

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第7回会合議事録

1. 日時 令和3年3月31日（月） 14:00～15:54

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（MCPA、ホラムスルフロン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、
小林専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、藤井専門委員、本多専門委員、
安井専門委員

（専門参考人）

納屋専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
中井専門官、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、川井技術参与、
山口技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 MCPA農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ホラムスルフロン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料5 食品安全委員会での審議等の状況
- 机上配布資料 MCPA参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第7回農薬第四専門調査会を開催いたします。
先生方にはお忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員の先生方11名、専門参考人1名に御出席いただいております。食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行は小野座長にお願いしたいと思います。お願いします。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（MCPA、ホラムスルフロン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

まず、ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、MCPA農薬評価書（案）、

資料3として、ホラムスルフロン農薬評価書（案）、

資料4として、論点整理ペーパー、

資料5として、食品安全委員会での審議等の状況、

また、机上配付資料を1点御用意しておきまして、MCPAの回答資料になります。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、お申し付けいただければと思います。よろしいでしょうか。

なお、本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、こちらは常時の内容でございますが、カメラは基本的にオンにさせていただきますよう、お願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくよう、お願いいたします。対面の会議と同様でございます。

2つ目、こちらは発言時の内容となりますが、御発言いただく際には、まず、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただくことができます。途中で挙手機能ですとか映像機能が機能しなくなった場合には、一度退室いただいて再度入室を試みていただきますよう、お願いいたします。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びいたしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始していただいて、発言の最後に「以上です」と御発言いただいて、マイクをまたオフにさせていただくということでお願いいたします。

3点目、接続不良時ですけれども、カメラ表示を切ることと比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンがあるかと思いますが、そちらのボタンをクリックいただくと、オン・オフができます。それでも状況が変わらないようでしたら、お手数ですが、チャット機能を利用して状況を御連絡ください。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○小野座長

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

それでは、農薬（MCPA）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含め、事務局より説明をお願いいたします。

○藤井専門職

それでは、資料2、農薬評価書案MCPAを御覧ください。

まず、本剤の審議の経緯につきましては、評価書案5ページ、6ページに記載をしております、今回第3版関係というところで、昨年11月、厚生労働大臣から食品影響評価について要請を受けたものでございます。

先月2月の本調査会で御審議をいただきまして、その際は食品健康影響評価まで御審議いただいたところです。ばく露評価対象物質の選定についても、御確認をいただいたところでございます。その際に、ARfDの設定に関しまして、本剤MCPAの神経毒性の有無に關します確認事項が出されたところでございます。今回、その確認事項について回答が提出されましたので、そちらの御説明も含めて、食品健康影響評価の部分、御確認をいただければと思います。

具体的には、評価書案の表紙にお戻りいただきまして、【事務局より】と記載をしてお

りますボックスの中を御確認いただければと思います。2ポツ目でございますが、ARfDの設定につきまして、「MCPAの神経毒性の有無についての再考察」というところ、また、「海外評価書に記載のある試験成績を含めて、参照可能な情報があれば示すこと」というものが1点でございます。

また、②としまして、「それ以外の海外評価書に記載のある試験成績のうち、抄録に記載されていない試験成績について、提出可能な資料があれば提出すること」という確認事項も出されたところでございます。

これらの確認事項に関しまして、リスク管理機関から再考察が提出されるとともに、海外評価書に記載のある試験に関して提出可能な情報を有していないということ、また、今回は海外評価結果も活用して評価を行ってほしいという連絡がございました。

確認事項の回答につきましては、後ほど改めて御説明をさせていただきたいと思っております。

本剤の概要の前ですが、10ページの「要約」のところを御覧いただいでよろしいでしょうか。こちらは、前回の御議論を踏まえまして、記載の修文を行ったところがございます。具体的には17行目から20行目のところ、本剤の発生毒性に関する、特にマウスでの発生毒性試験の結果についての記載でございまして、後ほどの食品健康影響評価のところと併せて、記載の修正の必要性について御確認をいただいたところでございます。事務局のほうで17行目から20行目のとおり修文を行っておりまして、今回、藤井先生から事務局案に異論はない旨、コメントを頂いているところでございます。

本剤の概要につきましては、11ページから記載のとおりでございます。除草剤となっております。構造式等は13ページにかけて記載のとおりでございまして、開発の経緯については14ページに記載をしているところでございます。今回、インポートトレランス設定の要請がされているところでございまして、また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。

15ページから、安全性に係る試験の概要でございますけれども、審議済みの部分につきましては、今回、各パートとも先生方から追加のコメント等は頂戴しておりません。具体的には、15ページの17行目から動物体内運命試験でございますが、杉原先生、また、永田先生からコメント等はない旨、御意見を頂いております。

また、26ページ、12行目からは植物体内運命試験でございますが、こちらも審議済みでございまして、中山先生、また、本多先生からは追加の御意見、コメント等はない旨、頂いております。

また、評価書案39ページの33行目から、一般薬理試験ということで、毒性の部分でございますけれども、こちらも毒性の先生方から追加の修正、コメント等は頂いております。

さらに、70ページをお願いいたします。1行目から生殖発生毒性試験でございますけれども、こちらも審議済みでございまして、小林先生、納屋先生から追加のコメントはない旨、頂いております。

さらに、78ページ18行目から遺伝毒性試験の記載でございますが、こちらも審議済みで

ございまして、安井先生から修正、コメント等はない旨、頂いております。

そうしましたら、83ページ、最後の食品健康影響評価の部分について御説明をいたします。机上配付資料1を御確認いただいでよろしいでしょうか。確認事項の回答につきまして、御説明をいたします。

確認事項の1点目、本剤の神経毒性の有無に関しましてでございます。確認内容としては、その表の中に記載をしておりますが、抄録では、本剤は神経毒性を有するおそれがないという考察に基づきまして、急性神経毒性試験、また、反復経口投与の神経毒性試験は未実施であるという記載がされておりますが、一般薬理試験、また、急性経口毒性試験では死亡例が認められない用量においても、自発運動の低下、異常歩調等の神経毒性が疑われる所見が認められております。また、最新のEPAの評価書では、MCPAは神経毒性作用を有するものという評価がされているところでございまして、神経毒性作用の有無についての再考察が求められたところでございます。

回答としまして、1ページの下のところから書かれておりますが、抄録記載の試験の再検証と最新の海外評価書の神経毒性試験を踏まえて、再度考察したというところでございます。

国内で登録を有している社が持っております試験成績につきましては、試験実施時期のテストガイドラインに準じて実施されておまして、例えば、OECDテストガイドライン424、こちらげっ歯類の神経毒性試験ですが、これに規定されているような詳細な状態観察であるとか、機能検査、また、神経病理組織学的検査は行われていないということから、当初、本剤につきましては神経毒性を有さないというような考察がされたところでございますが、2ページの1パラ目でございますが、EPAの評価書を改めて確認したところ、神経機能への影響が示唆されているということ、また、EPAのMCPAが神経毒性を有するものと考えられるというような結論についても確認をしたというところでございます。

以上のことから、MCPAにつきまして、神経毒性を有すると考えるという旨、今回考察が出されております。

なお、2ページの後半から3ページ以降にかけましては、既に評価書案に記載をしております急性神経毒性試験等の結果につきまして、改めて整理を行ったというようなものでございます。

また、最後の13ページのところでございますけれども、先ほど御紹介をしました神経毒性作用の有無に関しまして、海外のリスク管理機関が作成した評価書に記載のある試験成績で抄録に記載がないものについて、参照可能な情報があれば示すことということにつきましては、現時点におきまして、提出可能な試験成績は有していないという回答が出ております。ただ、今後、再評価を控えているということもございまして、国内のメーカーとしても、そういった試験成績の整備に向けて交渉してまいりますという回答を頂いております。

