

(案)

## 農薬評価書

# ヒドラメチルノン

2008 年 10 月 3 日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 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（ラット）.....          | 7  |
| 4. 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.....            | 8  |
| (3) 土壌表面光分解試験.....             | 8  |
| (4) 土壌吸着試験.....                | 9  |
| 5. 水中運命試験.....                 | 9  |
| (1) 加水分解試験.....                | 9  |
| (2) 水中光分解試験.....               | 9  |
| 6. 土壌残留試験.....                 | 9  |
| 7. 作物残留試験.....                 | 9  |
| 8. 急性毒性試験.....                 | 9  |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....   | 10 |
| 10. 亜急性毒性試験.....               | 10 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....      | 10 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....       | 11 |
| (3) 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）.....    | 11 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....        | 12 |
| (1) 6カ月間慢性毒性試験（イヌ）.....        | 12 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）..... | 12 |
| (3) 18カ月間発がん性試験（マウス）.....      | 13 |

|    |                       |    |
|----|-----------------------|----|
| 1  | 1 2. 生殖発生毒性試験.....    | 14 |
| 2  | (1) 2世代繁殖試験(ラット)..... | 14 |
| 3  | (2) 発生毒性試験(ラット).....  | 14 |
| 4  | (3) 発生毒性試験(ウサギ).....  | 14 |
| 5  | 1 3. 遺伝毒性試験.....      | 15 |
| 6  |                       |    |
| 7  | Ⅲ. 食品健康影響評価.....      | 16 |
| 8  |                       |    |
| 9  | ・別紙1: 代謝物/分解物等略称..... | 19 |
| 10 | ・別紙2: 検査値等略称.....     | 20 |
| 11 | ・参照.....              | 21 |
| 12 |                       |    |

1 <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 11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0311006号)、関係書類の接受(参照2、3)

2008年 3月 13日 第230回食品安全委員会(要請事項説明)(参照4)

2008年 10月 3日 第16回農薬専門調査会確認評価第二部会(参照5)

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

4 見上 彪(委員長)

5 小泉直子(委員長代理)

6 長尾 拓

7 野村一正

8 畑江敬子

9 廣瀬雅雄

10 本間清一

11

12 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

13 (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  |      |

1

(2008年4月1日から)

|           |       |      |
|-----------|-------|------|
| 鈴木勝士(座長)  | 佐々木有  | 根本信雄 |
| 林 真(座長代理) | 代田眞理子 | 平塚 明 |
| 相磯成敏      | 高木篤也  | 藤本成明 |

赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子

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

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  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

## 要 約

アミノヒドラゾン骨格を有する殺虫剤であるヒドラメチルノン（CAS No. 67485-29-4）について、農薬抄録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）、土壤中運命、水中運命、土壌残留、急性毒性（ラット及びウサギ）、亜急性毒性（ラット、ウサギ及びイヌ）、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、ヒドラメチルノン投与による影響は主に体重増加量及び精巣に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで副腎髄質腺腫及び子宮の腺腫様ポリープ、雌マウスで肺腺腫・腺癌の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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、イヌを用いた6カ月間慢性毒性試験の1.0 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0.01 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

殺虫剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：ヒドラメチルノン

英名：hydramethylnon (ISO 名)

## 3. 化学名

### IUPAC

和名：5,5-ジメチルペルハイドロピリミジン-2-オン 4-トリフルオロメチル  
-α-(4-トリフルオロメチルスチリル)シナミリデンヒドラゾン

英名：5,5-dimethylperhydropyrimidin-2-one 4-trifluoromethyl  
-α-(4-trifluoromethylstyryl)cinnamylidenehydrazone

### CAS (No. 67485-29-4)

和名：テトラヒドロ-5,5-(ジメチル-(1*H*)-ピリミジノン[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-2-プロペニリデン] ヒドラゾン

英名：tetrahydro-5,5-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone[3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethenyl]-2-propenylidene]hydrazone

