

（案）

農薬評価書

塩酸ホルメタネート

2009年3月24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	7
2. 植物体内運命試験	7
(1)もも.....	7
(2)レモン	8
(3)オレンジ.....	8
3. 土壌中運命試験	10
(1)好氣的土壌中運命試験	10
(2)嫌氣的土壌中運命試験	11
(3)土壌表面光分解試験	11
(4)土壌吸着試験.....	11
4. 水中運命試験	12
(1)加水分解試験.....	12
(2)水中光分解試験.....	12
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 一般薬理試験	12
8. 急性毒性試験	13
(1)急性毒性試験.....	13
(2)急性神経毒性試験	13
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	14
10. 亜急性毒性試験	14

1	(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)[参考データ]	14
2	(2)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	14
3	(3)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	15
4	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
5	(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
6	(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	15
7	(3)22カ月間発がん性試験(マウス)	15
8	12. 生殖発生毒性試験	16
9	(1)2世代繁殖試験(ラット)	16
10	(2)発生毒性試験(ラット)	16
11	(3)発生毒性試験(ウサギ)	17
12	13. 遺伝毒性試験	17
13	14. その他の試験	18
14	(1)親動物及び児動物のChE活性阻害比較(ラット)	18
15		
16	Ⅲ. 食品健康影響評価	19
17		
18	・別紙1:代謝物/分解物略称	23
19	・別紙2:検査値等略称	24
20	・参照	25
21		

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 25日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
 について要請（厚生労働省発食安第0325005号）
 2008年 3月 25日 関係書類の接受（参照2～5）
 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会（要請事項説明）（参照6）
 2009年 3月 24日 第30回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照7）

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

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

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

（2008年4月1日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根本信雄
林 真（座長代理）	代田真理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨

臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

*：2009年1月19日まで

要 約

カーバメート系殺虫/殺ダニ剤である「塩酸ホルメタネート」(CAS No. 23422-53-9)について、米国評価書等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）、植物体内運命（もも、レモン及びオレンジ）、土壤中運命、水中運命、急性毒性（ラット、マウス、ウサギ及びイヌ）、亜急性毒性（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）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、塩酸ホルメタネート投与による影響は主に ChE 活性阻害に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較試験においてベンチマークドーズ法により得られた 0.065 mg/kg 体重であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.00065 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫/殺ダニ剤

2. 有効成分の一般名

和名：塩酸ホルメタネート

英名：formetanate hydrochloride (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-[(*EZ*)-ジメチルアミノメチレンアミノ]フェニル メチルカルバマート
塩酸塩

英名：3-[(*EZ*)-dimethylaminomethyleneamino]phenyl methylcarbamate
hydrochloride

CAS (No. 23422-53-9)

和名：N,N-ジメチル-N'-[3-[[[(メチルアミノ)カルボニル]オキシ]フェニル]
メタンイミドアミド 一塩酸塩

英名：N,N-dimethyl-N'-[3-[[[(methylamino)carbonyl]oxy]phenyl]
methanimidamide monohydrochloride

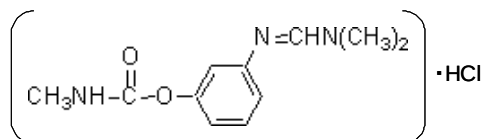
4. 分子式

$C_{11}H_{16}ClN_3O_2$

5. 分子量

257.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

塩酸ホルメタネートは、コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害作用を有するカーバメート系殺虫/殺ダニ剤で、害虫及びダニ防除用にかんきつ、りんご等に茎葉処理して使用される。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値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国評価書（2003 及び 2005 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験（II-1~4）には、塩酸ホルメタネートのフェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-塩酸ホルメタネート）を用いて実施された。標識位置が不明のものは、その旨を示した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は塩酸ホルメタネートに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示した。

1. 動物体内運命試験

SDラット（匹数不明）に¹⁴C-塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を0.1 mg/kg体重または10 mg/kg体重で単回経口投与ならびに静脈内投与、あるいは0.1 mg/kg体重または10 mg/kg体重で14日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

