝絶対及び比重量増加、雄で胆嚢結石が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 32 mg/kg 体重/日、雌 : 37 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4~6)

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 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、750 及び 7,500 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雌雄で摂餌量増加、ALP 及び ALT 増加、肝毛細胆管中に褐色物質、肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm (雄 : 21.4 mg/kg 体重/日、雌 : 19.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4~6)

(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 80 匹、うち各群雌雄各 10 匹を 12 カ月時に中間と殺) を用いた混餌 (原体 : 0、50、750 及び 7,500 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。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞質辺縁部好塩基性化⁴、雄で軽度の貧血、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm (雄 : 30 mg/kg 体重/日、雌 : 40 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 4~6)

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 92 匹、うち各群雌雄各 10 匹を 52 及び 78 週時に中間と殺) を用いた混餌 (原体 : 0、10、150、2,500 及び 5,000 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。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で腎皮質嚢胞増加、肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄 : 226 mg/kg 体重/日、雌 : 227 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 4~6)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、750 及び 7,500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

⁴ ラットを用いた 90 日間亜急性毒性/1 世代繁殖併合試験 [10.(1)] で認められた肝小葉中心性細胞質染色性低下と類似した所見であった。

本試験において、親動物及び児動物とも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 7,500 ppm (P 雄 : 506 mg/kg 体重/日、P 雌 : 613 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 541 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 656 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 4~6)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、7,500 及び 20,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では 7,500 ppm 投与群の F₁ 世代雌雄で一過性の体重増加抑制、児動物では 7,500 ppm 投与群の F₁ 世代雌雄で一過性の体重増加抑制が認められたため、無毒性量は親動物及び児動物で 250 ppm (P 雄 : 14.5 mg/kg 体重/日、P 雌 : 17.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 19.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 22.3 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 4)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体 : 0、50、500 及び 1,320 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見が認められなかった。

胎児では、1,320 mg/kg 体重/日投与群で低体重、腰肋及び胸骨分節の化骨不全、500 mg/kg 体重/日以上投与群で舌骨の化骨不全が認められた。1,320 mg/kg 体重/日投与群における胎児の骨化遅延は低体重に関連した所見と推察され、500 mg/kg 体重/日投与群でみられた骨化遅延についても、胎児の発育遅延に関連しているものと考えられた。

本試験において、母動物では毒性所見が認められず、胎児では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で舌骨の化骨不全が認められたため、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,320 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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 4~6)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、30、300 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,500 mg/kg 体重/日投与群で自然死 (2 匹)、流産 (1 匹)、体重増加抑制、低体重、摂餌量減少及び全胎児吸収、胎児では 1,500 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で

300 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 4~6)

1 3. 遺伝毒性試験

ベンスルフロンメチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験及び SD ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 13 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、ベンスルフロンメチルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4~6)

表 13 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> (H-17、M-45 株)	20~5,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537、TA1538 株)	0.01~10 µg/プレート (+/- S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/プレート (+/- S9)	
	染色体異常試験	CHL 細胞	0.135~41 µg/mL (+/- S9)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	500、1,500、5,000 mg/kg 体重 単回強制経口投与（溶媒：DMSO）	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M3、M4、M5 及び M10、原体混在物 1 及び 2 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 14 に示されているとおり、すべて陰性であった。

表 14 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・投与量	結果
代謝物 M3	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	10～5,000 µg/7° レート (-S9) 50～10,000 µg/7° レート (+S9)	陰性
代謝物 M4	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	10～500 µg/7° レート (-S9) 50～2,500 µg/7° レート (+S9)	陰性
代謝物 M5	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株)	100～10,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 M10	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	50～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体 混在物 1	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	10～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体 混在物 2	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100 TA1535 株)	10～5,000 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