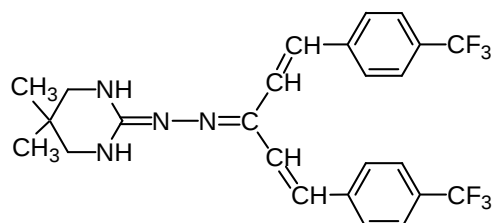
## 4. 分子式

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>

## 5. 分子量

494.50

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

ヒドラメチルノンは、アメリカサイアナミッド社（現BASF社）が開発したアミジノヒドラゾン骨格を有する殺虫剤であり、アリ、ゴキブリ及びシロアリ等に殺虫活性を示す。

日本では農薬として登録されておらず、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。

## II. 安全性に係る試験の概要

米国 EPA レポート（1998 年、2003 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 3、4）

各種運命試験（II. 1～4）は、ヒドラメチルノンのフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]ヒドラメチルノン）及びピリミジン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ヒドラメチルノン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合、ヒドラメチルノンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 【事務局より】

本農薬は日本国内において、薬事法及び化審法の審査を受けたことがあるとの連絡が所有者（BASF 社）からありました。薬事法の審査の際、本農薬の精巢毒性（精巢萎縮）に関するコメントが出され、追加試験が実施されたとのことです。具体的には①90 日間亜急性毒性試験、②器官形成期前投与・発生毒性試験、及び③薬理試験です。今回の審議にはこれらの資料の提出が間に合わず、また、畜産動物体内運命試験及び植物体内運命試験についてはデータを入手してののですが、評価書に反映させるのに間に合いませんでした。従いまして、今回の審議では、参照に用いた EPA モノグラフを基に作成した評価書案で御議論していただき、次回の調査会で改めて追加データを踏まえながら ADI を設定していただく運びになります。

参照した資料のページ数に記載した略号は、RED=Reregistration Eligibility Decision（参照 3）、FR=Federal Register（参照 4）のことです。

### 1. 動物体内運命試験（ラット）

SD ラット（雌雄、匹数不明）に[phe- $^{14}\text{C}$ ]ヒドラメチルノンまたは[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ヒドラメチルノンを低用量（3 mg/kg 体重）または高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与、あるいは 2 mg/kg 体重で反復投与し（非標識体を 2 mg/kg 体重で 14 日間連続投与後、各標識体を 2 mg/kg 体重で単回経口投与）、動物体内運命試験が実施された。

投与されたヒドラメチルノンは総投与放射能（TAR）の 85～98%が糞中に、1～2%TAR が尿中に排泄された。糞及び尿中排泄率に雌雄差または用量による差は認められなかった。

組織中の残留放射能濃度は雌の方がやや高かった。いずれの組織中においても残留放射能は 10%TAR 未満であり、カーカスで一番高かった。

糞中における主要成分は親化合物であった（94～99%）。尿中では極微量の親化合物及び安息香酸エステル、ケイ皮酸エステル、またはピリミジノン誘導体などの極性代謝物が認められた。組織中の極性代謝物は、ケトン、ピリミジノン、ケイ皮酸エステル及び安息香酸エステル誘導体と考えられた。（参照 3）

（RED22 頁）

#### 4. 土壤中運命試験

##### (1) 好氣的土壤中運命試験

ヒドラメチルノンは過剰処理 (0.095 mg/kg、通常量の 6 倍) した砂壤土の好氣的条件下では比較的緩慢に分解した。1 年間の好氣的インキュベーション後、推定半減期は[phe-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンでは 375 日、[pyr-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンでは 391 日と算出された。1 種の未同定分解物が[phe-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンから 15.6% TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンから 16.8% TAR 検出された。この分解物の生成は、土壌からの抽出及び抽出物の分析方法によるもので、不安定であると考えられた。この他に 18 種類の微量分解物が、0.004 mg/kg 未満の濃度で検出された。(参照 3)

(RED48 頁)