肝臓、胃腸管、副腎、脂肪、カーカス¹及び眼から残留放射能が認められたが、いずれの投与群においても体内分布濃度は微量であった。

主要代謝物として、0.1 mg/kg体重投与群からはI、J及びKの各抱合体が認められ、10 mg/kg体重投与群からはFの抱合体が認められた。

ラット体内における塩酸ホルメタネートの主要代謝経路は、メチルカルバマート部位の水酸化によるKの生成、Kの脱ジメチルアミノ化によるIの生成とそれに続く抱合化、Iの脱ホルミル化に続くアセチル化によるJの生成であると考えられた。

排泄は速やかで、投与後24時間には総投与放射能（TAR）の90%が尿中から、10%TAR未満が糞中から排泄された。用量及び投与方法による違いは認められなかった。（参照4）（EPA③：17頁）

2. 植物体内運命試験

（1）もも

¹⁴C-塩酸ホルメタネートをももに、1.28 または 12.8 kg ai/ha（1.15 または 11.5 lb ai/A）で散布し、処理日に採取した葉、処理33及び91日後に採取した果実を~~試料として、0.1%水溶液のみを抽出溶媒として、~~植物体内運命試験が実施された（田村委員より修文案）。

~~1.28~~12.8 kg ai/ha 処理群では、処理日の葉から112~187 mg/kg、処理33日後の未成熟果実から0.014~0.026 mg/kg及び処理91日後の成熟果実から0.004~0.008 mg/kgの残留放射能が認められた。抽出可能な総残留

¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下、同じ）。

放射能（TRR）は、葉で 87~92%TRR、果実で 48~77%TRR であった。~~親化合物は葉から親化合物が~~ 80.2~85.3%TRR と、他の未同定代謝物質が認められたが、5.2%TRR を超えるものはなかった認められた（上路委員より修文案）。

12.8 kg ai/ha 処理群では、処理日の葉から 594~1,130 mg/kg、処理 33 日後の未成熟果実から 0.170~0.233 mg/kg 及び処理 91 日後の成熟果実から 0.033~0.110 mg/kg の残留放射能が認められた。抽出可能な残留放射能は、葉で 93~95%TRR、果実で 72~76%TRR、~~そのうちであった。親化合物は~~ ~~いずれの試料においても抽出可能な残留放射能から検出され、葉から~~ ~~8.64~~ 86.4~89.4%TRR（514~1,000 mg/kg）、未成熟果実から 49%TRR（0.115 mg/kg）及び成熟果実から 47%TRR（0.052 mg/kg）認められた。

~~上路委員：成熟果実から検出された残留放射能の大多数は親化合物で、また、未同定代謝物も検出されたがいずれも 7.4%TRR は 0.008 mg/kg 未満であった。親化合物の他に、ホルムアミジン部位を有する代謝物が認められた。~~

田村委員：未同定化合物群の抽出可能な残留放射能は、7.4%TRR 未満であった。成熟果実から検出された抽出可能な残留放射能（72%TRR：0.079 mg/kg）の大多数は親化合物で、未同定代謝物は 0.008 mg/kg 未満であった。親化合物の他に、ホルムアミジン部位を有する代謝物が認められた。（参照 2）（EPA①：13~14 頁）

（2）レモン

¹⁴C-塩酸ホルメタネートをレモンに処理（詳細不明）し、植物体内運命試験が実施された。

主要残留成分は親化合物で、他に代謝物として B、I 及び K が認められた。

レモンにおける塩酸ホルメタネートの主要代謝経路は、脱ジメチルアミノ化による B の生成、B のメチルカルバマート部位の加水分解~~水酸化による I の生成、またはメチルカルバマート部位の加水分解とイミノ基の還元~~~~水酸化による K の生成、K の脱ジメチルアミノ化による I の生成~~であると考えられた（田村委員、上路委員より修文案）。（参照 2）（EPA①：13 頁）

