

令和3年6月14日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬第四専門調査会

座長 小野 敦

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和2年12月14日付け厚生労働省発生食1214第4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ホラムスルフロンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

ホラムスルフロン

2021年6月

食品安全委員会農薬第四専門調査会

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第四専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①.....	8
(2) ラット②<参考資料>.....	13
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) とうもろこし.....	15
(2) てんさい.....	18
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	20
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	22
(3) 土壌吸脱着試験.....	23
(4) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験①(緩衝液).....	26
(3) 水中光分解試験②(自然水).....	27
(4) 水中光分解試験③(自然水).....	27
5. 土壌残留試験.....	27
6. 作物等残留試験.....	28
(1) 作物残留試験.....	28
(2) 推定摂取量.....	28
7. 一般薬理試験.....	28

8. 急性毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	31
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	31
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	31
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	31
(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	32
(3) 80週間発がん性試験(マウス)	33
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	33
(2) 発生毒性試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	34
III. 食品健康影響評価	37
・別紙1：代謝物/分解物略称	42
・別紙2：検査値等略称	43
・別紙3：作物残留試験成績	44
・参照	45

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2011年 4月 7日 初回農薬登録（芝）
- 2014年 1月 10日 厚生労働大臣から残留基準に係る食品健康影響評価について要請（ホラムスルフロンを含む29品目一括削除）（厚生労働省発食安0110第2号）
- 2014年 1月 15日 関係書類の接受（参照2）
- 2014年 1月 20日 第500回食品安全委員会（要請事項説明、審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照3）
- 2014年 11月 17日 残留農薬基準告示（参照4）
- 2020年 8月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：てんさい）
- 2020年 12月 14日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1214第4号）、関係書類の接受（参照5～49）
- 2020年 12月 22日 第801回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2021年 3月 31日 第7回農薬第四専門調査会
- 2021年 4月 27日 第814回食品安全委員会（報告）
- 2021年 4月 28日 から5月27日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 6月 14日 農薬第四専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿>

（2020年4月1日から）

小野 敦（座長）	小林健一	中山真義
佐藤 洋（座長代理）	杉原数美	藤井咲子
石井雄二	高木篤也	本多一郎
太田敏博	永田 清	安井 学
楠原洋之		

<第7回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

納屋聖人（元国立研究開発法人産業技術総合研究所主任研究員）

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「ホラムスルフロン」(CAS No. 173159-57-4)について、各種資料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(とうもろこし及びてんさい)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ホラムスルフロン投与による影響は、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の体重減少/増加抑制及び摂餌量減少のみに認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をホラムスルフロン(親化合物のみ)と設定した。

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/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ホラムスルフロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

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：ホラムスルフロン

英名：foramsulfuron (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[2-(ジメチルカルバモイル)-5-ホルムアミドフェニルスルホニル]尿素

英名：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-[2-(dimethylcarbamoyl)-5-formamidophenylsulfonyl]urea

CAS (No. 173159-57-4)

和名：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]-4-(ホルミルアミノ)-*N,N*-ジメチルベンズアミド

英名：2-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]-4-(formylamino)-*N,N*-dimethylbenzamide

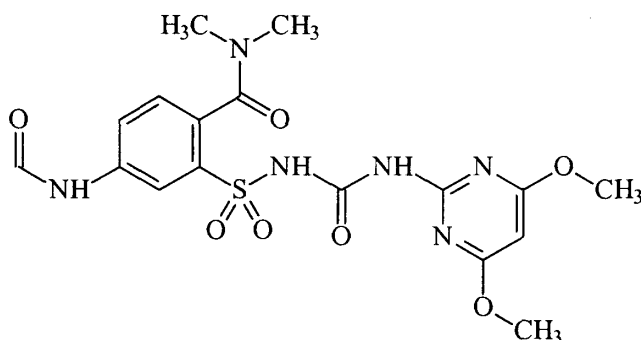
4. 分子式

$C_{17}H_{20}N_6O_7S$

5. 分子量

452.44

6. 構造式



7. 開発の経緯

ホラムスルフロンは、ヘキスト・シェーリング・アグレボ社（現バイエルクロッ

プサイエンス社) により開発されたスルホニルウレア系除草剤であり、アセト乳酸合成酵素 (ALS) 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考えられている。国内では、2011年に芝用除草剤として初回農薬登録された。海外では芝、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いる。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請 [適用拡大：てんさい (ALS 阻害剤耐性¹⁾] の要請がなされている。

¹ ALS 遺伝子に突然変異を有する選抜品種であり、遺伝子組換え及びゲノム編集植物ではない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ホラムスルフロンのフェニル環の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン」という。）及びピリミジン環の2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン」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比放射能（質量放射能）からホラムスルフロンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

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①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各3匹）に[phe-¹⁴C]ホラムスルフロンを10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は1,000 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血液及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量投与後の血液及び血漿中放射能濃度は、雄で30分後、雌で1時間後にC_{max}に達し、その後の消失も比較的速やかであり、T_{1/2}は雌雄とも20時間未満であった。高用量投与後では、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。（参照6、10）

表1 血液及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重投与群				1,000 mg/kg 体重投与群			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
C _{max} (µg/g)	0.554	0.903	0.429	0.691	9.20	11.6	6.73	14.8
T _{max} (hr)	0.5	0.5	1.0	1.0	4.0	4.0	4.0	4.0
T _{1/2} (hr)	11.4 ^a	18.5 ^a	4.06 ^b	5.44 ^c	NA	2.41 ^b	2.19 ^b	2.87 ^b
AUC _{0-t} (hr・µg/g)	2.93	5.03	2.22	4.31	NA	84.7	47.9	102
AUC _{0-∞} (hr・µg/g)	3.11	5.80	2.51	4.38	NA	88.7	49.6	110

NA：計算されず

^a：投与12~30時間後の血液又は血漿中濃度より算出

^b：投与4~12時間後の血液又は血漿中濃度より算出

^c：投与4~30時間後の血液又は血漿中濃度より算出

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1.(1)④c.] における胆汁、尿、ケージ洗浄液、ケージ屑及びカーカス中放射能の合計から、投与後48時間の吸収率は少なくとも20.6%

と算出された。(参照 6、9)

② 分布

a. 単回投与

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] ホラムスルフロンを低用量若しくは高用量でそれぞれ単回経口投与した後又は尿及び糞中排泄試験 [1.(1)④a.] の投与後に、臓器及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量投与群の多くの臓器及び組織は雄で投与 0.5~1 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。投与 30 時間後には大部分の臓器及び組織は最高濃度の 1/10 未満となった。高用量投与群では、雌雄とも投与 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 時間後には大部分の臓器及び組織で検出限界未満となった。

尿及び糞中排泄試験の投与 72 時間後に採取した臓器及び組織中残留放射能濃度は、低用量投与群でほとんどの臓器及び組織で検出限界未満か 0.003 µg/g 以下であった。高用量投与群では肝臓、心臓、脾臓及び脂肪で比較的高い濃度 (約 0.5 µg/g 以上) の残留放射能が検出されたが、そのほかの多くの臓器及び組織における濃度は低かった。(参照 6、8、10)