##### (2) 嫌氣的土壤中運命試験

壤土表面におけるヒドラメチルノンの推定半減期は[phe-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンでは 552 日、[pyr-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンでは 455 日と算出された。[phe-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンは試験開始時の 90.7% TAR から、試験終了時 (1 年後) の 50.4% TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンは 82.6% TAR から 57.4% TAR に減少した。

2 種のピークが検出された。ピーク A は両標識体処理 9 カ月後に最大 15% TAR から処理 12 カ月後の 8.8% TAR に減少した。ピーク A は HPLC 及び TLC により主に親化合物であることが同定された。ピーク B は試料の分析中に光分解によって生成された化合物であった。ピーク B は[phe-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンでは処理 3 カ月後に最大 12.7% TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]ヒドラメチルノンでは処理 4 カ月後に最大 9.2% TAR 検出された。(参照 3)

(RED48 頁)

##### (3) 土壌表面光分解試験

壤土表面におけるヒドラメチルノンの推定半減期は一相性の減衰曲線を示さなかった。始めの 3 日間は分解が速く、その後は緩慢に分解した。推定半減期は第一相 (急速相) で約 4 日 (24 時間光照射条件下)、第二相 (緩慢相) で約 30~35 日 (24 時間光照射条件下) であった。この差は、土壌表面における光の照射とヒドラメチルノンの土壌への吸着が速いことによると考えられた。暗対照区ではヒドラメチルノンは安定であった。

分解物として、2 種のピークが 10% TAR で検出され、分解物の混合物であると考えられた。その中で検出された主な分解物は、ヒドラメチルノンエポキシド体及びケトン体であった。(参照 3)

(RED47 頁)

#### 1 (4) 土壌吸着試験

2 ヒドラメチルノンの吸着係数  $K_d$  は 1,039~1,782 であり非移動性と考えら  
3 れた。また、壤質砂土、砂壤土、壤土及び埴壤土においても非移動性と考え  
4 られた。(参照 3)

5 (RED49 頁)

### 7 5. 水中運命試験

#### 8 (1) 加水分解試験

9 pH 5、7 及び 9 の緩衝液中(緩衝液の種類不明)において安定であった。  
10 また、pH 7 の緩衝液の種類及び濃度によっても影響は受けず、安定であった。  
11 (参照 3)

12 (RED46 頁)

#### 13 (2) 水中光分解試験

14 pH 7 の緩衝液中において、光照射により、ヒドラメチルノンは速やかに分  
15 解した。推定半減期は 1 時間未満であった。暗対照区では安定であった。

16 主要分解物として、B が[phe- $^{14}$ C]ヒドラメチルノンから 25.2%TAR、  
17 [pyr- $^{14}$ C]ヒドラメチルノンから 30.5%TAR、C が[phe- $^{14}$ C]ヒドラメチルノン  
18 から 28.0%TAR 検出された。さらに、5 種の未同定分解物(U1、2、3、4 及  
19 び 5)が認められた。U1、4 及び 5 は、それぞれ両標識体において最大 9.5、  
20 29.6 及び 7.7%T に達した。U3 及び 5 は[phe- $^{14}$ C]ヒドラメチルノンから検出  
21 され、それぞれ 7.6 及び 15.6%TAR であった。(参照 3)

22 (RED46~47 頁)

### 24 6. 土壌残留試験

25 砂土(米国フロリダ州)及び砂壤土(米国テキサス州)を用い、ヒドラメチ  
26 ルノンを分析対象化合物とした土壌残留試験(圃場試験)が実施された。その  
27 結果、ヒドラメチルノンの推定半減期は、砂土で 3 日、砂壤土で 55 日と算出  
28 された。(参照 3)

29 (RED49 頁)

### 31 7. 作物残留試験

32 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

### 34 8. 急性毒性試験 [1990、1993 年、GLP]

35 ヒドラメチルノン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示  
36 されている。(参照 3)

37 (RED13 頁)