（3）オレンジ

¹⁴C-塩酸ホルメタネートをオレンジの苗に処理（詳細不明）し、植物体内運命試験が実施された。

1 主要代謝物として B が 11%TRR 認められ、他に F、I、J 及び I の抱合
2 体が認められた。

3
4 上路委員：オレンジにおける塩酸ホルメタネートの主要代謝経路は、脱ジ
5 メチルアミノ化による B の生成、B のメチルカルバマート部位の加水分
6 解水酸化による I の生成、またはメチルカルバマート部位の加水分解水
7 酸化及び脱ジメチルアミノ化による I の生成と、それに続く抱合化、ある
8 いは I の脱ホルミル化による F の生成、F のアセチル化による J の生成で
9 あると考えられた。（参照 2）（EPA①：13 頁）

10
11 田村委員：オレンジにおける塩酸ホルメタネートの主要代謝経路は、脱ジ
12 メチルアミノ化による B の生成、B のメチルカルバマート部位の加水分
13 解水酸化による I の生成、またはメチルカルバマート部位の水酸化及び脱
14 ジメチルアミノ化による I の生成と、（C が未同定のため、削除しました）
15 それに続く抱合化、あるいは I の脱ホルミル化による F の生成、F のアセ
16 チル化による J の生成であると考えられた。（参照 2）（EPA①：13 頁）

17 **【事務局より】**

- 参考にした資料中にはレモン、オレンジ及びももを用いた植物体内運命試験結果が記載されておりますが、レモン及びオレンジは記載内容が乏しく、処理量、抽出部位等の記載がありません。レモン中の代謝物である B 及び I は、ChE 阻害活性が、親化合物より 86 及び 48 倍弱いと記載されています。また、レモン、オレンジ及びアルファルファからは、ももと類似した傾向が認められたと記載されています。

田村委員：記載内容で結構かと存じます。

上路委員：了解

- 資料 13 頁の最下部にあるパラグラフには、11.5 lb ai/A (12.8 kg ai/ha) 処理群で認められた結果が記載され、続く 14 頁にも 11.5 lb ai/A 処理群で認められた結果として記載があります。おそらくどちらかが誤植かと思われます。残留放射能の数値から、13 頁には 1.15 lb ai/A (1.28 kg ai/ha) 処理群の結果、14 頁には 11.5 lb ai/A 処理群の数値が記載されていると判断して、評価書に記載いたしました。

田村委員：検出されている代謝物の濃度（10 倍程度の差）から推察するとご指摘の通りだと思います。しかし、13 頁には、果実は 11.5 lb ai/A (12.8 kg ai/ha) 処理群のみの試験と記しています。一方、two separate branches of a peach tree と記していますので、強引な解釈ですが、低濃度と高濃度用の 2 本ではなく、それぞれ 2 反復と考えられないでしょうか。すると、代謝物の濃度差が気になります。EPA にご確認頂けないでしょうか？

上路委員：残留放射能から、事務局の記載の可能性が高いと考えられます。

- ・ ももを用いた植物体内運命試験では0.1%塩酸水溶液のみを抽出溶媒として使用しており、結合性残渣等の確認は実施されていません。

田村委員：確認致しました。

上路委員：資料の確認、了解。

- ・ EPA資料中には、代謝及び分解経路に関する詳細な記載はありませんが、認められた代謝物及び分解物から判断できる経路を事務局で記載いたしました（下線部）。ご確認いただき、御意見を頂けたらと思います。

田村委員：本文に記しました。

上路委員：なお、K→Iの反応様式に疑問があるため、削除しました。

- ・ EPA資料中に記載がありました代謝物及び分解物の化学名を、別紙1にまとめました。代謝物C、H及びKに関しまして、化学名の書き方は異なりますが、同じ物質を示すのではないかと思います（C及びHは塩酸塩、Kはフリー）。また、D及びIも同じ物質ではないかと思います。ご確認いただき、同じものであれば不要なものを削除して、簡潔にまとめたいと思います。