また、それに関連しまして、確認事項のナンバー2というところでございます。神経毒

性試験以外の、例えば「ラットを用いた2世代繁殖試験」であるとか、「ラット、イヌ、ヒトにおける薬物動態学的パラメータの比較」等を前回の調査会で御確認いただいたところでございますが、こういった抄録に記載がない試験成績につきましても、現時点で提出可能な情報は持っていないが、今後交渉してまいりますという回答を頂いているところでございます。

机上配布資料1の御説明は以上となります。

評価書案にお戻りいただきまして、83ページの食品健康影響評価のところでございます。83ページの38行目から次のページの3行目にかけて、各種毒性試験結果から認められた投与による影響の記載につきまして、今回、小野先生、高木先生、佐藤先生からコメントを頂戴しているところでございます。確認事項の回答も踏まえまして、本剤の神経毒性について言及すべきではないかというコメントでございまして、84ページの1行目の部分、「神経系（歩行異常、運動失調等）」という記載を事務局で追記させていただいております。

当日の御説明となり、恐縮でございますけれども、本剤の神経系への影響につきましては、ラットとマウスを用いた試験で認められておりまして、イヌの試験では認められておりませんので、よろしければこの運動失調等の後に「ラット及びマウス」という動物種を記載させていただければというふうに思います。御確認をよろしくお願いいたします。

食品影響評価のばく露評価対象物質の記載ぶりについては、前回御確認をいただいたところでございます。85ページの4行目から、ARfDの設定に係る記載でございます。こちら前回、この書きぶりにつきましては一度御確認をいただきまして、具体的にはマウスの発生毒性試験の系統間比較試験における無毒性量32.0 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除してARfD0.32 mg/kg体重とするという案でございます。

また、急性神経毒性試験において一部無毒性量が得られていないということも前回御確認をいただきまして、そちらについても、認められた所見の発生頻度であるとか程度に鑑みて、仮に追加の安全係数を3と設定しても、マウスを用いた発生毒性試験を根拠としてARfDを設定することで安全性は担保されるというところは御確認をいただいたところでございます。今回追加の試験成績、報告書の提出等はできないということでございますので、こちら今この書きぶりによろしいか、改めて御確認いただければというふうに思います。

MCPAにつきまして、説明は以上となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

この剤につきましては、今事務局から説明いただいたように、前回神経毒性について再考察いただくようにということと、海外評価書に基づいて記載されている試験について、試験データがあれば提出いただきたいということを申請者に確認いただいたところ、神経毒性については、先ほど机上配付資料で説明がありましたように、再考察の結果、神経毒性があるという形の回答がありました。海外評価書に基づいて現在の評価書に記載されて

いる試験については、国内申請者はデータを持っていないということで、再評価に向けて入手に努めていただくということで回答いただいておりますが、先生方、これでよろしいでしょうか。今回、試験成績が提出されないのが許せないという人がもしあれば言っていただきたいのですけれども、特に反対がなければ、今回に関しては海外評価書での評価という形にさせていただきたいと思います。

評価書の記載は新しい試験成績が追加になりませんでしたので、いずれも前回審議済みということで、先生方からコメントを頂いておりませんが、よろしいですか。追加でコメントのある先生がいれば、挙手をお願いします。

納屋先生、よろしくをお願いします。

○納屋専門参考人

話の腰を折って恐縮です。

前回、2月の審議のときに、3世代の繁殖試験が、実施施設にちょっと問題があるので、再評価のときにはここを落としましょうという話を提案させていただいたと思います。

今回、申請者からの回答で、2世代試験そのもののデータは自分たちが権利を有していないというお話でしたので、今回はこれでもう仕方がないと思うのですが、次に控えている再評価の段階で、3世代試験はなくなる。それから、1世代試験というのは、ほかの試験のフォローのようなので、ガイドラインに合致していません。2世代試験がないということになりますと、生殖毒性試験のパッケージを満たさないということになりますので、そのことだけは再評価をなさる第一専門調査会にちゃんと引き継げるように、事務局でしっかりとその辺りのところをフォローしていただく必要があるかと思って、今発言をさせていただきました。以上です。

○小野座長

事務局よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

御意見ありがとうございます。

今の納屋先生の御意見につきましては、まず議事録に残りますことと、重版、再評価の際に考慮すべき点ということで、前回は資料を作ったのですけれども、今回は御用意しておりませんが、そういった資料に書き残しておくことをやっておりますので、先生の御意見についてはきちんと記録に残させていただきます。

ありがとうございます。

○小野座長

それでは、よろしくお願いたします。

申請者からの回答で、こちらの2世代試験等々についても入手に努めるという回答がされておりますが、回答がないと再評価ができないよといったことも、ぜひ事務局から申請者に注意してあげていただければと思います。

では、健康影響評価の部分にいきたいと思います。こちらもおおよそ前回確認いただい

ておりますが、今回回答いただきました神経毒性の部分について記載があったほうがいいとコメントさせていただきまして、高木先生、佐藤先生からも同様のコメントを頂いておりますが、事務局で現在の84ページのように追記をいただきまして、そこにさらにラット・マウスと動物種を記載したいということでしたが、これは記載していただいて結構だと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

同意ありがとうございます。

では、先生方御同意いただいたということで、今の84ページの1行目のところに、ラット・マウスと動物種を追記するということにさせていただきたいと思います。

それから、ADIにつきましては前回審議済みであったと思いますが、ARfDの部分ですね、こちら記載ぶりについては一応前回確認いただいておりますが、今回改めてコメントは頂いていないですが、今の事務局案で先生方御同意ということでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、御同意いただけたようですので、MCPAについては、本日の審議を踏まえまして、MCPAの許容一日摂取量(ADI)につきましては、前回の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である0.19 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したADI 0.0019 mg/kg体重/日、また、急性参照用量(ARfD)につきましては、マウスを用いた発生毒性試験(MCPA、系統間比較試験)の無毒性量である32.0 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD 0.32 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

それでは、事務局より今後の進め方について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書案につきましては、事前に御確認いただいた内容からの修正は、先ほどの神経系のところの記載1点だけでしたので、この後事務局のほうで整えさせていただくというこ

とでよろしいでしょうか。

○小野座長

はい、結構です。

○横山課長補佐

では、そのように整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○小野座長

よろしく願いいたします。

それでは、引き続き「農薬（ホラムスルフロン）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○中井専門官

食品安全委員会事務局の中井でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

お手元に資料3をお願いいたします。ホラムスルフロンについて、御審議をお願いいたします。こちらは初版の審議となります。

ホラムスルフロンはスルホニルウレア系の除草剤でありまして、アセト乳酸合成酵素の活性阻害によりタンパク質生合成が阻害され、雑草を枯死させるというものでございます。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（てんさい）の適用拡大の要請がなされております。

審議の経緯のところを御覧いただければと思います。3ページでございます。

初版の審議ではありますが、こちらは、2005年にポジティブリスト制度導入に伴いまして、一度とうもろこしで基準値が設定されております。その後、国内で農作物に農薬登録がないということで、2014年に暫定基準の見直しの一環で、こちらのホラムスルフロンの基準値が一回削除されております。その後、2020年になりまして、てんさいに対して適用拡大をしたいということで、今回要請が出されて御審議いただくものでございます。

では、内容のほう、5ページからお願いいたします。

今回の評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。農薬の評価書のたたき台につきましては、各専門委員の先生方から様々な御意見を事前に頂いておりますので、これを見え消しにして評価書案に記載させていただいております。評価対象農薬の概要は、5ページからになりますけれども、先ほど申し上げたとおりでございます。

国内では、2011年に芝用の除草剤として初回農薬登録されておりまして、海外では、芝のほか、とうもろこし等の生育期の茎葉処理除草剤として欧州、カナダ等で登録されております。

7ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要について記載してございます。まず、7ページの11行目からが動物体内運命試験でございます。10行目下のボックスに記載させていただいておりますが、今回報告書が6つ提出されておりまして、標識部位の違