表1 急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与経路 | 動物種* | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                            |
|------|------|-----------------------------|--------|------------------------------------|
|      |      | 雄                           | 雌      |                                    |
| 経口   | ラット  | 817                         | 1,502  | 活動性低下、利尿、食欲不振、運動失調、鼻血、色素涙、流涎       |
| 経皮   | ウサギ  | >2,000                      | >2,000 | 症状・死亡例なし                           |
| 吸入   | ラット  | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 努力性呼吸、閉眼、活動性低下、ラ音、流涎、被毛黄色汚れ、体重増加抑制 |
|      |      | 2.9                         | 2.9    |                                    |

\*：系統、匹数不明

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [1990、1982 年、GLP]

ウサギ（系統不明）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性は認められなかった。眼刺激性試験では、角膜白濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が投与後 7 日に認められ、眼に対しては中等度の刺激性が認められた。（参照 3）

(RED13 頁)

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 3）

(RED13 頁)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）[1979 年、GLP]

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、200 及び 400 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与開始 2 週後に最高用量（400 ppm）投与群において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたため、投与量を 25 ppm に下げた

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

50 ppm 投与群雄において精巣の絶対及び比重量が、それぞれ対照群に比べ 11%及び 5%減少していた。しかし、精巣の萎縮は 1/20 例に認められたのみであり、この例は投与前から認められていたため、先天性の変化であると考えられた。

なお、400/25 ppm 投与群雄において精巣の絶対及び比重量<sup>1</sup>が、それぞれ対照群に比べ 34%及び 31%減少し、精巣の萎縮が 5/20 例に認められた。しかし、これらの変化は、投与開始後 2 週間 400 ppm を投与されたことに起因すると考えられた。

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

本試験において、100 ppm 以上投与群雄に精巣絶対及び比重量減少等、200 ppm 投与群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (2.5 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (雌：5.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4)

(RED 13~14 頁、FR 48304 頁)

表 2 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄                                      | 雌                |
|------------|----------------------------------------|------------------|
| 400/25 ppm | ・体重増加抑制、摂餌量減少<br>・精巣絶対及び比重量減少<br>・精巣萎縮 | ・体重増加抑制、摂餌量減少    |
| 200 ppm    | ・体重増加抑制                                | ・体重増加抑制          |
| 100 ppm 以上 | ・精巣絶対及び比重量減少<br>・精巣萎縮                  | 100 ppm 以下毒性所見なし |
| 50 ppm     | 毒性所見なし                                 |                  |

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）[1979 年、GLP]

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3.0、6.0 及び 12.0 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

本試験において、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄において、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 3.0 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3、4)

(RED 14~15 頁、FR 48304 頁)

表 3 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群              | 雄                                                                        | 雌                                                                          |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 12.0 mg/kg 体重/日  | ・死亡または切迫と殺（全例）                                                           | ・死亡または切迫と殺（全例）                                                             |
| 6.0 mg/kg 体重/日以上 | ・死亡または切迫と殺（3 例）<br>・摂食拒絶<br>・ALT 増加<br>・悪液質<br>・筋肉、皮下脂肪 <u>減少</u> 及び精巣萎縮 | ・死亡または切迫と殺（3 例）<br>・摂食拒絶、摂餌量減少<br>・ALT 増加<br>・悪液質<br>・筋肉及び皮下脂肪 <u>萎縮減少</u> |
| 3.0 mg/kg 体重/日   | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少                                                        | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少                                                          |

## (3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）[1982 年、GLP]

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、6 時間/日暴露、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮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 4 に示されている。

対照群及び投与群の動物に認められた皮膚病変は、表皮肥厚、~~棘細胞症、~~  
過角化症、真皮表層の剥離、棘細胞解離、有棘層脱落、真皮層への炎症細胞  
浸潤、浮腫、真皮層の急性炎症であった。

250 mg/kg 体重/日投与群雌雄においては体重増加抑制及び摂餌量減少、雌  
では摂餌量減少に加え出血性病変に関連すると思われる PLT 減少が認めら  
れた。PLT の減少は毒性変化ではなく、皮膚に擦過傷による刺激のある動物  
において認められる、重要な生物学的反応であると考えられた。さらに、皮  
膚に刺激性のある皮膚毒性試験において血液学的検査項目の変動はしばしば  
認められる。