田村委員：代謝物CとHは、イミノフェノール[C₆H₄-N=C-]とアミジン[H-C(=N-C₆H₄)-N(CH₃)₂]でいずれもC=N結合で同一、Kはアミノフェノール

[C₆H₄-NH-CH₂-N(CH₃)₂]であり、異なると思います。D及びIは、ご指摘のように同じ物質だと思います。

上路委員：DとIは同一、CとHはイミノ結合をもち同一と判断します。報告書の代謝物名を整理して下さい。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を、埴壤土・砂土に添加し、好氣的条件下で56日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的条件下における推定半減期は~~176.4~~日であった。インキュベーション終了後に¹⁴CO₂が総処理放射能（TAR）の10.3%、土壌結合性残留放射能が76.7%TAR認められた。~~その大半は親化合物であり、→た→他の分解物の最高検出量として、試験開始3日後にB、E及びFが5.5、3.5及び0.7%TAR、7日後にCが4.44.0%TAR、14日後にDが1.0%TAR認められた。~~

好氣的土壌中における塩酸ホルメタネートの主要分解経路は、脱ジメチルアミノ化によるBの生成、メチルカルバマート部位の~~水酸化~~加水分解によるDの生成または脱~~ジメチル~~アミノ化及び脱ホルミル化によるEの生成、カルバマート部位の~~水酸化~~加水分解によるFの生成であると考えられた（田村委員、上路委員より修正案）。（参照3）（EPA②：26、51

頁)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

^{14}C -塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を ~~Schorind~~ 土壌（砂：93.7%、シルト：4.2%、粘土：2.1%、有機炭素：0.72%）に 1.54 kg ai/ha (1.38 lb ai/A) となるように添加し、21℃、暗所、嫌氣的条件下でインキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的条件下における推定半減期は 5.5 日であった。主要分解物として、試験開始 13 時間後に G が 6.7% TAR、7 日後に B 及び C が 12.0 及び 8.8% TAR、8 日後に D が 9.8% TAR 認められた。他に 2 種類の未同定代謝物が 7 日後に 1.6 及び 1.8% TAR 認められた。60 日後には親化合物が 2.9% TAR、 $^{14}\text{CO}_2$ が 2.6% TAR、土壌結合性残留放射能が 62.3% TAR 認められた。

嫌氣的土壌中における塩酸ホルメタネートの主要分解経路は、カルバマート部位の~~水酸化~~加水分解による C の生成、脱ジメチルアミノ化による B の生成、B の脱ホルミル化による G の生成、C の脱ジメチルアミノ化による D の生成であると考えられた（田村委員、上路委員より修文案）。（参照 3）（EPA②：26 頁）

(3) 土壌表面光分解試験

^{14}C -塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を砂壤土に 7.7 g ai/cm² となるように添加し、30℃、キセノンランプ（12 時間/日）で照射してインキュベートする（詳細不明）土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は 3 日以内であった。分解物として B、H 及び I が認められた。

土壌表面における塩酸ホルメタネートの光分解経路は、脱ジメチルアミノ化による B の生成、B のメチルカルバマート部位の~~水酸化~~加水分解による I の生成、またはメチルカルバマート部位の~~水酸化~~加水分解による H の生成、H の脱ジメチルアミノ化による I の生成であると考えられた（田村委員、上路委員より修文案）。（参照 3）（EPA②：26 頁）

(4) 土壌吸着試験

4 種類の土壌（2 種類の砂土、砂壤土及び壤壤土）を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.49~3.43、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 171~620 であった。

また、4 種類の土壌（砂質壤土、埴壤土、砂壤土及び砂土）を用いて分解物 B、D 及び H の土壌吸着試験が実施された。Freundlich の吸着係数

K_{ads} は B では 0.69~1.90、D では 1.59~~~7.89~~9.37、H では 1.79~40.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は B では 68~142、D では 253~337、H では 368~1,289 であった。また、土壌脱着係数 K_{des} は B では 1.07~5.21、D では 7.57~46.2、H では 4.25~59.9 であった（田村委員、上路委員より修文案）。（参照 3）（EPA②：27 頁）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