いによる形態によって2つのグループに分けて記載しております。

ラット①の試験では、フェニル環、ピリミジン環に標識をつけたものをまとめております。ラット②の試験のほうは、フェニル環標識のみを用いた試験についてまとめてございます。

こちらにつきまして、杉原先生より承知しましたとのコメントを頂いております。

まず、ラット①の試験につきまして、12行目からとなります。ラット①の試験は、フェニル環とピリミジン環の標識をしたものを使用しておりますけれども、永田先生よりコメントを頂いております。供試動物数が少ないということで、参考資料とすべきというふうに頂いております。使用した動物の数が1、2匹ということでございます。

試験の概要でございますけれども、ホラムスルフロンを単回経口投与して、表1のとおり、体内運命試験を行っております。

8ページをお願いいたします。血中濃度でございますけれども、低用量の投与群では雌雄いずれも、投与1時間後に最高濃度に達した後、投与16時間までに速やかに減少し、以後一定の低い濃度で推移した。それから、高用量投与群につきましても、投与1時間後に最高濃度に達したが、その後の減少は低用量投与群に比べて顕著ではなく、吸収又は排泄の遅延が示唆されたとしております。網掛け部のところ、最終半減期について記載してございますけれども、10行目下のボックスのところを御覧いただければと思います。網掛け部につきまして永田先生と杉原先生よりコメント頂いております。永田先生からは、ラット②の半減期のデータと大きく異なっているの、このラット①の試験は参考資料とすべきだと思いますと頂いております。それから、杉原先生からは、雌雄それぞれに対して半減期が記載されていますので、まとめた範囲表示は適当でないように思いますと頂いております。

こちらは、頂いたコメントに基づきまして、7行目から9行目の網掛けのところ、最終半減期は低用量の雄で約61時間及び雌で約79時間、高用量の雄で約56時間及び雌で57時間であったというふうに修正をさせていただいております。

次、12行目から、②代謝についてでございます。

尿及び糞中の排泄物の試験で得られた尿及び糞を試料としまして、代謝物の試験が実施されております。尿及び糞中からは、未変化のホラムスルフロン、代謝物M01及びM02の3成分が同定されております。雌雄又は投与量の違いによらず、排泄物中の主要成分は未変化のホラムスルフロンでございます。大部分が未吸収のまま糞中へ排泄されたものと推定されたという案にしてございます。

こちらにつきまして、永田先生から修正をいただいております。代謝物には標識部位による違いが認められたというふうに追記をしております。

9ページをお願いいたします。

4行目からが尿及び糞中排泄でございます。尿及び糞中排泄率が表3に記載してございますけれども、雌雄又は投与量にかかわらず、投与放射能の大部分が糞中から回収され、

尿中排泄量は少ないという結果でございました。また、試験終了時のカーカスから放射能は検出されず、呼吸への排泄もほとんど認められなかったという結果でした。

試験終了時に摘出した臓器及び組織中の残留放射能につきましては、肝臓を除きまして、いずれも定量限界未満であったとしております。

こちらに関しまして、網掛け部のところですが、永田先生より追記のコメントを頂いてございます。16行目下のボックスのところを御覧いただければと思います。本剤資料の安全性考察の中に「予備試験として実施した代謝資料1（ラット①）では、ピリミジル環を標識したホラムスルフロンを用いて標識位置による違いがあるか調べた」と述べられておりました、これ以降の実験には、フェニル環の標識体しか使われていません。したがって、この文章が必要ですよというコメントを頂いております。ラット①の試験につきましては以上でございます。参考資料とすべきというコメントも頂いておりますので、そちらにつきまして御検討いただければと思います。

次に、ラット②の試験でございます。ラット②の吸収の試験結果でございますけれども、血中濃度推移につきましては7行目以降記載してございます。

低用量投与群では、雄で30分後、雌で1時間後にC_{max}に達し、半減期は雌雄とも20時間未満という結果でございました。

高用量投与群では、雌雄いずれも投与4時間後にC_{max}に達し、低用量に比べて遅延したが、その後の消失は速やかであったというふうに記載してございます。

こちらの表4に結果をおまとめしてございますけれども、杉原先生よりコメントを頂いております。AUCを確認しました。半減期の時間が低用量雌雄で異なるのは、見ている相が違っているためようです。Rangeは記載しなくてよいのでしょうかというふうにコメントを頂いております。で、Rangeにつきまして、表4のところ追記をさせていただいております。

次、11ページをお願いいたします。2行目に吸収率について記載してございます。後ほど出てきます胆汁中の排泄試験の結果を用いまして、投与48時間の吸収率は少なくとも20.6%と算出されたというふうに記載してございます。

8行目からは分布でございます。最初に単回投与、次に反復投与の結果を記載してございます。まず、単回投与の結果でございますけれども、15行目以降になりますが、低用量投与群の多くの臓器及び組織は、雄で投与0.5から1時間後、雌で投与1時間後に最高濃度に達し、雌雄とも肝臓で最も高く、腎臓に比較的高い濃度が認められたというふうに記載してございます。投与30時間後には、大部分の臓器及び組織は最高濃度の10分の1未満となりました。

高用量投与群でございますけれども、雌雄ともに投与4時間後に多くの臓器及び組織で最高濃度が認められ、投与30時間後には、大部分で定量限界未満という結果でございました。72時間後の結果も記載してございまして、低用量ではほとんどの臓器及び組織が定量限界未満か、0.003 µg/g以下であった、高用量投与群では多くの臓器及び組織で低い残留

放射能濃度が認められたが、肝臓、心臓、脾臓及び脂肪で比較的高い濃度が検出されたというふうに記載してございます。

反復投与の結果につきましては、12ページの9行目以降に記載してございます。単回投与の結果と比べまして、肝臓の放射能濃度が、雄が3倍、雌が約2倍程度で、投与回数に比例した増加を示さず、大部分の臓器及び組織では、増加はほとんど認められなかったというふうに記載してございます。

13ページ、代謝について記載してございます。反復投与につきまして記載してございまして、尿及び糞中の主要代謝物につきまして、7行目以降、未変化のホラムスルフロンが主要成分で、そのほか、代謝物M01及びM02が同定されております。反復投与による相違は、代謝物の種類にはみられておりません。

17行目からは、ラットにおけるホラムスルフロンの主要代謝経路について記載してございまして、ホルムアミド部位の加水分解による代謝物M01の生成及びスルホニルウレア架橋の開裂による代謝物M02の生成であると考えられたとしてございます。

排泄については、21行目以降、記載してございます。こちらにつきましても、14ページになりますけれども、ラット①の試験と同様、主要排泄経路はいずれも糞であったという記載をしてございます。

14ページの13行目のところ、反復投与の結果でございしますが、「雄の消化管を含むカーカスから24.5%が回収されたが、この大部分は未排泄の糞と推定された」というふうに記載をしてございます。

最後、胆汁中排泄について記載をしてございます。14ページの21行目以降になります。投与後48時間に胆汁中に排泄された放射エネルギーは、4.20%TARと僅かであり、糞中から75.6%TARが回収されたという結果でございました。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

まず初めに、(1)ラット①の試験です。本日御欠席の永田先生より、こちらの試験は動物数が少ないことから、参考資料とすべきではないかという意見がございましたが、ほかの先生方、杉原先生と楠原先生、お願いします。

○杉原専門委員

杉原です。

予備試験ですので、参考資料で結構だと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

楠原先生もよろしいでしょうか。

○楠原専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、こちらは参考資料という形で、記載につきましては8ページのほう、楠原先生からコメントを頂いて、修正がされておりますが、こちらはこれでよろしいですか。

○楠原専門委員

これで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、永田先生からは8ページの②代謝の部分と、9ページの③尿及び糞中排泄の部分に追記をいただいておりますが、本日欠席ですので、多分ほかの先生方も反対はないと思いますので、永田先生には事務局から確認をお願いします。特にこれでよろしいかと思えます。