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	試料採取時間、試験	雄	雌
10 mg/kg 体重	T _{max} 付近 ^a 、試験①	肝臓(1.06)、血漿(0.903)、腎臓(0.668)、甲状腺(0.558)、血液(0.554)、肺(0.279)、心臓(0.246)、副腎(0.237)、眼(0.147)、カーカス(0.135)、脾臓(0.130)、筋肉(0.096)、骨(0.082)、脂肪(0.076)、生殖腺(0.072)、脳(0.032)	肝臓(3.81)、腎臓(1.07)、血漿(0.691)、甲状腺(0.538)、血液(0.429)、肺(0.384)、心臓(0.317)、副腎(0.28)、生殖腺(0.242)、カーカス(0.198)、脾臓(0.189)、筋肉(0.136)、眼(0.106)、脂肪(0.091)、骨(0.075)、脳(0.04)
	投与 30 時間後、試験①	肝臓(0.288)、腎臓(0.113)、カーカス(0.075)、肺(0.061)、心臓(0.043)、血漿(0.029)、脾臓(0.015)、血液(0.011)、筋肉(0.01)、生殖腺(0.009)、眼(0.007)、骨(0.004)、その他(ND)	カーカス(0.106)、肝臓(0.078)、腎臓(0.038)、副腎(0.018)、生殖腺(0.017)、心臓(0.016)、肺(0.016)、血漿(0.01)、脾臓(0.008)、筋肉(0.005)、眼(0.002)、その他(ND)
	投与 72 時間後、試験②	筋肉(0.003)、肝臓(0.002)、副腎、血液、眼、脂肪(腎周囲)及び皮膚(0.001)、その他(ND)	肝臓及び筋肉(0.002)、副腎、カーカス、眼、卵巣及び脂肪(腎周囲)(0.001)、その他(ND)
1,000 mg/kg 体重	T _{max} 付近 ^a 、試験①	肝臓(63.3)、甲状腺(62.9)、副腎(24.7)、腎臓(20.3)、血漿(11.6)、肺(9.58)、血液(9.20)、心臓(7.89)、カーカス(6.21)、脾臓(5.88)、眼(5.48)、脂肪(4.36)、筋肉(4.23)、骨(3.38)、生殖腺(2.70)、脳(ND)	肝臓(65.7)、血漿(14.8)、腎臓(11.4)、副腎(10.4)、生殖腺(7.88)、血液(6.73)、カーカス(6.19)、心臓(5.02)、眼(4.26)、肺(4.10)、筋肉(3.20)、脾臓(1.81)、骨(0.685)、その他(ND)
	投与 30 時間後、試験①	甲状腺(78.7)、副腎(61.2)、眼(7.69)、肝臓(6.79)、カーカス(2.53)、その他(ND)	甲状腺(68.8)、副腎(35.6)、生殖腺(12.8)、カーカス(7.89)、眼(7.19)、肝臓(3.84)、その他(ND)
	投与 72 時間後、試験②	脾臓(1.61)、心臓(0.813)、脂肪(腎周囲)(0.653)、肝臓(0.480)、副腎(0.309)、精巣(0.293)、筋肉(0.182)、脳(0.152)、骨(0.130)、皮膚(0.104)、血液(0.101)、血漿(0.036)、カーカス(0.032)、腎臓(0.006)、眼(0.005)、肺(0.004)、甲状腺(ND)	脾臓(0.551)、肝臓(0.510)、脂肪(腎周囲)(0.485)、心臓(0.459)、卵巣(0.264)、副腎(0.196)、筋肉(0.180)、骨(0.146)、脳(0.131)、皮膚(0.116)、血液(0.097)、カーカス(0.094)、血漿(0.018)、腎臓(0.007)、肺(0.005)、その他(ND)

注) ・試験①：SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] ホラムスルフロンを低用量又は高用量でそれぞれ単回経口投与後に試料採取

・試験②：尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] に用いた動物から試料採取 [SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C] ホラムスルフロンを低用量又は高用量でそれぞれ単回経口投与後に試料採取]

a：低用量投与群の雄で投与 0.5 時間後、雌で投与 1 時間後、高用量投与群の雌雄で投与 4 時間後
ND：検出されず

b. 反復投与

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] ホラムスルフロンを低用量で 1 日 1 回、14 日間経口投与し、投与 1 日及び 14 日の投与 24 時間後に試料を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与 14 日の肝臓の放射能濃度は投与 1 日に比べて雄が約 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。（参照 6、12）

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	投与期間	
	投与 1 日	投与 14 日
雄	肝臓(0.079)、皮膚(0.022)、腎臓(0.021)、筋肉(0.018)、血漿(0.017)、血液(0.012)、骨(0.009)、肺(0.008)、精巣(0.005)、脂肪(腎)及び脾臓(0.004)、眼、心臓及び甲状腺(0.002)、脳及び副腎(0.001)	肝臓(0.222)、精巣(0.073)、皮膚(0.042)、腎臓(0.027)、脳及び甲状腺(0.020)、血漿及び肺(0.019)、心臓(0.013)、血液、脂肪(腎)及び骨(0.012)、脾臓(0.009)、筋肉(0.008)、眼及び副腎(0.003)
雌	肝臓(0.114)、腎臓(0.048)、皮膚(0.026)、脂肪(腎)(0.019)、血漿(0.015)、血液(0.012)、筋肉(0.011)、骨(0.009)、肺(0.006)、脾臓(0.005)、心臓(0.004)、脳及び卵巣(0.003)、眼及び副腎(0.002)、甲状腺(0.001)	肝臓(0.280)、皮膚(0.166)、腎臓(0.026)、肺(0.022)、血漿(0.021)、心臓及び骨(0.019)、脾臓(0.016)、血液及び筋肉(0.014)、脂肪(腎)(0.013)、脳(0.008)、眼(0.005)、卵巣及び副腎(0.003)、甲状腺(0.002)

注) 皮膚については尿による汚染の可能性あり

③ 代謝（反復投与）

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④b.] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に示されている。

単回投与 [1. (2) ②] の場合と同様、未変化のホラムスルフロンが主要成分であり、そのほか代謝物 M01 及び M02 が同定された。代謝物の種類に反復投与による相違は認められなかった。（参照 6、12）

（抄録：代-32～36 頁）

表 4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

性別	試料	ホラムスルフロン	代謝物
雄	尿	4.00	M02(4.08)、M01(3.50)
	糞	64.3	ND
雌	尿	5.27	M02(2.41)、M01(1.65)
	糞	98.1	ND

注) [phe-¹⁴C]ホラムスルフロン (10 mg/kg 体重/日) を 14 日間反復投与後 48 時間に尿及び糞試料を採取

ND：検出されず

ラットにおけるホラムスルフロンの主要代謝経路は、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。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄（単回投与）

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]ホラムスルフロンを低用量又は高用量でそれぞれ単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

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、尿中排泄量は少なかった。（参照 6、8）

表 5 尿及び糞中排泄率（投与後 72 時間：%TAR）

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	5.07	5.82	1.30	1.46
糞	90.0	89.5	94.4	97.1
ケージ洗浄液	0.244	0.310	0.063	0.088
カーカス	0.003	0.010	0.003	0.009
合計	95.3	95.6	95.8	98.7

b. 尿及び糞中排泄（反復投与）

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]ホラムスルフロンを低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

反復投与後の尿及び糞中への排泄割合は、単回投与の場合とほぼ同様であり、主に糞中に排泄された。雄の胃腸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。（参照 6、12）

表 6 尿及び糞中排泄率（14 日間反復投与後 48 時間：%TRR^a）

投与量	10 mg/kg 体重	
	雄	雌
尿	11.5	7.42
糞	61.0	88.8
ケージ洗浄液	2.26	0.484
カーカス(胃腸管含む)	24.5	3.12
臓器/組織	0.704	0.139

^a：最終投与後 48 時間に各試料中に回収された放射能の総量に対して算出された割合

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 4 匹）に[phe-¹⁴C]ホラムスルフロ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。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

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。（参照 6、9）

表 7 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重					
	採取時間 (hr)	0 - 6	6 - 12	12 - 24	24 - 48	累計
胆汁		1.12	1.24	1.23	0.609	4.20
尿		10.5			2.17	12.7
糞		62.9			12.7	75.6
ケージ洗浄液		-	-	-	1.77	1.77
ケージ屑		-	-	-	0.446	0.446
カーカス		-	-	-	1.51	1.51
合計						96.2

-: 測定せず

/: 該当せず

(2) ラット②<参考資料²>

SD ラット（一群雌雄各 1~2 匹）に[phe-¹⁴C]ホラムスルフロンを低用量若しくは高用量又は[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロンを低用量で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

試験の概要は表 8 に示されている。

表 8 試験の概要

試験群	標識位置	投与量 (mg/kg 体重)	性別/匹数	試験期間 (日)	採取試料
①血中濃度	phe	10、1,000	雌雄/各 1 匹	3	血液
②代謝、 ③尿及び糞中排泄 (分布)	phe	10	雌雄/各 2 匹	7	尿、糞、CO ₂ 、臓器及び組織、カーカス ³
		1,000	雌雄/各 1 匹		
	pyr	10	雌雄/各 2 匹	3	

① 血中濃度

SD ラットに[phe-¹⁴C]ホラムスルフロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、投与 72 時間後までの血中濃度推移（計 13 時点）が検討された。