^{14}C -塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を pH 5、7 及び 9（詳細不明）の各緩衝液に添加し、加水分解試験が実施された。

推定半減期は pH 7 及び 9 では 1 日未満、pH 5 では 63 日であった。いずれの緩衝液からも、分解物として B、H 及び I が認められた。22℃での安定性試験（詳細不明）による半減期は、pH 5、7 及び 9 ではそれぞれ、4 日、14 及び 3 時間であった。（田村委員より修文案）（参照 3）（EPA②：25 頁）

（2）水中光分解試験

^{14}C -塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を pH 5、7 及び 9（いずれも組成不明）の各滅菌緩衝液に添加し、28℃、水銀ランプ光で照射し、水中光分解試験が実施された。

塩酸ホルメタネートの推定半減期は、pH 5 で約 28 日、pH 7 及び 9 で 7.9 及び 1.1 時間であった。分解物として B、H 及び I が認められた。

加水分解試験及び水中光分解試験結果から、塩酸ホルメタネートの水中分解経路は、脱ジメチルアミノ化による B の生成、B のメチルカルバマート部位の~~水酸化~~加水分解による I の生成、またはメチルカルバマート部位の~~水酸化~~加水分解による H の生成、H の脱ジメチルアミノ化による I の生成であると考えられた（田村委員、上路委員より修文案）。（参照 3）（EPA②：26 頁）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

塩酸ホルメタネート（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表3に示されている。（参照4、8）（EPA③：5～6、16～17頁、Pesticide manual）（相磯委員より修文案：参照4、16～17頁にLD₅₀値（雌雄別）が記載されています。）

表1 急性毒性試験概要（相磯委員より修文案）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット (系統及び匹数不明)	14.8 26.4	26.4 14.8
	マウス (系統及び匹数不明)	13	25
	イヌ (品種及び匹数不明)	19	19
経皮	ラット (系統及び匹数不明)	>5,600	>5,600
	ウサギ (品種及び匹数不明)	>10,200	>10,200
吸入 (全身)	ラット① (系統及び匹数不明) (4時間暴露)	LC ₅₀ (mg/L)	
		>0.15	>0.15
	ラット② (系統及び匹数不明)	0.29	0.29

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.1、1 及び 10 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重投与群の雌雄で振戦、歩行失調、歩行異常、自発運動量低下、覚醒の低下 (decreased arousal)、縮瞳、流涎、立ち上がり低下 (decreased rearing)、つま先及び尾の痛覚低下、聴覚性驚愕反応亢進、体温低下及び握力低下、1 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で全血、血漿及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/kg 体重であると考えられた。（参照4）（EPA③：15頁）

【事務局より】

”decreased arousal”について「覚醒の低下」、”decreased rearing”について「立ち上がり低下」、「none to slight response to toe pinch」及び”none to slight response to

tail pinch”について「つま先及び尾の痛覚低下」と記載いたしました。適切な和訳をご指導いただけたらと思います。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性は認められず、皮膚に対しては PIS=3.9/8.0 であった。（参照 4）（EPA③：6 頁）

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。（参照 4）（EPA③：6 頁）

眼刺激性試験及び皮膚感作性試験が実施された結果、眼刺激性及び皮膚感作性が認められた。（参照 8）（Pesticide manual）

【事務局より】

皮膚刺激性試験について、EPA 資料中に記載されていた“PIS=3.9/8.0”の適切な表現をご指導ください。

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）[参考データ]

SD ラット（一群雄 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、20 及び 50 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても全血、血漿及び脳 ChE 活性ならびに脳 AChE 活性阻害（阻害率不明）が認められたことから、無毒性量は 1 ppm（0.07 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 4）（EPA③：6 頁）

【事務局より】

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験は雄のみで実施されています。また試験内容がガイドラインを満たしていないとの記載があるため、[参考データ]といたしました。

（2）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び 300 ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.0 mg/kg 体重/日、雌：3.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 4）（EPA③：15 頁）