あと、ラットの試験はその次に②という試験がございまして、こちらがきちんとした試験結果となっているのですが、①参考資料が先に来るのも変なので、これは②を先に記載したほうがよろしいかと思えます。

○横山課長補佐

そのように修正いたします。

○小野座長

よろしく願いいたします。

現在の②、ラットの試験、10ページですね。こちらについては、杉原先生より、 $T_{1/2}$ の時間が低用量の雌雄で異なるのは見ている相が違うということで、Rangeを記載してはどうかというコメントを基に記載されておりますが、杉原先生、これでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。血液中濃度推移はかなり速く、12時間くらいでほとんど出てしまっているのですが、残っているところは、最後だらだらときているみたいで、恐らく直線性が出る場所で見ているから、それで数値的には $T_{1/2}$ が見ているところによって違ってきているのだと思うのです。ですから、これだけを見ると、残っているのと残っていないのがあって、ばらけたデータだと思われるので、どこを見たのかということも書いておくと分かりやすくいいのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

この①の試験と $T_{1/2}$ が大きく違うのは見ているところが違うからという解釈でいいのですか。

○杉原専門委員

①のほうの動物は匹数が少なく、1匹ずつ、1点ずつしか取っていないと思えますの

で、パラメータを出せばいいかと私もちょっと提案しようかと思ったのですが、結局はデータが1しかなかったので、それでこの書き方でいいと思います。

○小野座長

分かりました。ありがとうございます。

参考資料ですので、これでよろしいかと思えます。

それ以外の試験については、先生方から特にコメントは頂いていないと思いますが、追加でもし何か御意見があれば、ございませんでしょうか。

○杉原専門委員

それでは、永田先生が標識位置による大きな差がみられなかったということで、それで次の②のほうは片方の標識だけ試験されているというのを指摘してくださっています。

それで、8ページの赤で書き足していただいたところなのですが、ここだけを読むと、「代謝物に標識位置の違いによる差が認められた」ということで、ここでは認められたと言っていて、次の9ページのほうでは「大きな差はみられなかった」という文章になっています。だから、文だけ読んでいると齟齬が感じられるので、8ページのほうは代謝物のM02というのがあるのですけれども、M02はスルホニルウレア架橋の開裂で生じる代謝物なので、「標識位置の違いによる差が認められた」というふうに書き足しておいたほうが分かりやすいのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

「代謝物M02には」というふうにすればよろしいですか。

○杉原専門委員

それでよろしいかと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。

楠原先生もそれでよろしいですか。ありがとうございます。

では事務局、「代謝物M02には」という形で。

○横山課長補佐

かしこまりました。修正しておきます。

○小野座長

よろしく申し上げます。

では、動物代謝のところはこれで終了にしたいと思います。

植物体内運命試験の説明をお願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

それでは引き続き、「植物体内運命試験」のほう、よろしく願いいたします。

15ページをお願いいたします。8行目以降が植物体内運命試験でございます。

本多先生よりコメントを頂いてございます。2.植物体内運命試験～6.作物残留試験について確認しました。記載内容については特に意見はありませんと頂いてございます。

植物体内運命試験につきましては、とうもろこしとてんさいについて行われております。

まず、とうもろこしにつきましては、フェニル環の標識、ピリミジン環の標識のホラムスルフロンを用いまして実施されてございます。結果につきましては、16ページの本文に記載してございますけれども、残留放射能の大部分が未変化のホラムスルフロンという結果でございました。

フェニル環の標識のほうは、代謝物M01及びM02が認められていますが、いずれも10%TRR未満という結果でございました。

ピリミジン環標識のほうでございましてけれども、こちらにつきましても、代謝物M01、M04が認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果でございました。

4倍処理区の子実中には、未変化のホラムスルフロンが15.5%TRR認められてございます。

お戻りいただきまして15ページのところで、本多先生より散布時期についてコメントを頂いております。二重下線部のところですが、こちらについてコメントを頂いておまして、事務局で確認いたしましたところ、抄録では「播種43日後」とありましたが、報告書では44日後となっておりますので、その報告書の数字を記載させていただいております。

それから、17ページのところで、こちら本多先生より、総残留放射能の数値について修正をいただいております。ありがとうございます。

次に、てんさいの結果でございまして、18ページになります。こちらが適用拡大申請のあった作物でございまして、てんさいにつきましても、フェニル環の標識、ピリミジン環の標識をしたホラムスルフロンを用いまして試験が実施されております。

いずれも試料中の残留放射能濃度は低かったという結果でございましたが、表13-1、表13-2に結果を記載してございます。まず、フェニル環の表13-1のほうですが、茎葉部においては代謝物M05とM13が10%TRRを超えるという結果でございました。根部のほうでは、代謝物M02、M06が10%TRRを超えて認められたという結果でございました。

ピリミジン環標識のほうは、表13-2、19ページを御覧いただければと思いますけれども、茎葉部におきましては、代謝物M13、グアニジンが10%TRRを超えて認められております。

根のほうでは、代謝物M04及びグアニジンが10%TRRを超えて認められております。

以上より、4行目以降、植物におけるホラムスルフロンの主要代謝経路について記載してございます。

①ホルムアミド部位の加水分解による代謝物M01の生成又は脱メチル化による代謝物M13の生成。

②スルホニルウレア架橋の開裂による代謝物M02、M04及びM08の生成。

③代謝物M02の脱ホルミル化又は閉環による代謝物M03、M05、M06の生成。

それから、④につきましては、中山先生より修正をいただいております、代謝物M04の芳香環、こちらはピリミジン環かと思いますが、の開裂を伴う加水分解によるグアニジンの生成が考えられたという記載にさせていただきます。

植物体内運命試験については以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

本多先生からは、記載内容については特に意見はございませんということでしたが、15ページと17ページにコメントを頂きまして、15ページのコメントは日数ですね、43日後ではないでしょうかということですが、事務局で報告書を確認したところ、44日目だったということです。これでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

本多です。事務局の御提案どおりでよいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

19ページのほうに、本日御欠席の中山先生のほうから、代謝の過程を修文いただいておりますが、本多先生、何かコメントを頂けたらと思います。

○本多専門委員

これで大丈夫だと思います。元の記載でもいいかなと思っていたのですが、こちらでもいいと思います。動物のほうとは直接は関係ないですね。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。動物のほうとは関係はないですね。特に大丈夫だと思います。

それでは、植物体内運命試験についてはコメントを頂いた部分は以上だと思いますので、この先の土壌中運命試験の説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。

それでは、土壌中の運命試験、それから環境中の試験が続きます、水中の試験のところまで御説明をさせていただければと思います。

19ページ、11行目以降、土壌中運命試験でございます。

まず、好氣的土壌中運命試験でございますけれども、フェニル環の標識、ピリミジン環の標識をしたホラムスルフロンをを用いまして、2種類の土壌を用いて試験が実施されております。

その結果、表14に記載してございますけれども、分解物のM04がピリミジン環標識のホ

ラムスルフロン処理の30～188日後において、一部10%TARを超えて認められてございます。

これらの結果から、好氣的土壤におけるホラムスルフロン推定半減期は、シルト質埴壌土で12.7日、壤質砂土で10.3日と算出されてございます。

20ページのところをお願いいたします。表14-1の290日の処理後日数のところでございますけれども、二重下線部、本多先生よりコメントいただいております、こちらにつきましても事務局で確認いたしまして、報告書の数字を記載しているというところでございます。

21ページから、嫌氣的土壤中運命試験の結果でございます。嫌氣的土壤中運命試験につきましても、フェニル環の標識、ピリミジン環の標識をしたホラムスルフロンを用いまして試験が実施されております。

12行目のところですが、ホラムスルフロンの分解は、好氣的条件に比べ緩やかであり、128日後でも60%TAR以上が未変化のホラムスルフロンとして残存したという結果でございます。10%TARを超える分解物は認められていないという結果でございます。