低用量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 時間後まで速やかに減少し、以降一定の低い濃度で推移した。高用量投与群においても投与 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

² 供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

³ 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。）。

て顕著ではなく、吸収又は排泄の遅延が示唆された。最終半減期は低用量投与群の雄で約 61 時間、雌で約 79 時間、高用量投与群の雄で約 56 時間、雌で約 57 時間であった。(参照 6、7)

② 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1.(2)③] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 9 に示されている。

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 の 3 成分が同定された。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の代謝物であり、[1.(1)①b.] で示されたように吸収率が 20.6% と低いことから、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。また、標識位置の違いにより、代謝物 M02 は [phe-¹⁴C] ホラムスルフロンの投与群でのみ認められた。(参照 6、11)

(抄録：代-28～31 頁)

表 9 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	ホラムス ルフロンの	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ホラムス ルフロンの	10 mg/kg 体重	雄	尿	0-72	1.72	M02(2.25)、M01(0.831)、未同定(0.023)
			糞	0-72	74.0	M02(8.42)、未同定(0.176)
		雌	尿	0-72	2.13	M02(2.30)、M01(0.777)、未同定(0.023)
			糞	0-72	72.3	M02(8.67)、未同定(0.095)
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	0-72	0.429	M01(0.313)、M02(0.239)、未同定(0.027)
			糞	0-72	80.4	M02(3.38)、M01(0.489)、未同定(5.86)
		雌	尿	0-72	0.429	M02(0.330)、M01(0.292)
			糞	0-72	77.7	M01(2.77)、M02(1.26)、未同定(5.64)
[pyr- ¹⁴ C] ホラムス ルフロンの	10 mg/kg 体重	雄	尿	0-24	2.07	M01(2.61)、未同定(3.89)
			糞	0-24	73.2	ND
		雌	尿	0-24	2.99	M01(2.47)、未同定(3.62)
			糞	0-24	73.4	ND

ND：検出されず

未同定：未同定の高極性成分

③ 尿及び糞中排泄

SD ラットに [phe-¹⁴C] ホラムスルフロンの若しくは [pyr-¹⁴C] ホラムスルフロンの低用量でそれぞれ単回経口投与又は [phe-¹⁴C] ホラムスルフロンの高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

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

排泄量は少なかった。いずれの投与群においても、試験終了時のカーカスから放射能は検出されなかった。呼気への排泄はほとんど認められなかった。

試験終了時に採取した臓器及び組織中の残留放射能は、[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン投与後の肝臓（雄：0.032 µg/g、雌：0.044 µg/g）を除き、いずれも定量限界未満であった。吸収、排泄経路に標識位置による大きな差はみられなかった。（参照 6、7）

表 10 尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[phe- ¹⁴ C] ホラムスルフロン ^a				[pyr- ¹⁴ C] ホラムスルフロン ^b	
	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	9.58	10.8	3.80	5.08	9.17	9.35
糞	86.4	84.9	94.0	90.9	87.3	86.8
呼気(¹⁴ CO ₂)	0.001	0.001	0.000	0.000	0.018	0.016
ケージ洗浄液	0.099	0.053	0.036	0.083	0.212	0.146
カーカス	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
合計	96.1	95.8	97.8	96.1	96.6	96.3

a：投与後 168 時間の試料（ただし、呼気(CO₂)は投与後 2 日間）

b：投与後 72 時間の試料（ただし、呼気(CO₂)は投与後 2 日間）

LOQ：定量限界

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

とうもろこし（品種：P3394 又は P3395IR）を播種し、水和剤に調製した [phe-¹⁴C]ホラムスルフロンを 60 g ai/ha（1 倍処理）又は 240 g ai/ha（4 倍処理）の用量でそれぞれ播種 37 日後及び 44 日後のとうもろこしに均一に散布した。同様に水和剤に調製した [pyr-¹⁴C]ホラムスルフロンを 1 倍及び 4 倍処理の用量でそれぞれ播種 41 日後のとうもろこしに均一に散布した。処理後、経時的に植物体全体、茎葉又は子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各処理区における採取時期及び試料は表 11 に示されている。

表 11 各処理区における採取時期及び試料

処理区		処理後日数(日)	採取試料
[phe- ¹⁴ C]ホラムスルフロン	1 倍	0、14、27、42	植物体全体
		60	茎葉
		77	茎葉及び子実
	4 倍	60	茎葉
		77	茎葉及び子実
[pyr- ¹⁴ C]ホラムスルフロン	1 倍	0、14、(28)、42	植物体全体
		85	茎葉
		106	茎葉及び子実
	4 倍	85	茎葉
		106	茎葉及び子実

(): 試料採取したが分析に供さなかった。

とうもろこし各試料における放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン及び[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン処理区において、試料中残留放射能は経過日数とともに減少傾向が認められた。

[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン 1 倍処理区の植物体全体 (未成熟) では、処理直後で残留放射能の大部分が未変化のホラムスルフロンであり、代謝物 M01 が僅かに認められた。処理 60 日後及び 77 日後の 1 倍及び 4 倍処理区の茎葉では、未変化のホラムスルフロンのほか、代謝物 M01 及び M02 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン 1 倍処理区の植物体全体 (未成熟) では、[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン処理区と同様に処理直後で残留放射能の大部分は未変化のホラムスルフロンであり、代謝物 M04 が僅かに認められた。処理 85 日後及び 106 日後の 1 倍及び 4 倍処理区の茎葉では、未変化のホラムスルフロンが最大で 54.7%TRR (1.37 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 M01 及び M04 が認められたがいずれも 10%TRR 未満であった。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 (0.001 mg/kg) 認められた。(参照 6、13)

表 12-1 とうもろこし各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR/mg/kg)
([phe-¹⁴C]ホラムスルフロン処理)

処理区	試料	処理後日数(日)	総残留放射能 ^a (mg/kg)	表面洗浄液 ^a	ホラムスルフロン ^b	代謝物 ^b
1 倍処理	植物体全体(未成熟)	0	2.28	85.6/1.96	95.9/1.44	M01(3.1/0.046)、未同定(0.8/0.012)
					95.5/2.92	M01(3.2/0.098)、未同定(0.7/0.023)
		14	0.203	51.5/0.106	/	/
		27	0.121	8.5/0.010	/	/
	42	0.096	/	/	/	
	茎葉	60	0.104	/	4.5/0.008	M02(5.6/0.009)、M01(2.2/0.004)、未同定①(10.3/0.017)、未同定②(6.7/0.011)
		77	0.093	/	3.0/0.003	M02(7.4/0.008)、M01(1.8/0.002)、未同定①(13.0/0.015)、未同定②(8.9/0.010)
子実	77	0.001	/	/	/	
4 倍処理	茎葉	60	0.894	/	9.9/0.117	M02(8.8/0.104)、M01(2.1/0.025)、未同定①(9.0/0.106)、未同定②(4.4/0.052)
		77	1.95	/	5.1/0.042	M02(3.4/0.028)、M01(1.7/0.014)、未同定(8.1/0.066)
				/	8.4/0.258	M02(3.7/0.113)、M01(1.1/0.035)、未同定①(13.8/0.423)、未同定②(2.5/0.078)
	子実	77	0.010	/	ND	未同定(15.1/0.003)

注) 処理後日数 0 日の分析値は、表面洗浄液及び抽出液中代謝物を含む。

/ : 分析されず

ND : 検出されず

a : 2 試料の平均値 (ただし、4 倍処理区子実は 5 試料の平均値)

b : 1 試料の分析値

表 12-2 とうもろこし各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR/mg/kg)
([pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン処理)

処理区	試料	処理後日数(日)	総残留放射能 ^a (mg/kg)	表面洗浄液 ^a	ホラムスルフロン ^b	代謝物 ^b
1 倍処理	植物体全体 (未成熟)	0	2.88	93.0/2.67	97.9/2.05	M04(1.9/0.039)
					97.4/3.58	M04(1.6/0.058)
		14	1.02	83.5/0.848		
		42	0.366	82.6/0.303		
	茎葉	85	0.413		38.9/0.091	M04(3.9/0.009)、M01(2.7/0.006)、 未同定(9.3/0.022)
		106	0.401		31.2/0.157	M04(3.0/0.015)、M01(2.6/0.013)、 未同定(11.0/0.056) ^c
子実	106	0.001				
4 倍処理	茎葉	85	1.66		54.7/1.37	M04(3.0/0.075)、M01(1.7/0.043)、 未同定(8.8/0.219)
		106	1.87		47.6/1.17	M04(3.8/0.094)、M01(1.9/0.047)、 未同定(8.4/0.207)
	子実	106	0.004		15.5/0.001	未同定(6.7/<0.001)