1 **（３）28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）**

2 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、10、20 及び
3 500 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施され
4 た。

5 本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害
6 （20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重
7 /日であると考えられた。（参照 4）（EPA③：7 頁）
8

9 **1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

10 **（１）1年間慢性毒性試験（イヌ）**

11 ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び
12 250 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

13 250 ppm 投与群の雌雄で脳 AChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

14 本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で全血及び血漿 ChE 活性
15 阻害（20%以上）、唾液分泌過剰、呼吸困難、振戦、嘔吐、咳嗽及び沈静
16 化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.37 mg/kg
17 体重/日、雌：0.37 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）（EPA
18 ③：10~11 頁）
19

20 **（２）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）**

21 SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び
22 250 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。

23 本試験において、250 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、全血及び脳
24 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも
25 50 ppm（雄：2.3 mg/kg 体重/日、雌 2.9 mg/kg 体重/日）であると考えら
26 れた。発がん性は認められなかった。（参照 4）（EPA③：11~12 頁）
27

28 **（３）22 カ月間発がん性試験（マウス）**

29 ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び
30 500 ppm）投与による 22 カ月間発がん性試験が実施された。

31 本試験において 500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたこ
32 とから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：7 mg/kg 体重/日、雌：9.3 mg/kg
33 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4）
34 （EPA③：12 頁）
35

【事務局より】

マウスを用いた 22 カ月間発がん性試験の事前に実施された用量設定試験におい
て、ChE 活性阻害が認められたと書かれています。しかしながら、ChE の種類及
び阻害率等詳細な情報の記載はありません。

1 2. 生殖発生毒性試験

2 (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（原体：0、10、50 及び 250 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

本試験において親動物では、250 ppm 投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（20%以上）等、児動物では、250 ppm 投与群で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 50 ppm（4.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4）（EPA③：10 頁）

表 2 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見（長尾委員より修文案）

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	250 ppm	・全血 ChE 及び脳 AChE 活性阻害（20%以上）	・全血 ChE 及び脳 AChE 活性阻害（20%以上）	・体重増加抑制 ・摂水量減少	・体重増加抑制 ・摂水量減少
	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	250 ppm	・低体重 ・摂水量減少 ・生存率低下		・低体重 ・摂水量減少 ・生存率低下	
	50 ppm 以下	250 ppm 以下毒性所見なし		毒性所見なし	

【事務局より】

長尾委員からの修文案に従って表を修文いたしました。また、摂水量減少に関しては、10%未満の減少で、有意差が無く、認められた世代が記載されていないため削除いたしました。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、1、3 及び 5 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 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 4）（EPA③：8~9 頁）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 14~15 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体：0、5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒不明）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で 1 例の死亡及びコリン作動性中毒症状（例：虚脱、縮瞳、過呼吸、筋肉振戦、多動性及び流涎）が認められた。

本試験において、母動物では 15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び運動失調、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4）（EPA③：9 頁）

1 3．遺伝毒性試験

塩酸ホルメタネート（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ球細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験、チャイニーズハムスター由来細胞を用いた前進突然変異試験、Hela 細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験、ほ乳類精原細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 3 に示されているとおり、染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験で陽性が認められているが、同じ指標となる *in vivo* の染色体異常試験で陰性であり、*in vitro* の他の試験もすべて陰性であったことから、塩酸ホルメタネートには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4）（EPA③：12~14 頁）

表 3 遺伝毒性試験結果概要（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	細菌（詳細不明）	最高用量 3,330 µg/プレート (+S9) 最高用量 5,000 µg/プレート (-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	60~140 µg/mL	陽性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ球細胞	40~890 µg/mL (+S9) 20~80 µg/mL (+S9)	陽性
	小核試験	マウス（詳細不明）	2.3~9.2 mg/kg	陰性

	前進突然変異試験 (HGPRT 試験)	チャイニーズハムスター由来細胞（詳細不明）	(詳細不明) (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	Hela 細胞	30~61,440 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ほ乳類精原細胞（詳細不明）	最高用量 10 mg/kg	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較（ラット）