嫌氣的土壤におけるホラムスルフロンの推定半減期は165日と算出されております。

22ページのところになりますけれども、8行目から好氣的及び嫌氣的土壤におけるホラムスルフロンの主要分解経路について記載してございます。「ホルムアミド部位の加水分解によるM01の生成又はスルホニルウレア架橋の開裂によるM02及びM04の生成の2経路であると考えられた」というふうに記載してございます。

12行目は、土壤吸着試験でございます。5種類の海外土壤を用いて試験が実施されておりました、結果を表16に記載してございます。23行目からは土壤吸着試験でございます、こちらは2種類の国内土壤を用いて試験が実施されております。結果は、次の23ページの表17に記載してございます。

7行目からは、水中運命試験でございます。まず、加水分解試験が実施されておりました、各緩衝液中における分解物について測定されてございます。

14行目のところになります、「ホラムスルフロンの分解は、中性及びアルカリ性に比べて酸性条件下で速やかであった」という結果でございます。

推定半減期につきましては、25ページの表19に記載してございます。

23ページのところにお戻りいただければと思いますが、25℃、pH9の試験のところは二重下線を引いてございます。こちらにつきましても、本多先生よりコメントを頂いております。こちらにつきましても、報告書の数字を記載させていただいております。

25ページ、5行目をお願いいたします。水中光分解試験について、3つ実施されてございます。1つ目が5行目のところ、緩衝液に対して行われておりました、試験を行った結果ですが、13行目から、ホラムスルフロンの推定半減期は77～106日、東京の春季太陽光換算で375～407日と、それぞれ算出されております。

17行目からは、自然水に対する試験が実施されてございまして、こちらにつきましても、

26ページの3行目をお願いいたします。ホラムスルフロンの推定半減期は1.9日、東京の春季太陽光換算で13.2日と、それぞれ算出されております。

自然水3つ目の試験でございますけれども、こちらにつきましては18行目のところに半減期につきまして記載してございまして、推定半減期は2.1日、東京の春季太陽光換算で14.6日と、それぞれ算出されております。

5番、土壌残留試験について、結果を表20に記載してございます。

環境中の試験につきましては以上でございます。

続けて作物の残留試験のほうも御説明してしまってもよろしいでしょうか。

○小野座長

はい、毒性試験の前まで行っていただいて結構です。

○中井専門官

かしこまりました。

では、作物の残留試験の結果でございます。26ページから27ページにかけてでございますけれども、今回適用拡大申請のあったてんさいを用いて、ホラムスルフロン及び代謝物M02を分析対象化合物として実施されてございます。

いずれの試料におきましても、てんさいの根部におけるホラムスルフロン及び代謝物M02は定量限界未満であったという結果でございました。

ですので、推定摂取量の計算につきましては行っておりません。

作物残留試験につきましては、以上になります。

○小野座長

説明ありがとうございました。

土壌中運命試験から推定摂取量の部分まで説明いただきました。こちらは記載内容については特にコメントを頂いておりませんが、20ページの表14-1と23ページの表18-1に、本多先生より数値にコメントを頂きましたが、いずれも報告書を確認したところ、元の数字が報告書に記載されているものということですが、本多先生、これでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

すみません、事務局の案のとおりでよいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それ以外には特にコメントを頂いておりませんので、現在の事務局案のとおりとさせていただきますと思います。

○本多専門委員

1つあります。

○小野座長

はい、どうぞ。

○本多専門委員

作物の残留試験で、代謝物のM02を分析対象にしているのは何か理由があるのですか。

例えば、それまでの表13-1とかに記載されている代謝物ですと、M02よりもM13の量が多いのではないかというふうに見るデータではないのでしたっけ。

○小野座長

こちらはどなたに聞いたらいいのですかね。事務局のほうで。

○横山課長補佐

提出されている資料からは今まだ確認できておりませんが、M02のほうはラットでも認められている主要な代謝物であることから測定されたと推定されるのですけれども、すみません、それ以上のお答えは持ち合わせておりません。

○本多専門委員

なるほど。必ずしも植物での主要な代謝物の残留性は評価しなくてもいいというか、問題ないというふうにご検討いただければよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

基本的には植物で生成する主要代謝物の量を確認することが主な目的になることが多いです。その場合、特にラットで認められていない場合に、その毒性が親化合物でカバーできていないので、どの程度残るか特に注目して見る場合も多いかと思いますが、一方で、代謝経路の主な部分ですね、そういったものを經由するような代謝物についても着目して分析される場合があるようです。

この物は国内ではてんさいでしか登録がないのですけれども、海外の登録の状況とかそういうものも併せて開発の際に検討されるのかなとも思いますが、必ずしも絶対こういう場合ということではないのかなと思います。

今申し上げたとおり、様々な理由で分析されるのですけれども、今事務局のほうで資料を探しております、見つかりましたら後ほどまた御報告させていただきます。

○本多専門委員

分かりました。ありがとうございます。

○小野座長

それでは、今の質問の件は事務局のほうで確認いただいている間に、先に進みたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○中井専門官

続きまして、一般薬理試験のほうを御説明させていただければと思います。27ページをお願いいたします。

ホラムスルフロンにつきまして、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施されております。結果を表21に記載してございますけれども、ラット、マウスいずれも投与の影響がみられておらず、最大無作用量が2000 mg/kg体重という結果でございました。

申し訳ございません、事務局より1か所修正をさせていただいております、中枢神経系の「正常体温」と記載してある試験の種類のところでございますけれども、本来「体温」と記載すべきところを「正常体温」というふうになっておりましたので、修正をさせていただきます。

28ページからが急性毒性試験でございます。

急性毒性試験につきましては、原体とM04を用いて実施されております。原体につきましては、5行目以降になりますけれども、経口投与でLD₅₀が5,000 mg/kg体重より大きいという結果でございました。M04の結果につきましては、14行目以降に記載してございまして、こちらにつきましては29ページのところに表の内容が記載されております。

雌雄で2,000 mg/kg体重以上で死亡例がみられたということで、LD₅₀は2,000～5,000 mg/kg体重という結果でございました。

次に、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験をお願いいたします。3行目以降になります。ウサギを用いた試験を行いましたところ、眼に対して一時的な刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められなかったという結果でございました。

モルモットを用いた皮膚感作性試験につきましては、結果は陰性ということでございました。

急性毒性試験については以上になります。

続いて、亜急性毒性試験のほうも続けてしまってよろしいでしょうか。

○小野座長

結構です。

○中井専門官

それでは、亜急性毒性試験に参ります。

まず、29ページ下のボックスのところを御覧いただければと思います。事務局より、評価書案に記載する試験、記載しない試験について述べさせていただいております。

①ですが、抄録にはマウス90日間亜急性毒性試験の記載はありませんが、試験報告書がありましたので評価書案に記載しております。

②ですが、ラット及びイヌを用いた28日間亜急性毒性試験につきましては、ラットの試験で最高用量の20,000 ppm投与群で体重減少及び摂餌量の減少がみられたが、ほかの検査項目においては検体投与に関連した毒性影響はみられなかった。それから、イヌの試験は、1群雌雄各2例で実施され、最高用量の1,000 mg/kg体重/日投与群でも、投与に関連した毒性影響はみられなかったことから、評価書案には記載しませんでしたとさせていただきます。

こちらにつきましては、先生方よりコメントを頂いてございまして、小野先生、高木先生、佐藤先生、石井先生から御了解をいただいております。

30ページからが評価書案記載の試験についてでございます。

まず、2行目のところ、ラットの90日間亜急性毒性試験ですが、20,000 ppmまで用量を

設定しまして試験をしたところ、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかったという結果でございました。

それから、16行目になりますが、マウスを用いて90日間の試験を行ったところ、こちらは6,400 ppmまで用量を設定してございますけれども、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかったと記載してございます。