臓器重量測定において、250 mg/kg 体重/日投与群雌雄に心及び肝重量の変  
化が認められたが、この変化に関連すると思われる血液生化学的变化及び病  
理組織学的変化は認められなかった。

従って、本試験において、無毒性量は 250 mg/kg 体重/日と考えられた。(参  
照 3、4)

(RED15~16 頁、FR 48304 頁)

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 6 カ月間慢性毒性試験 (イヌ) [1980 年、非 GLP]

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、0.33、  
1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日) 投与による 6 カ月間 (26 週間) 慢性毒性試験が  
実施された。

3.0 mg/kg 体重/日投与群の動物において、軟便、粘液便及び下痢の発生頻  
度が増加した。同群の雄では拒食症のため、投与 42~98 日後及び 120 日後 (投  
与 20 週後) にと殺し、試験を終了した。同群雌雄では肝絶対及び比重量増  
加 (対照群に比べ絶対重量は雄 31%、雌 11%、比重量は雄 29%、雌 16%増  
加) が認められたが、血液生化学的検査において肝逸脱酵素の増加及び病理  
組織学的所見が認められなかったため、これらの変化は、正常な肝臓の代償  
性反応であると考えられた。

その他の検査項目において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群で軟便、粘液便及び下痢が増加  
したので、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg であると考えられた。(参照 3、4)

(RED16 頁、FR 48304 頁)

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1982 年、GLP]

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、50、100 及  
び 200 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

腫瘍性病変において、200 ppm 投与群で、副腎髄質腺腫褐色細胞腫（？）及び子宮の腺腫様ポリープが増加したが、検体の過剰投与（200 ppm）で発生したと思われるので、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で精巣小型化及び軟化、精細管萎縮等、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.4 mg/kg 体重/日、雌：3.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4）

（RED16～17 頁、FR 48305、48307 頁）

表 4 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群        | 雄                                                 | 雌       |
|------------|---------------------------------------------------|---------|
| 200 ppm    | ・摂餌量減少                                            | ・摂餌量減少  |
| 100 ppm 以上 | ・体重増加抑制<br>・精巣絶対及び比重量減少<br>・精巣小型化及び軟化<br>・精巣精細管萎縮 | ・体重増加抑制 |
| 50 ppm 以下  | 毒性所見なし                                            | 毒性所見なし  |

### （3）18 カ月間発がん性試験（マウス）[1982 年、GLP]

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、25、50、100 及び 200 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、200 ppm 投与群雌雄では死亡率が増加したので、投与開始 55 週後にと殺した。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

腫瘍性病変において、50 ppm 以上投与群雌で肺腺腫の発生頻度が増加し、25 ppm 以上投与群雌で肺の腺腫または腺癌を有する動物の発生頻度が増加した。その他の腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群雄で精巣精子減少低形成等、25 ppm 以上投与群雌で肺腺腫・腺癌の増加が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm（雄：3.57 mg/kg 体重/日）雌で 25 ppm（雌：4.45 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 3、4）

（RED17～18 頁、FR 48304 頁）

表 5 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄                        | 雌                 |
|------------|--------------------------|-------------------|
| 200 ppm    | ・摂餌量減少                   | ・摂餌量減少            |
| 100 ppm 以上 | ・体重増加抑制                  | ・体重増加抑制           |
| 50 ppm 以上  | ・精巣精子減少低形成、間細胞過形成、精祖細胞変性 | ・腎アミロイド沈着<br>・肺腺腫 |
| 25 ppm     | 毒性所見なし                   | ・肺腺腫・腺癌増加         |

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験(ラット)[1995年、GLP]

SDラット(一群雌雄各32匹)を用いた混餌(原体:0、25、50及び75ppm)投与による2世代繁殖試験が実施された。

親動物においては、75ppm投与群において、雄では交尾所要時間延長、雌では妊娠率低下、妊娠期間中体重増加抑制及び同腹児数減少が認められ、繁殖成績が減少した。50ppm以上投与群では、精巣の精上皮細胞変性及び無精子症、精巣上体内細胞残渣増加が認められた。

