

農薬評価書

トリフルスルフロンメチル

2009年3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) ラット..... | 7 |
| (2) 畜産動物(ヤギ)..... | 7 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 8 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 8 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験..... | 8 |
| (2) 嫌氣的土壌中運命試験..... | 9 |
| (3) 土壌表面光分解試験..... | 9 |
| (4) 土壌吸着試験..... | 9 |
| (5) 土壌溶脱性(リーチング)試験..... | 10 |
| 4. 水中運命試験..... | 10 |
| (1) 加水分解試験..... | 10 |
| (2) 水中光分解試験..... | 10 |
| 5. 土壌残留試験..... | 11 |
| 6. 作物残留試験..... | 11 |
| 7. 一般薬理試験..... | 11 |
| 8. 急性毒性試験..... | 11 |
| (1) 急性毒性試験..... | 11 |
| (2) 急性神経毒性試験..... | 11 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 12 |

| | |
|---------------------------|----|
| 10. 亜急性毒性試験 | 12 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)① | 12 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)② | 13 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 13 |
| (4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 14 |
| (5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) | 14 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 14 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 14 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 15 |
| (3) 18カ月間発がん性試験(マウス) | 16 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 17 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 17 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 17 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 17 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 18 |
| 14. その他の試験—精巢間細胞への影響 | 18 |
| (1) <i>in vivo</i> | 18 |
| (2) <i>in vitro</i> ① | 19 |
| (3) <i>in vitro</i> ② | 19 |
| (4) まとめ | 19 |
| III. 食品健康影響評価 | 20 |
| ・別紙1: 代謝物/分解物略称 | 24 |
| ・別紙2: 検査値等略称 | 25 |
| ・参照 | 26 |

<審議の経緯>

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
2008年 3月 3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0303014号)、関係書類の接受(参照2~6)
2008年 3月 6日 第229回食品安全委員会(要請事項説明)(参照7)
2008年 9月 3日 第19回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照8)
2009年 1月 21日 第47回農薬専門調査会幹事会(参照9)
2009年 2月 5日 第272回食品安全委員会(報告)
2009年 2月 5日より3月6日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 3月 17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 3月 19日 第278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>

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敏子
廣瀬雅雄
本間清一

<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 | 代田真理子 | 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 | |

(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
白井健二
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
奥語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「トリフルスルフロンメチル」(CAS No. 126535-15-7)について、各種資料(米国及びカナダ)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(ラット及びヤギ)、植物体内運命(てんさい)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、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、トリフルスルフロンメチル投与による影響は主に体重、肝臓、血液系及び精巣に対して認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞過形成及び腺腫が増加したが、本剤に遺伝毒性は認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.44 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.024 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：トリフルスルフロンメチル

英名：triflurosulfuron-methyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル 2-[4-(ジメチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-
トリアジン-2-イルカルバモイルスルファモイル]-*m*-トルエート

英名：methyl 2-[4-(dimethylamino)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,3,5-
triazin-2-yl]carbamoylsulfamoyl]-*m*-toluate

CAS (No. 126535-15-7)

和名：メチル 2-[[[[[4-(ジメチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-
トリアジン-2-イル]アミノ]カルボニル]アミノ]

スルホニル]-3-メチルベンゾエート

英名：methyl 2-[[[[[4-(dimethylamino)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,3,5-
triazin-2-yl]aminocarbonyl]amino]
sulfonyl]-3-methylbenzoate

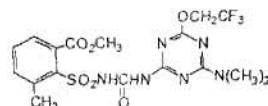
4. 分子式

C₁₇H₁₉F₃N₆O₆S

5. 分子量

492.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

トリフルスルフロンメチルは、米国デュポン社によって開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、分岐鎖アミノ酸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) の働きを阻害することにより、植物の生育を阻止する。

米国等ですべてんさいを対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。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

米国資料 (2000、2001 及び 2002 年)、カナダ資料 (1999 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~5、10)