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベンスルフロンメチル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したベンスルフロンメチルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後の血漿中放射能は低用量群で1時間後、高用量群で6～13時間後にC_{max}に達した。消失は緩やかであり、T_{1/2}は約5～9時間であった。低用量群における吸収率は95%以上であると推察された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、消化管内容物、消化管、血漿、肝臓及び腎臓等で高い残留放射能が認められ、[phe-¹⁴C]ベンスルフロンメチルの高用量群でのみ皮膚に高い残留放射能が認められた。主要代謝経路は、ピリミジン環のO-脱メチル化に続くグルクロン酸抱合又は硫酸抱合の後、尿、胆汁及び糞中に排泄されると推察された。他には、加水分解的開裂やピリミジン環の水酸化が考えられた。低用量群では尿中排泄率、高用量群では糞中排泄率が高く、高用量群における吸収率の低下が示唆された。胆汁中排泄試験の結果、投与後24時間に約20%TARが排泄され、主たる排泄経路の一つであることが示唆された。

¹⁴Cで標識したベンスルフロンメチルを用い、水稻における植物体内運命試験が実施された。田面水処理されたベンスルフロンメチルは、いずれの試料においても残留放射能濃度が低く、吸収されにくいことが示唆された。主要代謝経路は、O-脱メチル化、ピリミジン環の水酸化、スルホニルウレア部位の開裂等であると考えられた。

ベンスルフロンメチルを分析対象化合物とした水稻における作物残留試験が実施された。ベンスルフロンメチルはいずれの試料においても定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ベンスルフロンメチル投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）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、食品中の暴露評価対象物質をベンスルフロンメチル（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 15 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験②の14.5 mg/kg 体重/日であったが、7,500 ppm（P雄：427 mg/kg 体重/日、P雌：515 mg/kg 体重/日、F₁雄：595 mg/kg 体重/日、F₁雌：695 mg/kg 体重/日）投与群で認められた体重増加抑制は一過性であったこと、2世代繁殖試験①では最高用量群の7,500 ppm（P雄：506 mg/kg 体重/日、P雌：613 mg/kg 体重/日、F₁雄：541 mg/kg 体重/日、F₁雌：656 mg/kg 体重/日）投与群でも毒性所見が認められなかったことから、2世代繁殖試験の無毒性量は7,500 ppm付近にあると考えられた。したがって、ラットの無毒性量の最小値は、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の30 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量19.9 mg/kg 体重/日が最小であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.19 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.19 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)	混餌
(無毒性量)	19.9 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 15 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⁾		
			米国	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性 /1世代 繁殖 併合試験	0、100、1,500、7,500 ppm ----- 雄：0、6、93、475 雌：0、7、111、567	雄：93 雌：111 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能への影響は認められない)	雄：93 雌：111 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能への影響は認められない)	雄：93 雌：111 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能への影響は認められない)
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0、50、750、7,500 ppm ----- 雄：0、2.0、30、309 雌：0、2.7、40、405	雄：30 雌：40 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雄：30 雌：40 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雄：30 雌：40 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験 ①	0、50、750、7,500 ppm ----- 雄：0、3.7、55、541 雌：0、4.5、66、656 (児動物の平均検体摂取量に関する記載なし)	親動物及び児動物 P雄：506 P雌：613 F ₁ 雄：541 F ₁ 雌：656 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：506 P雌：613 F ₁ 雄：541 F ₁ 雌：656 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：506 P雌：613 F ₁ 雄：541 F ₁ 雌：656 親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能への影響は認められない)
	2世代 繁殖試験 ②	0、250、7,500、20,000 ppm ----- P雄：0、14.5、427、1,200 P雌：0、17.1、515、1,400 F ₁ 雄：0、19.5、595、1,590 F ₁ 雌：0、22.3、695、1,870	/	親動物及び児動物 P雄：14.5 P雌：17.1 F ₁ 雄：19.5 F ₁ 雌：22.3 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 (繁殖能への影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：14.5 P雌：17.1 F ₁ 雄：19.5 F ₁ 雌：22.3 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 (繁殖能への影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、50、500、1,320	母動物：1,320 胎児：500 母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節の化骨不全等 (催奇形性は認められない)	母動物：1,320 胎児：50 母動物：毒性所見なし 胎児：舌骨の化骨不全等 (催奇形性は認められない)	母動物：1,320 胎児：500 母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節の化骨不全等 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、3,000、 10,000 ppm 雄：0、38.9、132、387、 1,270 雌：0、39.2、133、407、 1,400	雄：132 雌：133 雄：小葉中心性肝細胞 腫大 雌：副腎の皮髄境界部 に脂肪沈着	雄：38.9 雌：407 雄：肝絶対及び比重量 増加 雌：小葉中心性肝細胞 腫大等	雄：38.9 雌：407 雄：肝絶対及び比重量 増加 雌：小葉中心性肝細胞 肥大等
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0、10、150、2,500、5,000 ppm 雄：0、0.870、13.4、226、 455 雌：0、0.928、13.6、227、 460	雄：226 雌：227 雄：小葉中心性肝細胞 肥大 雌：腎皮質嚢胞増加 (発がん性は認められ ない)	雄：226 雌：227 雄：小葉中心性肝細胞 腫大 雌：腎皮質嚢胞増加 (発がん性は認められ ない)	雄：226 雌：227 雄：小葉中心性肝細胞 肥大 雌：腎皮質嚢胞増加 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、300、1,500	母動物及び胎児：300 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：300 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：300 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、3.3、32、341 雌：0、3.5、37、359	雄：32 雌：37 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	雄：32 雌：37 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	雄：32 雌：37 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、50、750、7,500 ppm 雄：0、1.4、21.4、237 雌：0、1.4、19.9、223	雄：21.4 雌：19.9 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	雄：21.4 雌：19.9 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	雄：21.4 雌：19.9 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：19.9 UF：100 cRfD：0.20	NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.19	NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.19
ADI (cRfD) 設定根拠資料			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)：無毒性量の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/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
M1	IN-F7880 ODM-DPX-F5384	メチル=2-[[[[[4-ヒドロキシ-6-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]メチル]ベンゾアート
M2	IN-N8989 HPY-DPX-F5384	メチル=2-[[[[[5-ヒドロキシ-4,6-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]メチル]ベンゾアート
M3	IN-N5297 スルホンアミド	メチル=2-[[([アミノ]スルホニル]メチル]ベンゾアート
M4	IN-B6895 ホモサッカリン	1H-2,3-ベンゾチアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキサイド
M5	IN-J0290 ピリミジンアミン	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン
M6	IN-T5831 ピリミジンウレア	(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)ウレア
M10	IN-R9419 FA-DPX-F5384	2-[[[[[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]メチル]安息香酸
M12	IN-JF987 スルホニルウレタン	メチル=2-[[[メトキシカルボニル)アミノ]スルホニル]メチル]ベンゾアート
M13	HPH-DPX-F5384	メチル=2-[[[[[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]メチル]-4-ヒドロキシベンゾアート
M16	IN-H9235 ODM- ピリミジンアミン	2-アミノ-6-メトキシ-4-ピリミジノール
原体 混在物 1	IN-T8342	—
原体 混在物 2	IN-T8343	—