児動物に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は親動物で25ppm(雄:1.66mg/kg体重/日、雌:2.02mg/kg体重/日)、児動物で75ppm(雄:5.05mg/kg体重/日、雌:6.19mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照3、4)

(RED20頁、FR48304頁)

### (2) 発生毒性試験(ラット)[1979年、GLP]

SDラット(一群雌26匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、3、10及び30mg/kg体重/日、溶媒:コーン油)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物においては、30mg/kg体重/日投与群で鼻汁、脱毛、軟便及び肛門生殖器部の被毛汚れの発生頻度が増加し、体重増加抑制が認められた。剖検時、胸腺萎縮が認められた。

10mg/kg体重/日以上投与群においては、剖検時、脂肪組織黄色化が認められた。

胎児においては、30mg/kg体重/日投与群雌雄に低体重値が、骨の変異として、未骨化及び後頭骨の不完全骨化の発生頻度が増加した。その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は母動物で3mg/kg体重/日、胎児で10mg/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3、4)

(RED18~19頁、FR48304頁)

### (3) 発生毒性試験(ウサギ)[1982年、GLP]

NZWウサギ(一群雌16匹)の妊娠6~18日に強制経口(原体:0、5、10及び20mg/kg体重/日、溶媒:コーン油)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、20mg/kg体重/日投与群では体重増加抑制が認められた。10mg/kg体重/日以上投与群では、各3例が流産し、軟便、排糞量減少、肛門生殖器部被毛汚れ及び分泌物の発生頻度が増加した。10及び5mg/kg体重/日投与群では、軽度の体重増加抑制が、また、5mg/kg体重/日以上投与群で軟便及び排糞量減少が認められた。

胎児においては、10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重値が認められた。  
 その他の検査項目については、検体投与の影響は認められなかった。  
 本試験において、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日未満、胎児で 5 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 3)  
 (RED19~20 頁)

【事務局より】

FR 48304 頁では、母動物の無毒性量は、軟便及び排糞量減少が認められたにも関わらず、5 mg/kg 体重/日となっています。

### 1 3. 遺伝毒性試験 [2000~2005 年、GLP]

ヒドラメチルノン（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卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、酵母を用いた染色体異常試験及びラットを用いた優性致死試験が実施された。

試験結果は表 6 に示されているとおり、全ての試験において陰性であり、ヒドラメチルノンに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 3、4)

(RED20~21 頁、FR 48305 頁)

表 6 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> | 復帰突然変異試験          | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> ) | ~1,000 µg/plate (-/+S9) <sup>1)</sup><br>~1,000 µg/plate (-/+S9) <sup>1)</sup> | 陰性  |
|                 | 染色体異常試験           | チャイニーズハムスター卵巣<br>由来細胞(CHO)                                                                                         | ~5,000 µg/mL (+/-S9)                                                           | 陰性  |
|                 | 染色体異常試験（前進突然変異試験） | <i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1                                                                                | ~12.5 µg/mL(-S9)<br>~50 µg/mL(+S9)                                             | 陰性  |
|                 | 染色体異常試験（遺伝子変換試験）  | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4                                                                                 | ~25 µg/mL (+/-S9)                                                              | 陰性  |
| <i>in vivo</i>  | 優性致死試験            | SD ラット                                                                                                             | 3、30、90 mg/kg 体重<br>(5 日間、経口投与)                                                | 陰性* |

注) +/-S9：代謝活性化系非存在下及び存在下

\*：90 mg/kg 体重投与群では、雄の 100%で不妊、30 mg/kg 体重投与群では 50%不妊が認められたが、試験開始 12 週後までに 90 mg/kg 体重投与群の 50%及び 30 mg/kg 体重投与群の全例で回復した。剖検時（17 週後）に 90 mg/kg 体重投与群の 80%の動物に精巣及び精巣上体の小型化が認められた。これらの変化は、精母細胞及び精祖細胞に対する細胞毒性を示すものであり、優性致死作用を示すものではないと考えられた。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ヒドラメチルノン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、ヒドラメチルノンの主要排泄経路は糞中であつた。尿及び糞中排泄に雌雄差または用量による差は認められなかった。主要組織中の残留放射能濃度は、いずれの組織においても10%TAR未満であつた。糞中における主要成分は親化合物であつた。