イヌにつきましても、90日間の試験をビーグル犬を用いて行ってございまして、用量は1,000 mg/kg体重/日で設定してございますが、検体投与に関連した毒性影響は認められなかったとしております。

31ページの5行目から、28日間の亜急性神経毒性試験をラットで行っております。15,000 ppmまで投与群を設定してございますけれども、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかったと記載してございます。亜急性神経毒性は認められなかったとも記載してございます。

亜急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

一般薬理試験のところから説明をいただきました。

まず初めに、表21、事務局案は、最初は「正常体温」と書いてあったものが「体温」に修正ということですのでよろしいかと思えます。先生方からは特にコメントは頂いておりません。

先生方、何かコメントがありましたら挙手をお願いします。

ないようですので先に進みたいと思えます。29ページのほうにボックスがありまして、事務局より、亜急性神経毒性について90日間のマウスの試験、30ページの(2)の試験ですが、こちらは抄録には記載がなかったということなのですが、試験報告書はあったので記載をしましたということです。

それから、ラットとイヌの28日間の試験の報告書はあるのですが、こちらは90日間の試験の予備試験として実施されたものでして、特筆すべき影響は認められていないということで、記載がされていませんということについて、先生方はいずれも御同意いただいております。

実際、亜急性神経毒性の90日間のラット、マウス、イヌの試験について、最高用量まで特に毒性は認められていないという結果になっております。それから、31ページ(4)の28日間亜急性神経毒性試験においても、15,000 ppmまで特に影響は認められていないという結果で、先生方から特にコメントいただいておりますが、何かもしコメントがございましたら挙手をお願いいたします。よろしいでしょうか。

では、よろしいようですので、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、慢性毒性試験以降、お願いいたします。31ページの18行目以降になります。

まず、1年間のイヌで慢性毒性試験が、1,000 mg/kg体重/日の強制経口投与で行われております。いずれの投与群におきましても、検体投与に関連した毒性影響は認められなかったという結果でございました。

28行目からが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。20,000 ppm投与群まで設定されておりまして、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかった、また、発がん性は認められなかったという結果でございました。こちらにつきましては、32ページの7行目以降のボックスを御覧いただければと思いますが、事務局より1点、御検討をお願いしておりました。

EFSAにおきましては、本試験の6,000 ppm以上投与群雄で認められた精巣状態の精子減少/消失を根拠に、本試験のNOAELを25 mg/kg体重/日としまして、ADIの設定根拠というふうにしております。しかし、用量相関性が明確でないと考えまして、毒性所見としておりません。こちらの扱いについて御検討をお願いしておりましたとおり、小野先生、高木先生、佐藤先生、石井先生より、御同意のコメントを頂いております。また、用量相関性は認められないともコメントを頂いております。それから、佐藤先生より、精巣の精上皮変性にも投薬の影響はなさそうとのコメントも頂いております。

33ページ、2行目からが、80週間のマウスを用いた発がん性試験でございます。こちらにつきましては8,000 ppm投与群まで設定されておりまして、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかった、また、発がん性は認められなかったというように記載をしております。

16行目からが、生殖発生毒性試験でございます。ラットを用いた2世代繁殖試験が行われております。15,000 ppmの投与群まで設定されておりますが、親動物、児動物とも、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められておりません。繁殖能に対する影響も認められなかったという結果でございました。

34ページをお願いいたします。ラットの発生毒性試験が行われております。1,000 mg/kg体重/日投与群まで行われておりまして、いずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかった。また、催奇形性は認められなかったという結果でございました。

12行目からが、ウサギの発生毒性試験の結果でございます。毒性試験の中で唯一影響がみられた試験でございます。500 mg/kg体重/日の投与群まで設定されてございまして、表30のところを御覧いただければと思いますけれども、最高投与群で母動物に赤色尿、体重減少/体重増加抑制、摂餌量減少が認められております。胎児のほうでは、検体投与に関連した毒性影響は認められておりません。

以上から、無毒性量は母動物で50 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量の500 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という記載にしております。

こちらにつきましては、ARfDのエンドポイントに関する検討をお願いしておりました。26行目より下のボックスを御覧いただければと思います。500 mg/kg体重/日の投与群の母

動物の赤色尿は、投与開始から5日後の妊娠10日以降に認められ、体重減少/体重増加抑制は投与初期の妊娠6～8、6～10日のそれぞれの累積値では対照群との統計学的有意差はなく、6～13日以降の累積値で有意な変化が認められることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。また、同群で認められた摂餌量減少につきましても、投与初期の体重への影響を伴わなかったということで、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

こちらにつきまして御検討をお願いしまして、次の35ページになりますが、藤井先生、小林先生、納屋先生より、御同意のコメントを頂いております。

毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

説明ありがとうございました。

それでは、まず初めに慢性毒性試験及び発がん性試験の部分に行きたいと思いますが、先生方から特にコメントは頂いておりませんが、32ページのボックスの中に、事務局より、EFSAのほうでは、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の精巣上体の精子減少もしくは精子消失の発生頻度を影響としているということで、32ページにその頻度の表が示してありますが、先生方からはいずれも用量相関性は認められていないということ、佐藤先生からは、精巣の精上皮変性も影響は特にないというコメントを頂きまして、これは影響がないだろうということで御同意いただいておりますが、先生方、何か追加のコメント等ございましたら。

佐藤先生、何か。

○佐藤専門委員

大丈夫です。関連するような変化も全く認められていないので、影響ではないでしょうと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

せっかくなので、一言くらいお話ししたほうがいいのではないかと思うのですけれども、高木先生いかがでしょうか。

○高木専門委員

全く用量相関性がないということと、精上皮変性も影響はないということで、影響なしとして結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

石井先生、ちょっとマイクの調子が悪いようですが、影響がないということで御同意いただいたということで、ありがとうございました。

それでは、こちらは影響がないということで、このラットの試験を含め、いずれの試験も結果として、特に毒性学的影響は認められていない、及び発がん性試験は、ラット、マウスいずれも腫瘍性病変は認められていないという結果でございます。

それから、生殖発生毒性試験も、2世代繁殖試験、ラットの発生毒性試験については特に影響は認められていないという結果で、先生方からコメントも頂いておりません。

(3)の発生毒性試験、ウサギの試験において、体重抑制だとか摂餌量減少、それから赤色尿が認められておりますが、こちらについては、34ページの下のボックスの【事務局より】で、これらの変化についてARfDのエンドポイントとしませませんでしたということで、先生方からいずれも御同意いただいておりますが、こちらも一言ずつ頂ければと思います。

藤井先生、よろしく願いいたします。

○藤井専門委員

藤井でございます。事務局の御判断のとおり、投与初期の変化ではないということで、同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。小林先生。

○小林専門委員

抄録のデータを見ましても、事務局の判断でよろしいと思えました。以上です。

○小野座長

ありがとうございました。納屋先生。

○納屋専門参考人

納屋です。

ウサギの試験というのは強制経口投与でやりますので、必ず初回投与の後は対照群も含めて体重は一過性に下がります。それがこの試験でも確認されております。そういうことはこれまで私常々よく言っておりましたので、事務局の方、それをすごく覚えていてくださったのだろうと思います。事務局の方、ARfDのエンドポイントにされなかったというのは大変適切な判断だったと思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

いずれの先生方とも事務局案に御同意いただきましたということで、評価書については事務局案のままとさせていただきたいと思います。

吉田先生、よろしく願いします。

○吉田（緑）委員

吉田でございます。ありがとうございます。

ウサギの500で認められた赤色尿とあると、何となく血液とかこういうイメージなのですが、報告書を拝見すると“reddish”と書いてあるのですね。赤みがかかったという意味であって赤ではないので、それが分かるような記載にすると後々のためにいいのかなと思います。