SD ラットの親動物（一群雌雄各 5 匹）及び生後 11 日の児動物（一群雌雄各 5 匹）に単回強制経口（原体：0 及び 5 mg/kg 体重）投与して、投与 0.25、0.5、1、4、8 及び 24 時間後における赤血球及び脳 AChE 活性が測定された（最大作用時間の確認）。また、SD ラットの親動物（一群雌雄各 10 匹）及び生後 11 日の児動物（一群雌雄各 10 匹）に単回強制経口（原体：0、0.6、1.5 及び 3.0 mg/kg 体重）投与して、投与 0.5 時間後における赤血球及び脳 AChE 活性が測定された（用量相関性の確認）。

本試験において、児動物の雄では投与 15 分後、雌では 30 分後に最も高い赤血球 AChE 活性阻害が認められ、投与 8~24 時間後に赤血球 AChE 活性の回復が認められた。阻害活性の経時的変化及び回復時間は、親動物でも同様な傾向が認められた。また、親動物では投与 15 分後から 4 時間後、児動物では投与 15 分後から 8 時間後にかけて脳 ChE 活性阻害が認められ、親動物では 8 時間後の雄でわずかな回復、雌では明らかな回復が認められ、児動物では投与 24 時間後に回復が認められた。

また、いずれの投与群においても赤血球及び脳 AChE 活性阻害（20% 以上）が認められたことから、本試験の無毒性量は親動物及び児動物とも 0.6 mg/kg 体重未満であると考えられた。ベンチマークドーズ法により本試験の無毒性量を算出したところ、0.065 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 4）（EPA③：15~16 頁）

【事務局より】

その他の試験の (1) に記載いたしましたラットを用いた“親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較”は、EPA 資料中では発達神経毒性試験と記載されていましたが、試験内容が異なるため、その他の試験に記載いたしました。御意見いただけたらと思います。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「塩酸ホルメタネート」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の結果、いずれの投与群においても体内分布濃度は微量で、主要代謝経路はメチルカルバマート部位の脱離及びジメチルアミノ部位の脱メチル化に続く抱合化であると考えられた。排泄は速やかで、投与後24時間には約90% TARが尿中から排泄された。

もも、レモン及びオレンジを用いた植物体内運命試験において、オレンジから B が 11% TRR 認められたが、その他に検出された残留放射能の大部分が親化合物であった。主要代謝物 B は、植物のみに検出されたが、その ChE 阻害活性は、親化合物より 86 倍弱い。（田村委員：植物のみに検出され、かつ、残留量が多い代謝物 B を暴露評価対象物質から除外する理由が必要だと思い記載しました。ご検討ください）

各種毒性試験結果から、塩酸ホルメタネート投与による影響は主に ChE 活性阻害に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとっ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、農産物中の暴露評価対象物質を塩酸ホルメタネート（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 4 に示されている。

ラットを用いた親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較試験において無毒性量が設定できなかったが、ベンチマークドーズ法により無毒性量を算出したところ、0.065 mg/kg 体重であると考えられた。

以上のことから、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は、ラットを用いた親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較試験においてベンチマークドーズ法により得られた 0.065 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.00065 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

【事務局より】

ラットを用いた親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較試験では無毒性量が得られていませんが、EPA ではベンチマークドーズ法により無毒性量を算出して、cRfD の設定根拠としております。

下線部について御審議いただきたく思います。

ADI	0.00065 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	親動物及び児動物の
（動物種）	ChE 活性阻害比較試験
（投与方法）	ラット
	単回強制経口

（無毒性量）	0.065 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

< EPA >

cRfD

（cRfD 設定根拠資料）	0.00065 mg/kg 体重/日 親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	単回強制経口
（無毒性量）	0.065 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