各種毒性試験結果から、ヒドラメチルノン投与による影響は、主に体重増加量及び精巣に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、副腎髄質腺腫褐色細胞腫（? medullary adenomas）及び子宮の腺腫様ポリープ、雌マウスで肺腺腫・腺癌の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をヒドラメチルノン（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7に示されている。

表7 各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験                           | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                          | 無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>    |                                                              |
|-----|------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|     |                              |                                              | 米国                                | 農薬専門調査会                                                      |
| ラット | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 0、50、100、200、400/25 ppm                      | 雄：2.5<br>雌：5.0                    | 雄：2.5<br>雌：5.0                                               |
|     |                              | 0、2.5、5.0、10.0、20.0/1.25                     | 雄：精巣絶対及び比重<br>量減少等<br>雌：体重増加抑制    | 雄：精巣絶対及び比重<br>量減少等<br>雌：体重増加抑制                               |
|     | 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 0、25、50、100、200 ppm                          | 雄：2.4<br>雌：3.0                    | 雄：2.4<br>雌：3.0                                               |
|     |                              | 雄：0、1.2、2.4、4.9、10.0<br>雌：0、1.5、3.0、6.2、12.1 | 雄：精巣小型化、軟化、<br>精細管萎縮等<br>雌：体重増加抑制 | 雄：精巣小型化、軟化、<br>精細管萎縮等<br>雌：体重増加抑制<br>(副腎髄質腺腫及び子宮<br>腺腫様ポリープ) |
|     | 2世代<br>繁殖試験                  | 0、25、50、75 ppm                               | 親動物<br>雄：1.66<br>雌：2.02           | 親動物<br>雄：1.66<br>雌：2.02                                      |
|     |                              | 雄：0、1.66、3.32、5.05<br>雌：0、2.02、4.13、6.19     | 児動物<br>雄：5.05<br>雌：6.19           | 児動物<br>雄：5.05<br>雌：6.19                                      |

| 動物種 | 試験                  | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                             | 無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                                                                                               |                                                                                                                              |
|-----|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                     |                                                                                 | 米国                                                                                                                           | 農薬専門調査会                                                                                                                      |
|     |                     |                                                                                 | 親動物<br>雄：精上皮細胞変性及び無精子症等<br>雌：体重増加抑制、同腹児数減少<br>児動物：毒性所見なし                                                                     | 親動物<br>雄：精上皮細胞変性及び無精子症等<br>雌：体重増加抑制、同腹児数減少<br>児動物：毒性所見なし                                                                     |
|     | 発生毒性試験              | 0、3、10、30                                                                       | 母動物：3<br>胎児：10<br><br>母動物：脂肪組織黄色化<br>胎児：低体重値等<br>(催奇形性は認められない)                                                               | 母動物：3<br>胎児：10<br><br>母動物：脂肪組織黄色化<br>胎児：低体重値等<br>(催奇形性は認められない)                                                               |
| マウス | 90日間<br>亜急性経口<br>試験 | 0、100、400、1,600、7,000 ppm<br><br>雄：0、14.0、50.7、218、808<br>雌：0、17.6、70.8、295、940 | 雄：50.7<br>雌：70.8<br><br>雌雄：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等                                                                            | 雄：50.7<br>雌：70.8<br><br>雌雄：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等                                                                            |
|     |                     | 18カ月間<br>発がん性<br>試験                                                             | 0、25、50、100、200 ppm<br><br>雄：0、3.57、6.93、14.2、28.6<br>雌：0、4.45、6.87、17.3、33.1<br><br>雄：精巣精子減少等<br>雌：肺腺腫・腺癌増加<br>(雌で肺腺腫/腺癌増加) | 0、25、50、100、200 ppm<br><br>雄：0、3.57、6.93、14.2、28.6<br>雌：0、4.45、6.87、17.3、33.1<br><br>雄：精巣精子減少等<br>雌：肺腺腫・腺癌増加<br>(雌で肺腺腫/腺癌増加) |
| ウサギ | 発生毒性試験              | 0、5、10、20                                                                       | 母動物：－<br>胎児：5<br><br>母動物：軟便及び排糞量減少<br>胎児：低体重値<br>(催奇形性は認められない)                                                               | 母動物：－<br>胎児：5<br><br>母動物：軟便及び排糞量減少<br>胎児：低体重値<br>(催奇形性は認められない)                                                               |
| イヌ  | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0、3.0、6.0、12.0                                                                  | 雄：－<br>雌：－<br><br>雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少                                                                                           | 雄：－<br>雌：－<br><br>雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少                                                                                           |