注) ・処理後日数 0 日の分析値は、表面洗浄液及び抽出液中代謝物を含む。

／：分析されず

a：2 試料の平均値

b：1 試料の分析値

c：少なくとも 2 成分の極性物質を含む。

(2) てんさい

てんさい (スルホニルウレア系除草剤抵抗性品種) に、[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン又は[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロンを 28.8 g ai/ha の用量で 2 回散布し (1 回目：2~4 葉期、2 回目：4~8 葉期)、1 回目散布から 112 日後のてんさい収穫期に茎葉部と根部に分けて採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさい各試料における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン及び[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロンにおいて、処理後の茎葉部及び根部試料中の残留放射能濃度はいずれも低く、各試料中に未変化のホラムスルフロンは僅かに認められた (1.8%TRR~9.3 %TRR)。

[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン処理後の茎葉部における主要代謝物は M05 (11.0%TRR/0.002 mg/kg) 及び M13 (19.0%TRR/0.004 mg/kg) であり、代謝物 M02、M03 及び M06 が 10%TRR 未満で認められた。根部の主要代謝物は M02 (11.3%TRR/0.002 mg/kg) 及び M06 (13.9%TRR/0.003 mg/kg) であり、ほかに代謝物 M03、M05 及び M13 が 10%TRR 未満で認められた。

[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン処理後の茎葉部における主要代謝物は M13 (10.0%TRR/0.003 mg/kg) 及びグアニジン (39.6%TRR/0.013 mg/kg) であり、代謝物 M04 及び M08 が 10%TRR 未満で認められた。根部では代謝物 M04

(28.9%TRR/0.004 mg/kg) 及びグアニジン (10.7%TRR/0.001 mg/kg) が主要代謝物として認められた。(参照 6、14、15)

表 13-1 てんさい各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR/mg/kg)
([phe-¹⁴C]ホラムスルフロン処理)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	ホラムスルフロン	代謝物	抽出残渣
茎葉部	0.020	8.7/ 0.002	M13(19.0/0.004)、M05(11.0/0.002)、M02(9.0/0.002)、M03(8.8/0.002)、M06(1.6/<0.001)、未同定(16.0 ^a /0.003)	26.0/ 0.005
根部	0.019	1.8/ <0.001	M06(13.9/0.003)、M02(11.3/0.002)、M03(6.7/0.001)、M05(4.8/0.001)、M13(0.9/<0.001)、未同定 (8.6 ^b /0.002)	37.5/ 0.007

a : 6 種の化合物を含む (最大 7.2%TRR、0.001 mg/kg)。

b : 3 種の化合物を含む (最大 4.2%TRR、0.001 mg/kg)。

表 13-2 てんさい各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR/mg/kg)
([pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン処理)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	ホラムスルフロン	代謝物	抽出残渣
茎葉部	0.034	9.3/ 0.003	グアニジン(39.6/0.013)、M13(10.0/0.003)、M04(7.6/0.003)、M08(2.5/0.001)、未同定 (17.6 ^a /0.006)	8.1/ 0.003
根部	0.013	2.8/ <0.001	M04(28.9/0.004)、グアニジン(10.7/0.001)、未同定(12.6 ^b /0.002)	13.7/ 0.002

a : 8 種の化合物を含む (最大 4.8%TRR、0.002 mg/kg)。

b : 11 種の化合物を含む (最大 2.8%TRR、<0.001 mg/kg)。

植物におけるホラムスルフロンの主要代謝経路は、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 及び M06 の生成、④代謝物 M04 のピリミジン環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。

3. 土壤中運命試験⁴

(1) 好氣的土壤中運命試験

シルト質埴壤土及び壤質砂土（米国）の水分含量を約 75%に調整し、25°Cの暗所で少なくとも 2 日間プレインキュベーション後、[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン又は[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロンを 0.069 mg/kg 乾土（60 g ai/ha 相当）の用量で添加し、暗条件下 366 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 14 に示されている。

ホラムスルフロンは速やかに分解し、いずれの標識体及び土壤においても処理 14 日後には 50%TAR 以下に減少した。分解物 M01 がいずれの標識体及び土壤においても処理 3 日後に 8.8%TAR～10.4%TAR 認められ、その後比較的速やかに減少した。分解物 M04 が[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン処理 30～188 日後の壤質砂土において 10%TAR を超えて認められた。そのほか、分解物 M02 及び M03 が[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン処理後の両土壤で認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。¹⁴CO₂ の生成量は、[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン処理土壤で多く、最大 21.5%TAR 検出された。

好氣的土壤におけるホラムスルフロンの推定半減期は、シルト質埴壤土で 12.7 日、壤質砂土で 10.3 日と算出された。（参照 6、16）

⁴ いずれの試験においても、土性は USDA 分類に基づく。

表 14-1 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)
 ([phe-¹⁴C]ホラムスルフロン)

土壌	処理後日数(日)	0 ^a	3	14	30	90	188	290	366
シルト質埴壤土	抽出画分	99.7	81.0	41.3	31.2	18.6	10.3	8.7	6.9
	ホラムスルフロン	96.9	68.0	36.0	25.5	14.2	5.0	2.8	1.9
	M01	ND	10.4	1.8	4.4	3.3	0.8	ND	0.3
	M02	2.3	ND	ND	ND	ND	0.3	ND	0.2
	M03	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	0.7	0.7
	その他の成分	0.6	2.7	3.5	1.4	1.1	3.7	5.2	3.7
	抽出残渣	2.2	29.8	60.0	71.0	84.6	87.4	62.3	79.8
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.0	0.1	0.3	0.6	0.8	0.8
	揮発性有機化合物	NA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
壤質砂土	抽出画分	102	79.2	49.6	30.9	17.1	7.9	7.4	4.8
	ホラムスルフロン	96.6	62.7	40.6	23.7	8.2	2.8	1.9	0.8
	M01	ND	10.0	5.3	3.8	2.2	0.6	0.3	ND
	M02	4.2	4.9	2.2	1.4	3.3	0.7	ND	0.5
	M03	ND	0.8	0.4	0.5	ND	1.2	ND	0.8
	その他の成分	0.8	0.8	1.1	1.5	3.4	2.6	5.2	2.7
	抽出残渣	0.2	23.1	50.1	71.1	83.3	88.3	76.2	82.4
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.0	0.1	0.4	0.9	1.0	1.1
	揮発性有機化合物	NA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注) 分解物の同定はアセトニトリル/水/0.1M 酢酸アンモニウム抽出画分を用いて行われた。

ND : 検出されず、NA : 測定せず

^a : 2 反復分析の結果の平均

表 14-2 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)
([pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン)

土壤	処理後日数(日)	0 ^a	3	14	30	90	188	290	366
シルト 質埴壤 土	抽出画分	99.0	87.7	51.7	38.9	21.0	11.8	7.9	6.8
	ホラムスルフロン	96.9	74.4	49.7	33.3	15.6	4.1	2.1	1.4
	M01	1.6	9.9	0.1	1.4	3.0	2.6	1.0	0.5
	M04	0.5	ND	ND	1.9	1.8	0.8	1.4	1.2
	その他の成分	0.0	3.4	1.9	0.8	0.7	4.3	3.4	3.7
	抽出残渣	2.2	22.2	51.3	61.4	75.0	75.8	57.8	63.2
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.0	1.3	6.2	11.7	8.0	11.5
	揮発性有機化合物	NA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
壤質砂 土	抽出画分	103	82.9	50.3	42.2	30.1	17.3	6.5	8.1
	ホラムスルフロン	99.6	71.5	37.3	24.0	11.1	3.2	2.0	ND
	M01	ND	8.8	4.0	4.8	1.4	0.5	ND	ND
	M04	3.0	2.6	7.6	13.4	14.9	13.2	3.5	5.3
	その他の成分	0.0	0.0	1.4	0.0	2.7	0.4	1.0	2.9
	抽出残渣	0.1	22.6	50.7	55.1	55.7	54.5	42.9	47.2
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.0	4.0	11.4	16.8	20.4	21.5
	揮発性有機化合物	NA	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1