というのは、この剤はほとんどの試験で最高用量まで何も出てこないものですから、ウ

サギでなぜかなというのも思うのですが、体重等が下がっていることは確かなので、これが毒性量であることはいいですけども、ウサギだと赤というと流産とかそういうことをイメージしてしまうので、“reddish”と色のことをどこかに入れるのは、生殖の先生、いかがでしょうか。赤色尿と赤みがかった尿というのは違うように思うのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

「赤みがかった尿」という記載にするということですか。

○吉田（緑）委員

それか、括弧して（reddish）と入れておくか。

○小野座長

先生方いかがでしょうか。reddishって、英語で入れるのですか。片仮名で入れると変な感じですね。

ちなみに、この剤は何色なのですか。

○中井専門官

ページをご覧ください。

○小野座長

この赤色尿の赤色の正体は、この剤か、代謝物か何かだったりするということはないですか。

○中井専門官

報告書と抄録を確認したのですけれども、観察結果と結論のみの記載でございまして、どこから色が来たかの考察はなされておりました。

○小野座長

分かりました。

吉田先生の意見としては、「赤色尿」と書かれてしまうと、血尿のようなイメージを持たれてしまう、結構ひどい毒性のようなイメージを持たれてしまうのではないかとということで、記載ぶりについて工夫をしたらということだと思うのですが、先生方、何かいい記載のアイデアがもしございましたら提案を。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

ウサギの試験はこの試験しかありませんので、ほかの毒性試験では検討されておられないので何とも言えないのですが、恐らくはその試験物質投与に関連した何かだろうと思いますが、これの果たして毒性かどうかという判断になると、また違うのですよね。

以前にもこういうものがあって、恐らく被験物質か代謝物の色だろうからということで削除したことがたしかあったと思います。それで、これは本当に毒性かということになると、甚だ疑問なので、今吉田先生からせっかくのいい御提案がございましたので、削除したいというのが私の見解です。

米国EPAでは、ウサギの試験は最高用量がNOAELだというような判断をしているようなのですよね。それを見ると、この500 mg/kgで起こった体重減少だとか、体重増加抑制だとか、摂餌量の減少は、米国EPAでは毒性とは取っていないくらいの判断のような軽い所見だろうと思います。

私もこの抄録というか、原著を見たときにも、確かに初回投与で体重は対照群も含めて下がっているけども、そんなに大した変化ではなかったのも、そういうふうな判断をしてもいいのかなとは思いますが、もしもこの試験が、毒性がそんなに強くないということになれば、EPAと同じようなADIになってもおかしくないくらいの試験、あまりにもウサギだけが鋭敏なのですよね。そういった意味から見ても、尿の色というのは、明らかな毒性だと判断できないのであれば、外してしまえというのが私の意見です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方でもし何か意見、コメント等ございましたらお願いできますか。

では、佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

納屋先生の御意見に同感です。

もし、どうしてもこの所見を削ってしまうのが嫌だとしたら、代替案としては、「赤色尿」ではなくて、「尿の赤色化」とするとマイルドな感じになるかなと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、お願いします。

○藤井専門委員

藤井です。

抄録を見ておきますと、「赤色様尿」というふうに、「様」が入っておりました。これは、私が考えるには、妊娠というか、胎児の死亡とか、胎児の生存や体重等その他の異常の発生率には関係がないようですので、所見の名前を残しても、これは毒性学的な意義が低いのではないかなと思いました。

以上です。

○小野座長

それは削除でいいのではないかという話ですか。それとも、残すということですか。

○藤井専門委員

残すにしても、「赤色様尿」と「様」というのを入れると、血液とは関係ないとは思いますが。あと、投与初期の10日から12日までの変化ですので、なぜこういうことが起こったのかちょっと分からないのですけれども、所見を削除まではしなくてもいいような。

○小野座長

表のタイトルは「認められた毒性所見」となっているので、これは毒性学的な影響でないと先生方が判断するのであれば、納屋先生の提案どおり、削除したほうがいい気もするのですけれども。

○藤井専門委員

そうですね。毒性所見ではないという判断をしていいかなと思います。

○小野座長

もしあえて、例えば「尿の赤色化」なのか記載はともかく、毒性所見ではないけど何か残したほうがいいのかということであれば、本文にちょっと残すということもありかと思うのですけれども、この表中には毒性所見と判断したものを書くことになっているので、少なくとも表中からは削除してはどうかと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○藤井専門委員

いいと思います。

○小野座長

あとは本文に何か書いておくかということだと思うのですけれども、その辺りはどうですか。そもそも本文にも要らないという。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

本文には既にご書いてございます。34ページの17行から18行にかけて文章として入っていますので。

○小野座長

今の本文だと、それはいわゆる毒性所見として書いている気がするのです。ほかの所見と並べているので。だから、もし残すにしてもちょっと別枠で。

○納屋専門参考人

個人的には、本文からも外しちゃっていいような気がします。体重減少ということで毒性というのは下の表30の中に入っていますので、最高用量では何らかの毒性兆候が認められているということだけでも十分ではないかと。

尿のことについてははっきり毒性かどうかは分からないので、尿に関する記載を削除するというのが、僕は座長が御提案のとおりでいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、もし御同意いただけるということであれば、表中も本文からも赤色尿の記載は削除という形にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

では、削除ということで、事務局、よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○小野座長

では、先に進みたいと思います。

遺伝毒性の説明はまだですよね。お願いします。

○中井専門官

遺伝毒性から御説明させていただければと思います。

では、35ページの2行目からが遺伝毒性試験となります。原体と、後ろのほうですが、代謝物等のM04を用いて試験が行われております。

まず、原体の結果でございます。結果を表31に記載してございまして、8行目からの本文になりますが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の最高用量で弱い染色体異常誘発作用が示唆されたが、小核試験を含むほかの試験結果は陰性であったことから、ホラムスルフロンは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという案にしております。

安井先生から、本文に対して修正をいただいております。ありがとうございます。

表31の内容にもなりますけれども、まず1点目、復帰突然変異試験に関しまして、安井先生より修正をいただいております。ありがとうございます。

それから、こちらの試験に関しましては、太田先生から頂いたコメントを御紹介させていただければと思います。36ページの4行目下のボックスを御覧ください。1行目のところですが、本剤はサルモネラ菌に対して強い抗菌性を示したため、20 µg/プレート以上の用量での評価はできなかったが、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験は2,000 µg/mLまで実施できて陰性結果が得られているので、遺伝子突然変異の誘発活性はないと判断されます。*in vitro*染色体異常試験のS-9 Mix非存在下、最高用量で弱い増加が認められているが、高用量で投与した小核試験、及びUDS試験の*in vivo*試験がいずれも陰性であったことから、遺伝毒性に関しては問題ないと考えますとコメントを頂いております。

この頂いたコメントに関連しまして、35ページの復帰突然変異試験のところにお戻りいただければと思うのですが、処理濃度のところを①②ともに5,000 µg/プレートまで記載してございます。先生から頂いた御意見で、20 µg/プレートまでしか評価ができなかったと頂いておりますので、当日の御検討のお願いとなり、大変恐縮なのですが、こちらの陰性の結果のところ脚注をつけまして、サルモネラ属の菌株においては、20 µg/プレート以上の用量で細胞毒性がみられたというような追記をさせていただければと考えております。

その試験の2つ下、染色体異常試験につきましても、太田先生より修正のコメントを頂いております。事務局の案では、①の処理濃度につきまして18.8 µg/mL以上と記載していたのですが、太田先生より、細胞の処理濃度は18.8 µg/mL以上ですが、その後の染色体分析まで行ったのは600、1,200、2,400 µg/mLの3用量のみなので、修正しましたというふうに頂いております。ありがとうございます。