| 動物種               | 試験         | 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                                  |                                     |
|-------------------|------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                   |            |                     | 米国                                                              | 農薬専門調査会                             |
|                   | 6カ月間慢性毒性試験 | 0、0.33、1.0、3.0      | 雄：1.0<br>雌：1.0<br><br>雌雄：軟便、粘液便及び下痢                             | 雄：1.0<br>雌：1.0<br><br>雌雄：軟便、粘液便及び下痢 |
| ADI (cRfD)        |            |                     | NOAEL：1.66<br><del>SFUF</del> ：100<br><del>ADI</del> cRfD：0.017 | NOAEL：1.0<br>SF：100<br>ADI：0.01     |
| ADI (cRfD) 設定根拠資料 |            |                     | ラット2世代繁殖試験                                                      | イヌ6カ月間慢性毒性試験                        |

ADI：一日摂取許容量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数

NOAEL：無毒性量

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

#### 【事務局より】

RED（1998年）においては、cRfDの設定根拠をイヌの慢性毒性とラットの2世代繁殖試験の両方とし、ADIを0.01 mg/kg 体重/日と設定しています(RED24～25頁)。

しかし、Federal Register（2003年）ではラットの2世代繁殖試験の1.66 mg/kg 体重/日を根拠に、ADIを0.017 mg/kg 体重/日と設定しています(FR48306頁)ので、評価書には新しい方のADIを記載しました。EPAがADIを変更した理由は記載がありませんでした。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた6カ月間慢性毒性試験の1.0 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

|              |                 |
|--------------|-----------------|
| ADI          | 0.01 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)         | 6カ月間            |
| (投与方法)       | 混餌              |
| (無毒性量)       | 1.0 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。

1 <別紙1：分解物略称>

| 記号 | 化学名                                                                                                                          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B  | 4 <i>H</i> -pyrimido[2-1, <i>c</i> ]as-triazio-4-one-1,6,7,8-tetrahydro-7,7-dimethyl-3-[ <i>p</i> -(trifluoromethyl)-styryl] |
| C  | 1,5-bis( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -tolyl)-1,4-pentadien-3-one                                             |

2

3

1 <別紙2：検査値等略称>

| 略称               | 名称                                                |
|------------------|---------------------------------------------------|
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>(=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)) |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                            |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                             |
| PLT              | 血小板数                                              |
| TAR              | 総投与 (処理) 放射能                                      |

2

1 <参照>

- 2 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  
3 する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. 食品健康影響評価について  
5 （URL ; [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-hydramethylnon\\_200311.](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-hydramethylnon_200311.pdf)  
6 pdf）
- 7 3. US EPA : Reregistration Eligibility Deceision (RED) : Hydramethylnon  
8 (1998)
- 9 4. US EPA : Federal Register/Vol.68, No.156, p.48302~48312 (2003).
- 10 5. 第 230 回食品安全委員会  
11 （URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai230/index.html>）
- 12 6. 第 16 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会  
13 （URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai16/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai16/index.html)）  
14