

(案)

農薬評価書

塩酸ホルメタネート

2009年8月

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

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

<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）、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）
2009年	6月	12日	第52回農薬専門調査会幹事会（参照9）
2009年	8月	20日	第298回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*：2009年7月9日から

<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
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

吉田 緑
若栗 忍

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

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）、土壌中運命、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。

各種毒性試験の結果、塩酸ホルメタネート投与による影響は主に ChE 活性阻害であった。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。

以上より、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。

I. 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

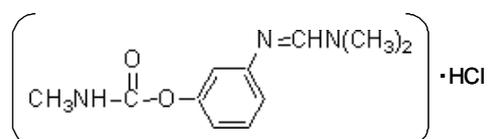
4. 分子式

$C_{11}H_{16}ClN_3O_2$

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（性別及び匹数不明）に¹⁴C-塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を0.1または10 mg/kg体重で、単回経口投与、静脈内投与または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体重投与群では、D、H及びIの各抱合体、10 mg/kg体重投与群では、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加水分解によるIの生成、Iの脱ジメチルアミノ化によるDの生成、Dの脱ホルミル化によるFの生成及びFのアセチル化によるHの生成、ならびに各段階での抱合化であると考えられた。

排泄は速やかで、投与後24時間で総投与放射能（TAR）の90%が尿中から、10%TAR未満が糞中から排泄された。投与量及び投与方法による違いは認められなかった。（参照3）

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用い、0.1%塩酸水溶液を抽出溶媒として、植物体内運命試験が実施された。

1.28 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、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。抽出可能な総残留放射能（TRR）は、葉で 87~92%TRR、果実で 48~77%TRR であった。葉から親

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）。

化合物が 80.2~85.3%TRR、さらには他の未同定代謝物が認められたが、5.2%TRR を超えるものは認められなかった。

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、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、そのうち親化合物は、葉から 86.4~89.4%TRR (514~1,000 mg/kg)、未成熟果実から 49%TRR (0.115 mg/kg)、成熟果実から 47%TRR (0.052 mg/kg) 認められた。また、未同定代謝物も検出されたがいずれも 7.4%TRR 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)

(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。

主に親化合物が認められ、他に代謝物として B²、D 及び I が認められた。(参照 2)

(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。

主要代謝物として B が 11%TRR 認められ、他に F、D、H 及び D の抱合体が認められた。

植物体内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による D の生成、D の脱ホルミル化による F の生成及び F のアセチル化による H の生成、ならびに各段階での抱合化であると考えられた。(参照 2)

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 6.4 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

² 代謝物 B は植物のみで検出されたが、ChE 活性阻害は親化合物に比べ 86 倍弱いものであった。

能が 76.7% TAR 認められた。その大半は親化合物であり、他の分解物は、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 4.0% TAR、14 日後に D が 1.0% TAR 認められた。（参照 4）

（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）を土壤（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°C、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、土壤結合性残留放射能が 62.3% TAR 認められた。（参照 4）

（3）土壤表面光分解試験

^{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°C、キセノンランプ（12 時間/日）で照射し、インキュベートする（詳細不明）土壤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、C 及び D が認められた。

土壤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、B のメチルカルバマート部位の加水分解による D の生成、またはメチルカルバマート部位の加水分解による C の生成、C の脱ジメチルアミノ化による D の生成等であると考えられた。（参照 4）

（4）土壤吸脱着試験

4 種類の土壤（2 種類の砂土、砂壤土及びシルト質壤土）を用いて、土壤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 種類の土壤（砂質壤土、埴壤土、砂壤土及び砂土）を用いて分解物 B、C 及び D の土壤吸脱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、C では 1.79~40.2、D では 1.59~9.37、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、C では 368~1,289、D では 253~337 であった。また、土壤脱着係数 K_{des} は B で

は 1.07~5.21、C では 4.25~59.9、D では 7.57~46.2 であった。(参照 4)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-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、C 及び D が認められた。また、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。(参照 4)

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-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、C 及び D が認められた。

水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、B のメチルカルバマート部位の加水分解による D の生成、またはメチルカルバマート部位の加水分解による C 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。(参照 4)

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 1 に示されている。(参照 3、4、8)

表 1 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット (系統及び匹数不明)	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、縮瞳、流涎、立ち上がり減少、足指及び尾部の痛覚低下、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 3）

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（動物種不明）が実施された。その結果、眼刺激性は認められず、皮膚に対する刺激性が認められた。（参照 4）

別の眼刺激性試験及び皮膚感作性試験（動物種不明）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 9）

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 3）

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 3）

（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。

全投与期間を通じて、全投与群で全血及び脳 ChE 活性阻害は認められず、投与 9 週目の雌において、海馬 ChE 活性阻害（19%）が認められたが、投与終了時には認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