36ページになります。次に、M04を用いた復帰突然変異試験が行われております。陰性という結果でございました。

遺伝毒性試験は以上になります。

○小野座長

ありがとうございました。

安井先生、太田先生から修文及びコメントを頂いておりますので、まず安井先生のほうからコメントを頂ければと思います。

○安井専門委員

安井です。

太田先生のコメントに同意します。特にコメントはほかにありません。

○小野座長

追加はございませんか。

○安井専門委員

追加はございません。以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

太田先生、コメントを頂いておりますが、事務局から脚注を追記したいという話もございましたが、それも含めてコメントを頂ければと思います。

○太田専門委員

太田です。

脚注の件は事務局の案で結構ですので、よろしく願いいたします。

それ以外に関しましては、特に追加のコメントはございません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、事務局のほうで脚注を入れていただくようお願いいたします。

では、遺伝毒性の部分も今の修文案でよろしいということですので、食品健康影響評価の部分に進みたいと思います。説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、37ページをお願いいたします。最後、食品健康影響評価の部分でございます。

4行目からが、動物体内運命試験の結果を記載してございます。こちらはラット②の試験を基に記載してございまして、単回経口投与後の48時間の吸収率は少なくとも20.6%と算出されました。

それから、残留放射能濃度は T_{max} 付近では肝臓で最も高く、ほかには、腎臓に比較的高い濃度が認められた。血中からの消失は比較的速やかであり、反復投与における放射能の蓄積性は認められなかった。投与放射能は、主に糞中に排出された。尿及び糞中から未変化のホラムスルフロンの、代謝物M01及びM02が認められ、主要成分は未変化のホラムスルフロンのであったというふうに記載をしてございます。

11行目からが、植物体内運命試験を記載してございます。とうもろこしにおける主要成分は未変化のホラムスルフロンの、てんさいでは、未変化のホラムスルフロンのほかに、10%TRRを超える代謝物として、M02、M04、M05、M06、M13及びグアニジンが認められたというふうに記載をしてございます。

15行目からは作物残留試験の結果を記載してございます。可食部の根部において、てんさいを用いて試験しましたところ、ホラムスルフロンの及び代謝物M02はともに定量限界未満であったというふうに記載をしてございます。

18行目からは、毒性試験の結果を記載してございます。各種毒性試験の結果から、ホラムスルフロンの投与による影響はウサギを用いた発生毒性における母動物の体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少のみに認められたとし、先ほど御議論いただきましたので、「赤色尿」の記載は削除を予定してございます。また、神経毒性、発がん性、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と記載してございます。

22行目からは、ばく露評価対象物質の検討について記載をしてございます。植物体内運命試験において、てんさいで10%TRRを超えて認められた代謝物がございましたけれども、これらのうち、M02はラットにおいても認められておりまして、作物残留試験において定量限界未満という結果でございました。

そのほかのM04などの代謝物は、てんさいでのみ10%TRRを超えて認められておりますが、これらの植物体内運命試験における残留濃度はいずれも低く、可食部ではいずれの代謝物も0.01 mg/kg未満であったというふうに記載をしてございます。この文章につきまして、本多先生より修正をいただいております。ありがとうございます。

以上のことから、「農産物のばく露評価対象物質のホラムスルフロンの（親化合物のみ）と設定した。」という案にしてございます。

こちらにつきまして、本多先生より、ばく露評価対象物質を親化合物のみとすることに同意しますとのコメントを頂いております。

32行目以降は、無毒性量及びADI、ARfDについて記載をしてございます。

まず33行目以降ですが、ADIについて記載をしてございまして、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はウサギを用いた発生毒性試験の50 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0.5 mg/kg体重/日をADIと設定したという案にしてございます。

38ページをお願いいたします。ARfDについて記載してございます。「また、ホラムスルフロンの単回投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったことからARfDは設定する必要がないと判断した」という案にしてございます。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

食品健康影響評価の部分については、本多先生から、ばく露評価対象物質について事務局案に同意というコメントを頂いた以外は、あと本文を修文いただいておりますが、それ以外は特にコメントは頂いておりません。

途中で楠原先生が質問された、作物残留試験で分析対象とする物質についての回答というのは何か見つかりましたか。

○横山課長補佐

提出されている資料からは詳細は分からなかったのですが、まず、この植物体内運命試験と作物残留試験を両方御覧いただき、今回確認されている、人が食べる部分、もしくは家畜の餌になるような残留が極めて低いというところはまずよろしいでしょうか。

その上で、どの代謝物を分析するか検討しているのではないかと思います。これは私の推測なのですが、先ほど楠原先生が御指摘されたM13は、18ページを御覧いただきますと、てんさいの茎葉部では認められていますが、非常に残留値が低くて、可食部でも、てんさいの可食部は根のほうになるのですが、検出はされていますが、量としましては0.001 mg/kg未満ということで極めて低い。

一方、とうもろこしでは、M02もしくはM04が主要な代謝物で、M13が出ておりません。代謝経路、抄録の一番後ろのほうの代-111ページを御覧いただきますと、親化合物からM13には植物経由で行くのですが、同じ植物経由でやはりM02まで行きますし、ピリミジン環がちぎれたほうのM04も結構出ておまして、M02を測ることで全体の全体のパスウェイが分かるのではないかと思いますのと、とうもろこしは家畜の飼料になりますので、動物と共通のものを測っておくと、ヤギとか家畜での残留性といったものを推測するときに情報が得られるのかなど、推測して調べたのですが、いかがでしょうか。

○楠原専門委員

どうもありがとうございました。

○小野座長

ありがとうございました。

事務局の推定ではありますが、という説明でした。

その説明を含めるかどうかは別として、食品健康影響評価の部分について先生方で何か追加でコメントがもしございましたら挙手をお願いします。ADI、ARfDの設定も含めてで

すね。事務局案で御同意ということですのでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、先生方御同意いただきましたので、本日の審議を踏まえ、ホラムスルフロンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量である50 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.5 mg/kg体重/日、また、急性参照用量ARfDについては、ホラムスルフロンの単回経口投与により生ずる可能性がある毒性影響は認められませんでしたので、急性参照用量ARfDは設定する必要はないというふうにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

それでは、今後の進め方について事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

今回御欠席されている永田先生からの修正もございましたので、評価書案が整いましたら先生方にメールで御確認をお願いさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○小野座長

はい、よろしくをお願いいたします。

○楠原専門委員

35ページの10行目の修文のところなのですけれども、「ホラムスルフロンは」というふうになったというのが最終版でよろしいのでしょうか。主語と述語の関係がないと思いますね。「ホラムスルフロンは」に対応する述語がないのではないかと。

○横山課長補佐

書きぶりを確認しまして、事務局のほうで整えさせていただいてもよろしいでしょうか。

○楠原専門委員

承知しました。

○小野座長

ほかの評価書の書きぶりを確認してください。日本語としての問題で、大きな問題ではないと思います。

○横山課長補佐

日本語の適切性を確認いたします。

○小野座長

よろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、評価書案は先生方にもう一度お送りさせていただきます。ありがとうございました。

○小野座長

そうしましたら、この先。

○横山課長補佐

そうしましたら、事務局から資料5について御説明させていただきます。

○小野座長

お願いします。

○横山課長補佐

資料5、1ページの資料になります。

前回のこの調査会の後の食品安全委員会での状況について御報告申し上げます。

1番のところ御覧いただきますと、表の11剤につきまして、リスク管理機関から意見聴取がございました。

また、2番のところにございます1剤につきまして、国民からの意見・情報の募集を行っております。

また、3にございます8剤につきまして、リスク管理機関に評価結果を通知しております。

ありがとうございました。以上でございます。

○小野座長

事務局から審議等の状況について説明がございましたが、先生方から何か御意見、御質問がございますでしょうか。ございませんでしょうか。

それでは、続いて事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

今後の日程でございます。

本調査会につきまして、次回は4月22日木曜日の開催を予定しております。今週中には資料をお送りさせていただきますので、よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございます。

今週中に資料が来るらしいですので、引き続きよろしくをお願いいたします。

以上ですが、先生方から何かございますでしょうか。よろしいですか。事務局のほうもよろしいでしょうか。

では、ございませんでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。ありがとうございました。

以上