注) 分解物の同定はアセトニトリル/水/0.1M 酢酸アンモニウム抽出画分を用いて行われた。

ND : 検出されず、NA : 測定せず

^a : 2 反復分析の結果の平均

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

砂壤土 (英国) 50 g (乾土) を三角フラスコに秤量後、湛水 1 cm となるように脱イオン水を添加し、窒素気流下 20°C の暗所で 12 日間プレインキュベーション後、[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン又は[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロンを 0.092 mg/kg 乾土 (90 g ai/ha 相当) の用量で添加し、暗条件下 128 日間インキュベートして、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 15 に示されている。

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、いずれの標識体処理においても 128 日後で 60%TAR 以上が未変化のホラムスルフロンとして残存した。10%TAR を超える分解物は認められなかった。[pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン処理で認められた分解物 M08 を除き、同定された分解物は好氣的条件で認められた分解物と共通していた。

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 日と算出された。

(参照 6、17)

表 15 嫌氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数(日)	0 ^a	8	14	56	92	128
[phe- ¹⁴ C] ホラムス ルフロ	表層水+抽出画分 ^b	104	92.2	91.7	89.1	89.9	84.9
	ホラムスルフロ	92.7	82.7	81.0	78.1	70.9	61.7
	M01	1.3	0.1	0.1	2.7	4.2	6.5
	M02	1.2	3.0	5.5	0.6	4.9	4.7
	M03	ND	ND	ND	ND	0.2	3.5
	その他の成分 ^c	9.0	6.4	5.0	7.7	9.6	8.3
	抽出残渣	NA	9.1	9.6	12.3	16.4	19.3
	¹⁴ CO ₂	NA	<0.05	0.1	0.1	0.1	<0.05
[pyr- ¹⁴ C] ホラムス ルフロ	表層水+抽出画分 ^b	107	96.9	96.2	89.4	89.8	83.7
	ホラムスルフロ	95.8	86.1	85.5	79.5	74.6	60.1
	M01	0.8	1.2	1.8	2.9	3.4	5.7
	M04	4.3	2.7	5.4	2.8	2.3	ND
	M08	ND	ND	ND	1.2	0.4	ND
	その他の成分 ^d	6.4	6.9	3.5	3.1	9.1	18.0
	抽出残渣	NA	9.7	8.7	13.8	17.8	23.1
	¹⁴ CO ₂	NA	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2

a : 2 反復分析の結果の平均

b : アセトニトリル/水/0.1M 酢酸アンモニウム抽出画分

c : 複数の成分から構成され、単一ピークとして最大で 2.7%TAR であった。

d : 複数の成分から構成され、単一ピークとして最大で 5.8%TAR であった。

NA : 測定せず

ND : 検出されず

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は、ホルムアミド部位の加水分解による分解物 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。

(3) 土壤吸脱着試験

5 種類の海外土壤 [シルト質埴壤土 (米国)、壤質砂土① (米国)、壤質砂土② (ドイツ)、砂土 (英国) 及び埴土 (フランス)] に [phe-¹⁴C]ホラムスルフロンを添加して、土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸脱着係数は表 16 に示されている。(参照 6、18)

表 16 各土壌における吸脱着係数

土壌	$K_{F^{ads}}$	$K_{F^{ads}_{oc}}$	$K_{F^{des}}$	$K_{F^{des}_{oc}}$
シルト質埴壌土	2.61	151	3.12	181
壤質砂土①	0.42	89	1.37	291
壤質砂土②	0.91	51	0.99	55
砂土	0.31	38	0.29	36
埴土	1.17	63	1.06	58

$K_{F^{ads}}$: Freundlich の吸着係数、 $K_{F^{ads}_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

$K_{F^{des}}$: Freundlich の脱着係数、 $K_{F^{des}_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

(4) 土壌吸着試験

2 種類の国内土壌 [砂壤土 (茨城) 及び壤土 (北海道)] に [pyr-¹⁴C] ホラムスルフロンを添加して、土壌吸着試験が実施された。

各土壌における吸着係数は表 17 に示されている。(参照 6、19)

表 17 各土壌における吸着係数

土壌	$K_{F^{ads}}$	$K_{F^{ads}_{oc}}$
砂壤土	11.7	273
壤土	6.83	325

$K_{F^{ads}}$: Freundlich の吸着係数

$K_{F^{ads}_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4、pH 5 (いずれも酢酸緩衝液)、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 [phe-¹⁴C] ホラムスルフロン又は [pyr-¹⁴C] ホラムスルフロンをそれぞれ 5.0 mg/L 及び 5.5 mg/L の用量で添加し、25°C 及び 40°C の暗条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液における分解物は表 18 に示されている。

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。主要分解物として両標識体に共通の M01、[phe-¹⁴C] ホラムスルフロン処理区で M02、M03 及び M06 並びに [pyr-¹⁴C] ホラムスルフロン処理区で M04 が 10% TAR を超えて認められた。ほかに、[phe-¹⁴C] ホラムスルフロン処理区で分解物 M05 が認められた。

ホラムスルフロンの推定半減期は表 19 に示されている。(参照 6、20)

表 18-1 各緩衝液における分解物（[phe-¹⁴C]ホラムスルフロン：%TAR）

条件		経過日数 又は時間	ホラム スルフ ロン	分解物					合計
				M01	M02	M03	M05	M06	
25℃	pH 4	0.0 日	97.1	ND	ND	ND	ND	ND	97.1
		4.1 日	46.1	ND	43.2	1.7	2.4	ND	93.5
		10.0 日	15.8	1.8	66.3	5.6	7.9	1.1	98.5
	pH 5	0.0 日	97.6	ND	ND	ND	ND	ND	97.6
		9.0 日	52.3	ND	41.1	0.9	2.0	ND	96.2
		30.3 日	13.0	ND	71.3	3.0	9.7	ND	97.0
	pH 7	0.0 日	97.2	ND	ND	ND	ND	ND	97.2
		13.9 日	90.7	4.6	2.5	ND	ND	ND	97.9
		30.1 日	84.9	9.1	3.3	ND	ND	ND	97.3
	pH 9	0.0 日	97.8	ND	ND	ND	ND	ND	97.8
		13.8 日	91.8	3.6	1.6	ND	ND	ND	97.0
		30.1 日	80.4	7.6	4.1	ND	ND	ND	92.1
40℃	pH 4	0.0 時間	95.0	ND	2.5	ND	ND	ND	97.5
		10.3 時間	48.2	ND	47.7	ND	ND	ND	95.9
		27.3 時間	15.5	ND	74.8	3.0	4.4	ND	97.6
	pH 5	0.0 時間	95.3	ND	2.2	ND	ND	ND	97.5
		27.3 時間	48.3	ND	46.8	ND	1.4	ND	96.4
		57.8 時間	24.2	ND	70.7	ND	3.0	ND	97.9
	pH 7	0.0 日	95.7	ND	1.1	ND	ND	ND	96.8
		13.0 日	61.8	19.7	7.2	6.2	1.6	1.9	98.4
		29.9 日	34.8	29.0	6.0	15.6	2.7	10.7	98.7
	pH 9	0.0 日	94.8	ND	1.3	ND	ND	ND	96.1
		13.0 日	76.0	12.8	5.0	1.2	2.3	ND	97.3
		29.9 日	56.8	24.2	5.7	3.1	5.9	2.8	98.5

ND：検出されず

表 18-2 各緩衝液における分解物 ([pyr-¹⁴C]ホラムスルフロン : %TAR)