（参照 4）（EPA③：30 頁）

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

表4 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間亜急性神経毒性試験	0、10、50、300 ppm 雄：0、0.6、3.0、18.4 雌：0、0.7、3.5、20.9	雄：3.0 雌：3.5 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 (神経毒性は認められない)	雄：3.0 雌：3.5 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 (神経毒性は認められない)
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、50、250 ppm 雄：0、0.45、2.3、12 雌：0、0.58、2.9、15	雄：2.3 雌：2.9 雌雄：体重増加抑制、全血及び脳ChE阻害(20%以上) (発がん性は認められない)	雄：2.3 雌：2.9 雌雄：体重増加抑制、全血及び脳ChE阻害(20%以上) (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、10、50、250 ppm 親動物及び子動物の雌雄：0、0.9、4.5、22.8	親動物 雌雄：4.5 子動物 雌雄：4.5 親動物 雌雄：全血ChE阻害(20%以上)等 子動物 雌雄：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雌雄：4.5 子動物 雌雄：4.5 親動物 雌雄：全血ChE阻害(20%以上)等 子動物 雌雄：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、1、3、5	母動物：1 胎児：5 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：5 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	(その他の試験) 親動物及び子動物のChE活性阻害比較試験	0、5(最大作用時間の確認) 0、0.6、1.5、3.0(用量相関性の確認)	親動物：- 子動物：0.065(ベンチマークドーズ法により算出) 親動物及び子動物：全血及び脳AChE阻害(20%以上)	親動物：- 子動物：0.065(ベンチマークドーズ法により算出) 親動物及び子動物：全血及び脳AChE阻害(20%以上)
マウス	22カ月間発がん性併合試験	0、10、50、500 ppm 雄：0、1.4、7、70 雌：0、1.9、9.3、98	雄：7 雌：9.3 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：7 雌：9.3 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、15、30	母動物：5 胎児：30 母動物：体重増加抑制及び運動失調 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：30 母動物：体重増加抑制及び運動失調 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

イヌ	1年間慢性 毒性試験	0、10、50、250 雄：0、0.37、1.74、 8.45 雌：0、0.37、1.78、 9.20	雄：0.37 雌：0.37 雌雄：全血及び血漿 ChE 阻害 (20%以上) 等	雄：0.37 雌：0.37 雌雄：全血及び血漿 ChE 阻害 (20%以上) 等
ADI (cRfD)			NOAEL: 0.065 UF: 100 cRfD: 0.00065	NOAEL: 0.065 SF: 100 ADI: 0.00065
ADI (cRfD) 設定根拠資料			親動物及び児動物の ChE 活性 阻害比較試験	親動物及び児動物の ChE 活性 阻害比較試験

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

2 ー：無毒性量は設定できなかった。

3 1)：無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

1 <別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	SN 35902	3-formaminophenyl methyl-carbamate
C		<u>3-dimethylaminomethylene-iminophenol hydrochloride</u>
D	SN 35874	<u>3-hydroxyformanilide</u>
E		3-aminophenyl-carbamate
F		3-aminophenol
G		3-aminophenyl methylcarbamate
H	SN 35867	<u>N²(3-hydroxyphenyl)-N,N-dimethylformamidine hydrochloride</u>
I	SN 38075	<u>3-formylaminophenol</u>
J		3-acetamidophenol
K		<u>3-dimethylaminomethylene-aminophenol</u>

2

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量
ChE	コリンエステラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
TAR	総投与（処理）放射能
TRR	総残留放射能

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）の一部を改正する
3 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 US EPA: Formetanete Hydrochloride HED Revised Chemistry Chapter of the
5 RED: Summary of Analytical Chemistry and Residue Data (2003)

6 3 US EPA: Formetanete Hydrochloride. December 2005 Revision of the
7 Toxicology chapter for the Registration Eligibility Document (2005)

8 4 US EPA: EFED Science Chapter for the Formetanate Hydrochloride
9 Reregistration Eligibility Document

10 5 食品健康影響評価について

11 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-formetanate-200325.pdf>)

12 6 第 231 回食品安全委員会

13 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai231/index.html>)

14 7 第 30 回農薬専門調査会総合評価第一部会

15 (URL :)

16 8 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council):
17 417 Formetanete Hydrochloride