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 3）

（3）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、10、20 及び 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た。

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（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/日であると考えられた。（参照 3）

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 6 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び 250 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

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

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（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 体重/日、雌：0.37 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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

本試験において、250 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制ならびに全血及び脳 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 50 ppm（雄：2.3 mg/kg 体重/日、雌：2.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

（3）22 カ月間発がん性試験（マウス）

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

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 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 3）

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（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 3）

表 2 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

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）	毒性所見なし	毒性所見なし
	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	250 ppm	毒性所見なし		・低体重 ・生存率低下	
	50 ppm 以下			毒性所見なし	

（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、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

抑制が認められ、胎児で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 3)

(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、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 (虚脱、縮瞳、過呼吸、筋肉振戦、多動性、流涎等) 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が認められ、胎児で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 3)

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、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 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 (HGPRT 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、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験で陽性が認められた。細菌を用いた復帰突然変異試験、HGPRT 試験が陰性であることを考えると、マウスリンフォーマ TK 試験の陽性は、遺伝子突然変異によるものではなく、染色体異常誘発性によるものと考えられた。したがって、*in vitro* で認められた染色体異常誘発性が *in vivo* においても発現するか否かが問題となったが、*in vivo* で同じ指標を検討する小核試験および染色体異常試験が非常に高用量まで試験されたにもかかわらず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 3)

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 (マウスリンフォーマ TK 試験)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	40~890 µg/mL (+S9) 20~80 µg/mL (-S9)	陽性
	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>	小核試験	マウス（詳細不明）	2.3~9.2 mg/kg	陰性
	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、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、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。活性阻害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で 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（BMDL₁₀³）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 3）

³ ChE 活性の 10%阻害を指標として、これを 10%増加させる塩酸ホルメタネートの用量の 95%信頼限界下限値。

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。

¹⁴Cで標識した塩酸ホルメタネートの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加水分解及びジメチルアミノ部位の脱メチル化によるD、F及びHの生成、ならびに各段階での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、主要成分として親化合物、B等が検出された。

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 活性阻害として認められた。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（BMDL₁₀）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、各試験で得られた無毒性量の最小値となった。本剤の特性として、排泄が速やかであり、ChE 活性に与える阻害影響が可逆的で、かつ速やかな回復性が認められることから、単回強制経口投与試験による試験を一日摂取許容量（ADI）の設定根拠資料とすることができると考えられた。

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が、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 ADI と設定した。

ADI	0.00065 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	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

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。

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：体重増加抑制なら びに全血及び脳 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：体重増加抑制なら びに全血及び脳 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 ----- 親動物及び児動物の 雌雄：0、0.9、4.5、 22.8	親動物 雌雄：4.5 児動物 雌雄：4.5 親動物 雌雄：全血 ChE 阻害 (20%以上) 等 児動物 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 児動物 雌雄：4.5 親動物 雌雄：全血 ChE 阻害 (20%以上) 等 児動物 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)

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
	(その他の試験) 親動物及び 児動物の 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：0.065 (ベンチマークドーズ法により算出) 児動物：0.065 (ベンチマークドーズ法により算出) 親動物及び児動物：赤血球及び脳 AChE 阻害 (20%以上)	親動物：0.065 (ベンチマークドーズ法により算出) 児動物：0.065 (ベンチマークドーズ法により算出) 親動物及び児動物：赤血球及び脳 AChE 阻害 (20%以上)
マウス	22 カ月間 発がん性試験	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 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

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
-：無毒性量は設定できなかった。

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。

<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	SN 35867	3-dimethylaminomethylene-iminophenol hydrochloride
D	SN 35874 SN 38075	3-hydroxyformanilide
E		3-aminophenyl-carbamate
F		3-aminophenol
G		3-aminophenyl methylcarbamate
H		3-acetamidophenol
I		3-dimethylaminomethylene-aminophenol

<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

<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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA: Formetanete Hydrochloride HED Revised Chemistry Chapter of the RED: Summary of Analytical Chemistry and Residue Data (2003)
- 3 US EPA: Formetanete Hydrochloride. December 2005 Revision of the Toxicology chapter for the Registration Eligibility Document (2005)
- 4 US EPA: EFED Science Chapter for the Formetanate Hydrochloride Reregistration Eligibility Document
- 5 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-formetanate-200325.pdf>)
- 6 第 231 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai231/index.html>)
- 7 第 30 回農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1-dai30/omdex.html>)
- 8 第 52 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai52/index.html)
- 9 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council): 417 Formetanete Hydrochloride