条件	経過日数 又は時間	ホラムスル フロン	分解物		合計	
			M01	M04		
25°C	pH 4	0.0 日	95.8	ND	2.0	97.8
		4.1 日	46.6	2.6	50.2	99.4
		10.2 日	17.4	2.1	79.7	99.1
	pH 5	0.0 日	95.4	ND	1.5	96.9
		7.9 日	57.1	ND	41.6	98.6
		30.1 日	13.7	ND	83.3	97.0
	pH 7	0.0 日	96.4	ND	0.9	97.3
		14.8 日	91.0	4.7	2.2	97.9
		30.1 日	84.5	8.9	4.7	98.1
	pH 9	0.0 日	96.2	ND	0.9	97.1
		14.8 日	93.2	4.2	1.1	98.5
		30.1 日	88.1	7.5	1.9	97.5
40°C	pH 4	0.0 時間	97.5	ND	ND	97.5
		10.3 時間	48.8	1.0	50.2	100
		25.6 時間	17.9	1.0	81.1	100
	pH 5	0.0 時間	96.2	ND	1.9	98.1
		22.6 時間	56.1	ND	41.9	98.0
		68.8 時間	19.0	ND	81.0	100
	pH 7	0.0 日	96.8	ND	1.2	98.0
		13.9 日	60.0	20.5	17.8	98.3
		29.8 日	36.0	29.6	33.3	98.9
	pH 9	0.0 日	97.4	ND	0.6	98.0
		13.9 日	74.4	14.6	8.5	97.5
		29.8 日	55.4	26.2	15.5	97.1

ND : 検出されず

表 19 ホラムスルフロンの推定半減期

緩衝液	半減期(日)	
	25°C	40°C
pH 4	3.7	0.41
pH 5	10.1	1.1
pH 7	128	19.4
pH 9	132	36.3

(2) 水中光分解試験① (緩衝液)

滅菌酢酸アンモニウム緩衝液(pH 7)に[phe-¹⁴C]ホラムスルフロンを 100 mg/L の用量で添加し、25°Cで 194 時間キセノンランプ光 (光強度 : 51.7~77.2 MJ/m²/日、波長 : 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が

実施された。また、暗所対照区が設定された。

照射 194 時間後における未変化のホラムスルフロンの残留量は約 90% TAR であり、暗所対照区と同等であった。分解物の生成はいずれの条件においても微量であった。

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た。（参照 6、21）

（3）水中光分解試験②（自然水）

滅菌自然水 [pH 7.9、池水（米国）] に [pyr-¹⁴C] ホラムスルフロンを 1.2 mg/L の用量で添加し、25℃で 5 日間キセノンランプ光（光強度：680 W/m²、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

照射 5 日後において、未変化のホラムスルフロンは 13.5% TAR まで減少し、主要分解物として M04 が 26.5% TAR、M08 が 19.7% TAR 及び M09 が 17.6% TAR 認められた。そのほか、分解物 M01 が照射 1 日後に最大 6.1% TAR 認められ、その後減少した。高極性画分が照射 4 日後に最大 24.7% TAR 認められたが、合計 11 成分が検出され、単一成分では最大 7.2% TAR であった。暗所対照区において、ホラムスルフロンは処理 5 日後で 92.8% TAR 残存していた。

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た。（参照 6、22）

（4）水中光分解試験③（自然水）

滅菌自然水 [pH 8.3、池水（米国）] に [phe-¹⁴C] ホラムスルフロンを 1.0 mg/L の用量で添加し、25℃で 5 日間キセノンランプ光（光強度：680 W/m²、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

照射 5 日後において、未変化のホラムスルフロンは 11.0% TAR まで減少した。主要分解物として M01 が最大で 10.7% TAR（照射 1 日後）、M10 が最大で 12.8% TAR（照射 4 日後）、M11 が最大で 19.7% TAR（照射 3 日後）認められたが、いずれも照射 5 日後には減少した。そのほか、分解物 M12 が照射 4 日後に最大 6.7% TAR 認められた。高極性画分が照射 5 日後に最大 53.7% TAR 認められたが、単一成分では最大でも 7.3% TAR であった。暗所対照区において、ホラムスルフロンは処理 5 日後で 90.7% TAR 残存していた。

ホラムスルフロンの推定半減期は 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た。（参照 6、23）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（広島）を用いて、ホラムスルフロン並びに分解物 M01 及び M04 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。(参照 6、24)

表 20 土壌残留試験成績

試験	濃度 (処理回数)	土壌	推定半減期(日)	
			ホラムスルフロン	ホラムスルフロン、 M01 及び M04
ほ場試験 (畑地)	220 g ai /ha ^a (3回)	火山灰土・軽埴土	約 12	約 36
		沖積土・埴壤土	約 9	約 45

^a : 2.2%フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

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、てんさい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 (ホラムスルフロン : 0.01 mg/kg、代謝物 M02 : 0.005 mg/kg) 未満であった。(参照 6、25)

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値において、いずれの試料においてもホラムスルフロンは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算出しなかった。

7. 一般薬理試験

ホラムスルフロンの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 21 に示されている。(参照 6、26)

表 21 一般薬理試験結果概要

試験の種類		動物種	動物数 /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、200、600、 2,000 (経口 ^a)	2,000	—	投与の影響なし
中枢 神経 系	自発運動量	ICR マウス	雄 6		2,000	—	投与の影響なし
	痙攣誘発作用	ICR マウス	雄 6				
	体温	SD ラット	雄 5				
循環 器系	血圧及び 心拍数	SD ラット (無麻酔)	雄 5		2,000	—	投与の影響なし
腎 機能	尿量、尿中電 解質及び尿浸 透圧	SD ラット	雄 5		2,000	—	投与の影響なし
自律 神経 系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	2,000	—	投与の影響なし	

—：最小作用量は設定できなかった。

a：溶媒として CMC-Na 及び注射用水の混液が用いられた。

8. 急性毒性試験

ホラムスルフロロン原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。(参照 6、27～29)

表 22 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：雌雄 5,000 mg/kg 体重 雌雄：立毛、円背位及び白色の軟便～水様便（投与 5 分～3 日後）、体重増加抑制傾向（投与 15 日後） 死亡例なし
経皮 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	皮膚塗布部位に紅斑及び浮腫、体重増加抑制傾向 死亡例なし
吸入 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛の湿り、不規則呼吸、円背位及び立毛並びに眼、鼻又は頭部の周囲の赤色/茶色の汚れ 死亡例なし
		>5.04	>5.04	

a：溶媒として 1%MC 水溶液が用いられた。

b：24 時間閉塞塗布

c：4 時間鼻部ばく露（ダスト）

代謝物/分解物 M04 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。
結果は表 23 に示されている。（参照 6、30）

表 23 急性経口毒性試験概要（代謝物/分解物 M04）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,000～ 5,000	2,000～ 5,000	投与量：雌雄 800、2,000 及び 5,000 mg/kg 体重 雌雄 800 mg/kg 体重以上：呼吸数増加、不規則呼吸、喘ぎ、眼裂狭小、流涙増加、知覚麻痺、腹臥位及び自発運動低下等（投与 10 分～5 日後） 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例（5,000 mg/kg 体重で全例、2,000 mg/kg 体重で雌雄各 1 例）

注) 溶媒としてゴマ油が用いられた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ホラムスルフロンの NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して一時的な刺激性が認められた。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 6、31～33）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、200、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 20,000 ppm 投与群について回復群（一群雌雄各 10 匹）が設けられ、投与終了後 4 週間の回復期間が設定された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.54	15.4	388	1,570
	雌	1.81	19.4	475	1,790

本試験において、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,570 mg/kg 体重/日、雌：1,790 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、34）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、64、3,200 及び 6,400 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		64 ppm	3,200 ppm	6,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.5	498	1,000
	雌	14.6	822	1,180

本試験において、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 6,400 ppm（雄：1,000 mg/kg 体重/日、雌：1,180 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、35）

(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）を用いた強制経口投与（原体：0、10、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% MC 蒸留水混液）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、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、36）

（４）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、3,750 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 28 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		3,750 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	307	1,210
	雌	362	1,420

本試験において、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 15,000 ppm（雄：1,210 mg/kg 体重/日、雌：1,420 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 6、37）

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）を用いた強制経口投与（原体：0、5、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5～1.0% MC 蒸留水混液）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、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、38）

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、52 週間中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、600、6,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）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 27 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		100 ppm	600 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.3	25	246	849
	雌	5.6	35	339	1,140

検体投与により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、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：849 mg/kg 体重/日、雌：1,140 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 6、39）

（3）80週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌投与（原体：0、40、800 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 28 80 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.4	109	1,120
	雌	6.5	134	1,360

検体投与により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、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：1,120 mg/kg 体重/日、雌：1,360 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 6、40）