<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 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
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))
APTT	活性部分トロンボプラスチン時間
C _{max}	最高濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
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 _{max}	最高濃度到達時間

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha) 使用方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ベンスルフロンメチル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 昭和 60 年度	1	100 湛水土壌散布 ¹⁾	1	90	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	105	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	115	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	90	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1		1	102	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	117	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	127	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	102	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 平成 6 年度	1	7.5 湛水土壌散布 ²⁾	1	109			<0.01	<0.01
	1		1	112			<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 昭和 60 年度	1	100 湛水土壌散布 ¹⁾	1	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	105	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	115	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	102	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	117	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	127	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	102	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 (稲わら) 平成 6 年度	1	7.5 湛水土壌散布 ²⁾	1	109			<0.02	<0.02
	1		1	112			<0.02	<0.02

ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

1) : 0.25%粒剤、2) : 7.5%ジャンボ剤

注) ・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。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 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 及び参考資料 1～6
- 3 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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録ベンスルフロンメチル（除草剤）（平成 19 年 3 月 29 日改訂）：デュポン株式会社、未公表
- 5 US EPA : Human Health Risk Assessment for Bensulfuron Methyl in/on Crayfish and Rice Straw (1997)
- 6 US EPA : Federal Register/Vol. 63, No. 37, 9430~9435 (1998)
- 7 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325014 号）