各種運命試験 (II. 1~4) は、トリフルスルフロンメチルのトリアジン環の炭素を ¹⁴C で標識したもの ([tri-¹⁴C]トリフルスルフロンメチル) 及びカルボニルエステル基の炭素を ¹⁴C で標識したもの ([car-¹⁴C]トリフルスルフロンメチル) を用いて実施された。標識位置が不明のものは、その旨を示した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はトリフル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) ラット

SD ラット (一群雌雄各 5~6 匹) に、[tri-¹⁴C]トリフルスルフロンメチルを 25 mg/kg 体重 (以下、[I. (1)]において「低用量」という。) または 250 mg/kg 体重 (以下、[I. (1)]において「高用量」という。) で単回経口投与、低用量で反復投与¹あるいは [car-¹⁴C]トリフルスルフロンメチルを高用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

吸収率については、参照した資料に記載がなかった。

投与 120 時間後の主要組織における放射能分布は、いずれの投与群でも肝臓で最も高く、さらに高用量群では皮膚及び卵巣で高かった。

トリフルスルフロンメチルは広範囲にわたって代謝され、尿、糞及び肝臓中からは、同様の代謝物が異なる比率で認められた。尿中の主要代謝物は D (単回及び反復低用量群で総投与放射能 (TAR) の 25~44%) であり、他に G 及びトリアジン代謝物 (C、E 及び F) が認められた。糞中の代謝物はいずれも 2.0% TAR 以下であった。肝臓からは親化合物、トリアジン代謝物及び B が同定された。

経口投与されたトリフルスルフロンメチルは速やかに吸収、排泄され、投与後 48 時間の尿及び糞中に 78~96% TAR が排泄された。主要排泄経路は、低用量群では尿中、高用量群では糞中であつた。用量及び反復投与前処置の有無にかかわらず、尿中排泄率は雄より雌で高かった。尿中排泄率を低用量群の雌と比較すると、単回投与群より反復投与群の方が低かった。雌雄とも、高用量群の糞中における主要成分は親化合物であつたが、低用量群の糞中に親化合物は検出されなかったことから、高用量群については、ラットの吸収能力を超えた投与量であつたと考えられた。(参照 2、3、5)

(2) 畜産動物 (ヤギ)

泌乳期ヤギ (2 頭、品種不明) に ¹⁴C-トリフルスルフロンメチル (標識位置不明)

¹ 非標識体を低用量で 14 日間連続投与後、[tri-¹⁴C]トリフルスルフロンメチルを低用量単回経口投与。

を 10 ppm で 5 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿及び糞中に 75～95% TAR が排泄された。乳汁、腎臓、肝臓及び筋肉における総残留放射能濃度の最大値は、それぞれ 0.09、0.66、0.61 及び 0.17 µg/g であった。親化合物の他、代謝物として B、C、E 及び F が同定された。また、少量の D も同定された。(参照 5)

2. 植物体内運命試験

発芽したてんさいに、¹⁴C-トリフルスルフロメチル(標識位置不明)を 66.5 g ai/ha (通常施用量の 1.9 倍) の処理量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