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 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、1,230 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	1,230 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6	75	957
		雌	9	110	1,370
	F ₁ 世代	雄	7	88	1,120
		雌	10	120	1,490

本試験において、親動物及び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なかったことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも本試験の最高用量 15,000 ppm (P 雄 : 957 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1,370 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1,120 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1,490 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 6、41)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口投与 (原体 : 0、5、71 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1% MC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、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ことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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 6、42)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与 (原体 : 0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1% MC 水溶液) して、発生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 30 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少/増加抑制 (妊娠 6~13 日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~8 日以降) が認められ、胎児では検体投与に関連した毒性影響は認められなかったことから、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 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。(参照 6、43)

表 30 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少/増加抑制 (妊娠 6~13 日以降) ・ 摂餌量減少 (妊娠 6~8 日以降) 	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

1 3. 遺伝毒性試験

ホラムスルフロン (原体) 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肺由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 31 に示されている。

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、小核試験を含む他の試験結果は陰性であったことから、ホラムスルフロンの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。(参照 6、44～48)

表 31 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	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)	①4～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②0.032～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性 ^a
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	250～2,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒトリンパ球	①600～2,400 µg/mL(+/-S9) (21 時間処理) ②600～2,400 µg/mL(+/-S9) [21 時間処理及び 45 時間処理 (2,400 µg/mL のみ)] ③2,400 µg/mL(-S9) (21 時間処理)	-S9 : 陽性 ^b +S9 : 陰性
in vivo	UDS 試験 SD ラット(肝細胞) (一群雄 4 匹)	600 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 2 及び 14 時間後に採取)	陰性
	小核試験 NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 12、24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : *S. typhimurium*(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)(+/-S9)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

^b : 最高用量(2,400 µg/mL)で染色体異常細胞数の僅かな増加(p<0.001)が認められた[増加率 : 7.0%、ギャップを除く背景値(0%-5.25%)及びギャップを含む背景値(0%-6.5%)]。

主として植物、土壌及び水中由来の代謝物/分解物 M04 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 32 に示されているとおり陰性であった。(参照 6、49)

表 32 遺伝毒性試験概要（代謝物/分解物 M04）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①4～10,000 μg/プレート (+/-S9) ②4～5,000 μg/プレート (+/-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「ホラムスルフロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したホラムスルフロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 20.6%と算出された。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泄された。尿及び糞中から未変化のホラムスルフロン並びに代謝物 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であった。

¹⁴C で標識したホラムスルフロンを用いた植物体内運命試験の結果、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であった。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。

ホラムスルフロン及び代謝物 M02 を分析対象化合物としたてんさいを用いた作物残留試験の結果、可食部の根部においてホラムスルフロン及び代謝物 M02 はともに定量限界未満であった。

各種毒性試験の結果から、ホラムスルフロン投与による影響は、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の体重減少/増加抑制及び摂餌量減少のみに認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、てんさいにおいて、代謝物 M02、M04、M05、M06、M13 及びグアニジンが 10%TRR を超えて認められた。これらの代謝物のうち、M02 はラットにおいても認められ、作物残留試験において定量限界未満であった。代謝物 M04、M05、M06、M13 及びグアニジンは、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。以上のことから、農産物中のばく露評価対象物質をホラムスルフロン（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 33 に示されている。

食品安全委員会農薬第四専門調査会は、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/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ホラムスルフロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.5 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～18 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<参考>

<EPA (2002 年) >

cRfD 設定の必要なし

aRfD 設定の必要なし

<EFSA (2016 年) >

ADI	0.25 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<HC (2003、2008 年) >

ADI	8.49 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	849 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<環境省（2010年）>

ADI

（ADI 設定根拠資料）

（動物種）

（期間）

（投与方法）

（無毒性量）

（安全係数）

0.50 mg/kg 体重/日

発生毒性試験

ウサギ

妊娠 6～18 日

強制経口

50 mg/kg 体重/日

100

（参照 50～55）

表 33 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ^a
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験	0、20、200、5,000、 20,000 ppm	雄：1,570 雌：1,790	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、1.54、15.4、388、 1,570 雌：0、1.81、19.4、475、 1,790			
	28 日間 亜急性 神経毒性試験	0、3,750、15,000 ppm	雄：1,210 雌：1,420	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)
		雄：0、307、1,210 雌：0、362、1,420			
	2 年間 慢性毒性/発がん性併合試験	0、100、600、6,000、 20,000 ppm	雄：849 雌：1,140	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
		雄：0、4.3、25、246、 849 雌：0、5.6、35、339、 1,140			
2 世代 繁殖試験	0、100、1,230、15,000 ppm	親動物及び児動物： P 雄：957 P 雌：1,370 F ₁ 雄：1,120 F ₁ 雌：1,490	親動物及び児動物： P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	
	P 雄：0、6、75、957 P 雌：0、9、110、1,370 F ₁ 雄：0、7、88、1,120 F ₁ 雌：0、10、120、 1,490				
	発生毒性試験	0、5、71、1,000	母動物及び胎児：1,000	母動物及び胎児：－	母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性毒性 試験	0、64、3,200、6,400 ppm	雄：1,000 雌：1,180	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、10.5、498、1,000 雌：0、14.6、822、1,180			
	80 週間 発がん性試験	0、40、800、8,000 ppm	雄：1,120 雌：1,360	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
		雄：0、5.4、109、1,120 雌：0、6.5、134、1,360			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ^a
ウサギ	発生毒性試験	0、5、50、500	母動物：50 胎児：500	母動物：500 胎児：－	母動物：体重減少/ 増加抑制及び摂餌 量減少 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)
イヌ	90日間 亜急性毒性 試験	0、10、250、1,000	雌雄：1,000	雌雄：－	雌雄：毒性所見な し
	1年間 慢性毒性試験	0、5、100、1,000	雌雄：1,000	雌雄：－	雌雄：毒性所見な し
ADI			NOAEL：50 SF：100 ADI：0.5		
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：最小毒性量は設定できなかった。

^a：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	名称	化学名
M01	アミン	4-アミノ-2-[3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)ウレイドスルホニル]- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド
M02	AE F153745	4-ホルミルアミノ- <i>N,N</i> -ジメチル-2-スルファモイルベンズアミド
M03	AE F148003	4-アミノ- <i>N,N</i> -ジメチル-2-スルファモイルベンズアミド
M04	AE F092944 (ピリミジンアミン)	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン
M05	AE 0014940	6-ホルミルアミノ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2 <i>H</i>)-オン 1,1-ジオキシド
M06	AE 0001082	6-アミノ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2 <i>H</i>)-オン 1,1-ジオキシド
M08	AE F099095 (ウレア)	(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)ウレア
M09	スルファミン酸	[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)カルバモイル]スルファミン酸
M10	AMB	4-アミノ- <i>N</i> -メチルベンズアミド
M11	FMB	4-ホルミルアミノ- <i>N</i> -メチルベンズアミド
M12	ホラムスルフロンスルホン酸	2-(ジメチルカルバモイル)-5-ホルムアミドベンゼンスルホン酸
M13	AE 0338795	4-ホルミルアミノ-2-[3-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イル)ウレイドスルホニル]- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合検査
HC	カナダ保健省
IC ₅₀	50%阻害濃度
LD ₅₀	半数致死量
LUC	大型非染色球数
MC	メチルセルロース
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
Ret	網状赤血球数
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
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ホラムスルフロン		M02	
					最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露地栽培) (根部) 平成30年度	1	48 ^{WP}	1	60	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)
				87	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)
				120	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)
	1	48 ^{WP}	1	60	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)
				88	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)
				120	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)
	1	48 ^{WP}	1	60	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)
				88	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)
				120	<0.01	<0.01	<0.005 (<0.01)	<0.005 (<0.01)