てんさい体内の放射能は急速に減少した。処理直後における植物全体の総残留放射能濃度は 4.10～4.98 mg/kg の範囲にあり、処理 56 日後の根部及び葉部ではそれぞれ 0.038 mg/kg 以下及び 0.07～0.28 mg/kg であった。処理 56 日後の根部では、親化合物及び代謝物はいずれも 0.01 mg/kg 未満、葉部では 0.06 mg/kg 以下であった。成熟期(処理 199 日後)には、根部及び葉部ともに、親化合物及び代謝物はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。主要代謝経路は、スルホニルウレア結合のグルタチオン抱合開裂、トリアジン環側鎖の N-脱メチル化及びスルホニルウレア結合の開裂とメチルエステルの加水分解により生じた、酸スルホニアミドのグルコース抱合と考えられた。(参照 5、10)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土(英国、pH 7.8)に ¹⁴C-トリフルスルフロメチル(標識位置不明)を処理(処理量不明)し、368 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理直後に回収された親化合物は総処理放射能(TAR)の 86～87% であった。¹⁴C-トリフルスルフロメチルの消失は二相性であり、推定半減期は第一相で 6 日、第二相で 170 日であった。ごく少量の親化合物(処理 60 日後で 3% TAR 未満)が次の耕作期(growing season)の初期に残存する可能性があった。処理 270 日後までの ¹⁴CO₂ の発生は 37% TAR であった。土壌中半減期に基づくと、トリフルスルフロメチルは好氣的土壌において分解されやすく、微生物による分解が主な分解経路であると考えられた。また、トリフルスルフロメチルは比較的不安定であり、主要分解物は B、C、E 及び F であった。E 及び B は、試験終了時(処理 368 日後)にそれぞれ 23.4 及び 19.9% TAR 認められた。F は、処理 14、120 及び 270 日後に 10～13% TAR 検出されたが、残留傾向はみられなかった。C は、処理 21 日後に最大の 55.2% TAR を占めたが、試験終了時には 6.6% TAR に減少した。

トリフルスルフロメチルの初期の急速な分解は、スルホニアミド結合の開裂による C 及び B の生成と、続いて起こる微生物による分解が考えられた。C 及び B の推定半減期は、それぞれ 40 及び 50 日と算出された。試験終了時には、26～

41% TAR が抽出性放射能、38～65% TAR が結合残渣として存在した。これらは、E 及び B として次の耕作期に持ち越される可能性があると考えられた。

また、砂壤土(英国)を用い、30 日間インキュベートした好氣的土壌中運命試験においても、¹⁴C-トリフルスルフロメチルは分解されやすく、推定半減期は 7 日であった。試験終了時(処理 30 日後)の親化合物は約 3.7% TAR であった。主要分解物は E 及び C であり、試験終了時にそれぞれ 25.2 及び 28.5% TAR 認められ、その他の放射能(30～33% TAR)が結合残渣として存在した。(参照 5)

さらに、[tri-¹⁴C]トリフルスルフロメチルを 4 種類の土壌に添加し、20℃ で実施された好氣的土壌中運命試験では、推定半減期は 6～14 日の範囲であった。推定半減期は処理量を下げても変化せず、土壌水分量にも影響されなかったが、温度を 10℃ 下げることにより、6 日から 17 日へと長くなった。(参照 5)

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

砂壤土(英国)に ¹⁴C-トリフルスルフロメチル(標識位置不明)を処理(処理量不明)し、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は 21 日であった。処理 62 日後には、4～7% TAR が親化合物として残存した。トリフルスルフロメチルは、湛水条件下ではやや分解されにくいと考えられた。主要分解物は、スルホニアミド結合の開裂によって生じる C 及び B であった。好氣的土壌中運命試験と異なり、これらの分解物のさらなる分解は認められなかったことから、嫌氣的土壌中では比較的安定であることが示唆された。(参照 5)

(3) 土壌表面光分解試験

砂壤土に [tri-¹⁴C]トリフルスルフロメチル及び [car-¹⁴C]トリフルスルフロメチルを処理(処理量不明)し、人工光を照射(照射条件不明)する土壌表面光分解試験が実施された。

処理直後に回収された親化合物は 87～89% TAR であった。照射区及び暗所対照区ともに、推定半減期は 13 日で、推定半減期に大差はなく、光分解はトリフルスルフロメチルの主要分解経路ではないと考えられた。いずれの標識体でも、照射区からは 17 種類の分解物が検出され、そのうち主要分解物は H (13.5% TAR)、D (12.2% TAR)、C (11.8% TAR) 及び B (11.7% TAR) の 4 種類であった。暗所対照区からも、B 及び C がそれぞれ 62.4 及び 47.5% TAR 検出された。(参照 5)