てんさい：アセト乳酸合成酵素（ALS）阻害剤耐性品種

WP：4.8%水和剤

括弧内はホラムスルフロン換算値（換算係数 1.67 = ホラムスルフロン分子量 452.44/M02 分子量 271.30）

<参照>

1. 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）
2. 食品健康影響評価について（平成 26 年 1 月 10 日付け厚生労働省発食安 0110 第 2 号）
3. 食品健康影響評価について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 63 号）
4. 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 26 年 11 月 17 日付け、平成 26 年厚生労働省告示第 409 号）
5. 食品健康影響評価について（令和 2 年 12 月 14 日付け厚生労働省発生食 1214 第 4 号）
6. 農薬抄録ホラムスルフロン（除草剤）（令和 2 年 6 月 1 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
7. Foramsulfuron : Preliminary toxicokinetic studies in the rat (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1999 年、未公表
8. (¹⁴C)-Foramsulfuron : Rat - Absorption, distribution, elimination following oral dosing at 10 and 1000 mg/kg bodyweight (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1999 年、未公表
9. (¹⁴C)-Foramsulfuron : A study of excretion following oral administration to bile duct cannulated rats (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、1998 年、未公表
10. (¹⁴C)-Foramsulfuron : Tissue distribution and clearance in the rat (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、1999 年、未公表
11. Foramsulfuron : Metabolism in the rat following a single oral administration of 10 or 1000 mg/kg body weight (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1999 年、未公表
12. [¹⁴C]-Foramsulfuron Rat : Absorption, Distribution and Elimination - repeat oral dose (10 mg/kg day) (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1999 年、未公表
13. Metabolism of [¹⁴C-phenyl]-Foramsulfuron and [2-¹⁴C-pyrimidyl]-Foramsulfuron in Corn Grown Under Field Conditions (GLP 対応) : Aventis CropScience、2000 年、未公表
14. Metabolism of [Phenyl-UL-¹⁴C]Foramsulfuron in sugar beets (GLP 対応) : Bayer CropScience AG、2013 年、未公表
15. Metabolism of [Pyrimidine-2-¹⁴C]Foramsulfuron in sugar beets (GLP 対応) : Bayer CropScience AG、2018 年、未公表
16. Degradation of [U-¹⁴C-phenyl] and [2-¹⁴C-pyrimidyl]-Foramsulfuron in Two U.S. Soils under Laboratory Aerobic Conditions at 25°C (GLP 対応) : AgrEvo USA Company、1999 年、未公表

17. Degradation of [U-¹⁴C-phenyl] and [2-¹⁴C-pyrimidyl]-Foramsulfuron in a European Soil under Laboratory Anaerobic Conditions at 20°C (Amendment to Report CF97E524; B002603) (GLP 対応) : Aventis CropScience、2000 年、未公表
18. The Adsorption/Desorption of [¹⁴C]-Foramsulfuron on Five Soils (Amendment to Report Number CF96E514) (GLP 対応) : Aventis CropScience、2000 年、未公表
19. [Pyrimidine-2-¹⁴C]Foramsulfuron : Adsorption to Two Japanese Soils (GLP 対応) : Bayer CropScience K.K.、2008 年、未公表
20. The Hydrolysis of [¹⁴C]-Foramsulfuron in Aqueous Buffer at pH 4, 5, 7 and 9 (GLP 対応) : Aventis CropScience、2000 年、未公表
21. [U-¹⁴C-phenyl]-Foramsulfuron : Aqueous Photolysis Under Laboratory Conditions (GLP 対応) : Hoechst Schering AgroEvo GmbH、1999 年、未公表
22. [Pyrimidine-2-¹⁴C]Foramsulfuron : Phototransformation in Natural Water (GLP 対応) : Bayer CropScience K.K.、2008 年、未公表
23. [Phenyl-UL-¹⁴C]Foramsulfuron : Phototransformation in Natural Water (GLP 対応) : Bayer CropScience K.K.、2009 年、未公表
24. 土壌残留分析結果報告 (非 GLP) : 株式会社化学分析コンサルタント、2009 年、未公表
25. チエンカルバズンメチル・ホラムスルフロンのでんさいへの作物残留試験 最終報告書 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2019 年、未公表
26. ホラムスルフロン原体の生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2008 年、未公表
27. Rat acute oral toxicity (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Limited、1997 年、未公表
28. Rat acute dermal toxicity (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Limited、1997 年、未公表
29. Rat acute inhalation toxicity (GLP 対応) : Safepharma Laboratories Limited、1998 年、未公表
30. Testing for acute oral toxicity in the male and female Wistar rat (GLP 対応) : Hoechst Aktiengesellschaft、1995 年、未公表
31. Rabbit eye irritancy (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Limited、1997 年、未公表
32. Rabbit skin irritancy (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Limited、1997 年、未公表
33. Guinea-pig skin sensitization (Magnusson and Kligman test) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Limited、1997 年、未公表

34. Rat 90-day dietary toxicity study with 4 week off dose period (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1998 年、未公表
35. Mouse 90-day dietary toxicity (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1998 年、未公表
36. Dog 90-day oral toxicity study (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1998 年、未公表
37. A 28-Day Dietary Neurotoxicity Study with Technical Grade Foramsulfuron in Wistar Rats (GLP 対応) : Xenometrics, LLC、2009 年、未公表
38. Dog 12 month oral toxicity study (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1999 年、未公表
39. Rat dietary combined chronic toxicity and oncogenicity study (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、2000 年、未公表
40. Mouse dietary oncogenicity study (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、1999 年、未公表
41. Rat dietary two-generation reproductive toxicity study (GLP 対応) : WIL Research Laboratories Inc、1999 年、未公表
42. Rat oral developmental toxicity (teratogenicity) study (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel、1997 年、未公表
43. Rabbit oral developmental toxicity (teratogenicity) study (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel、1997 年、未公表
44. Bacterial reverse mutation test (GLP 対応) : Hoechst AG、1996 年、非公表
45. In vitro chinese hamster lung V79 cell HPRT mutation (GLP 対応) : Hoechst AG、1996 年、未公表
46. In vitro human lymphocyte chromosome aberrations (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Limited、1997 年、未公表
47. In vivo rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、1996 年、未公表
48. Mouse micronucleus test (GLP 対応) : Hoechst AG、1997 年、未公表
49. Study of the mutagenic potential in strains of Salmonella typhimurium (AMES test) and Escherichia coli (GLP 対応) : Pharma Development Central Toxicology Hoechst Aktiengesellschaft、1992 年、未公表
50. EPA① : Pesticide Fact Sheet : Foramsulfuron (2002)
51. EPA② : Federal Register : Foramsulfuron; Exemption from the Requirement of Tolerance. Vol.67, No.61 (2002)
52. EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance foramsulfuron (2016)
53. Health Canada/PMRA ① : Regulatory Note; Foramsulfuron Technical Herbicide, Option 2.25 SC Herbicide, and Option 35 DF Herbicide (2003)

54. Health Canada/PMRA② : Proposed Registration Decision; Foramsulfuron
Technical Herbicide (2008)
55. 安全性評価資料 ホラムスルフロン(2010年10月 非食用農作物専用農薬安全性
評価検討会:平成22年12月24日 中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会(第
24回)資料)

ホラムスルフロンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年4月28日～令和3年5月27日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 2通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答
<p>農薬取締法によれば、原則、人畜に被害をもたらすおそれがある場合は、農薬登録はできないが、実態上は、『適切な農薬使用のもとであれば、安全係数100で除しているので「被害のおそれはない」』として、ほぼ全部の申請農薬が登録を許されてきている。省令で法の趣旨が損なわれている典型的な事例。</p> <p>承認農薬の成分数だけで1,842種（2021/3/31現在）に上っており、添加物（829種）、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え（食品で380種、飼料で100種）、ゲノム編集成分など、全部合わせればどんな数字になるのか想像するだけで食欲が失せる。</p> <p>そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認するに留まっている。</p> <p>複合効果を検証しろと意見を出しても「世界的機関でその必要性はないと言われていし、複合効果の検証方法は確立されていないので、現在検証方法等について検討している段階」という言い訳のみ。</p> <p>複合影響の検証方法が確立されるまで、新規の承認を停止、残留基準はゼロとするとともに、既存の基準値もすべて安全係数を1,000に設定して基準を厳しくすべき。</p> <p style="text-align: right;">同趣旨他1件</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 ・複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）やJECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。 ・本剤の評価においては、各試験で得られた無毒性量を基にヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数100で除して許容一日摂取量（ADI）を設定しております。また、各試験において単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから急性参照用量（ARfD）については設定する必要がないと判断しております。食品安全委員会農薬第四専門調査会は、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。 ・農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。

※頂いたものをそのまま掲載しています。