(4) 土壌吸着試験

5 種類の海外土壌(砂壤土 2 種、シルト質埴土、シルト質壤土及び壤質砂土各 1 種)を用い、トリフルスルフロメチル及び主要分解物(B、C、E 及び F)の土壌吸着試験が実施された。

結果は表 1 に示されており、トリフルスルフロメチルは土壤中で容易に移動することが示された。(参照 5)

表 1 土壌吸着試験成績

| 化合物 | 吸着係数 (K_{ads}) | 有機炭含有率により補正した吸着係数 (K_{oc}) |
|-------------|--------------------|--------------------------------|
| トリフルスルフロメチル | 0.36~1.28 | 25~132 |
| B | — | 6.9~24 |
| C | — | 1~10 |
| E | — | 51~300 |
| F | — | 32~213 |

—: 記載なし

(5) 土壌溶脱性 (リーチング) 試験

砂土に [^{14}C]トリフルスルフロメチル及び [^{14}C]トリフルスルフロメチルを処理し、土壌溶脱性試験が実施された。

浸出液からは 38~47%TAR の放射能が回収された。エージングしたカラムを用いた試験では、[^{14}C]トリフルスルフロメチル処理土壌の浸出液から回収された放射能は 3%TAR であった。C は認められなかった。一方、[^{14}C]トリフルスルフロメチル処理土壌の浸出液からは約 60%TAR の放射能が回収された。主要分解物は B であり、親化合物は検出されなかった。(参照 5)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -トリフルスルフロメチル (標識位置不明) を pH 5、7 及び 9 の緩衝液 (組成不明) に添加 (濃度不明) し、加水分解試験が実施された。

pH 5、7 及び 9 での推定半減期は、それぞれ 3.7、32 及び 36 日と算出された。10%TAR を超える主要分解物は、B (44~99%TAR) 及び C (43~98%TAR) であった。試験期間中、分解物濃度の低下は認められなかったことから、B 及び C は緩衝液中で分解されにくいと考えられた。

環境に近い pH 条件下では、トリフルスルフロメチルは加水分解によって容易に分解されると考えられた。(参照 5)

(2) 水中光分解試験

[^{14}C]トリフルスルフロメチル及び [^{14}C]トリフルスルフロメチルを pH 5、7 及び 9 の緩衝液 (組成不明) に添加 (濃度不明) し、人工光を照射 (照射条件不明) する水中光分解試験が実施された。

照射区における pH 5、7 及び 9 での推定半減期は、それぞれ 3.5~4、14~32 及び 19~34 日 (加水分解分を補正し、自然光換算するとそれぞれ 19、127 及び 384

日) と算出された。暗所対照区ではそれぞれ 3.7、32 及び 36 日であり、照射区の結果と類似していた。

環境に近い pH 条件下では、トリフルスルフロメチルの分解には光は寄与しないと考えられた。照射区では、両標識体から計 11 種類の分解物が検出された (ただし、数種類は未同定)。いずれの pH でも、主要分解物は C (12~34%TAR)、B (18~71%TAR)、I (16~24%TAR)、D (15%TAR) 及び J (20%TAR) であった。(参照 5)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

トリフルスルフロメチルの急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 2、5)

表 2 急性毒性試験概要

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | |
|------|---------|-----------------------------|--------|
| | | 雄 | 雌 |
| 経口 | ラット | >5,000 | >5,000 |
| | ラット | >2,000 | >2,000 |
| 経皮 | NZW ウサギ | >2,000 | >2,000 |
| | ラット | LC ₅₀ (mg/L) | |
| 吸入 | ラット | >5.1 | >5.1 |

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与による急性神経毒性試験が実施された。なお、各群 6 匹については神経病理組織学的検査が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で、投与 1 日 (投与 2 時間後) 及び 2 日に摂餌量が低下したが、体重低下及び体重増加抑制はわずか (統計学的有意差なし) であったことから、毒性所見とみなさなかった。機能観察総合評価 (FOB) 及び自発運動についても検体投与の影響は認められなかった。