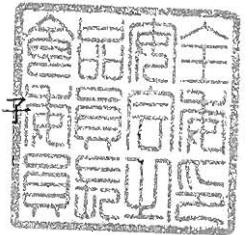




府 食 第 13 号
平成 22 年 1 月 7 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325005 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塩酸ホルメタネートに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

塩酸ホルメタネートの一日摂取許容量を 0.001 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

塩酸ホルメタネート

2010年1月

食品安全委員会

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 活性阻害比較試験 (ラット)	15
Ⅲ. 食品健康影響評価	16
・ 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 8）
2009 年 10 月 14 日 第 56 回農薬専門調査会幹事会（参照 9）
2009 年 11 月 13 日 第 57 回農薬専門調査会幹事会（参照 10）
2009 年 11 月 19 日 第 310 回食品安全委員会（報告）
2009 年 11 月 19 日 より 12 月 18 日 国民からの御意見・情報の募集
2009 年 12 月 28 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010 年 1 月 7 日 第 315 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜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
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

山手丈至
與語靖洋
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、各種資料 (米国及び欧州) 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。

カーバメート系化合物の毒性発生機序を勘案し、一日摂取許容量 (ADI) の設定に通常用いられる長期毒性試験ではないが、各試験で得られた無毒性量の最小値であるラットを用いた急性神経毒性試験の 0.1 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を 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

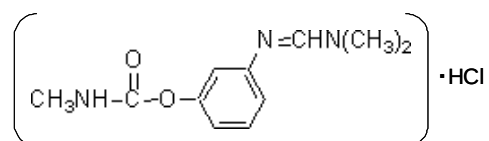
4. 分子式

$C_{11}H_{16}ClN_3O_2$

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

米国資料（2003 及び 2005 年）、欧州（2006 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又は10 mg/kg体重で、単回経口投与、静脈内投与又は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、Fのアセチル化によるHの生成であり、加えて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90% TAR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 又は 12.8 kg ai/ha（1.15 又は 11.5 ポイント¹ ai/エーカー）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。抽出可能な残留放射能は、葉で 87~92% TRR、果実で 48~77% TRR であった。葉から親化合物が

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）。

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、認められた化合物は親化合物のみであり、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。(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 及び H 並びに B 及び D の抱合体が認められた。

レモン及びオレンジの試験では、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。

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、F のアセチル化による H の生成であり、加えて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。

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。

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 $^{14}\text{CO}_2$ が 10.3% TAR、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、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）嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を土壌（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 ポイント ai/エーカー）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壌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。（参照 4）

（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、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、C 及び D が認められた。

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、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、又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）土壌吸脱着試験

4 種類の土壌（2 種類の砂土、砂壤土及びシルト質壤土）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、C 及び D の土壌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、土壌脱着係数 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

^{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、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 時間及び 3 時間であった。（参照 4）

（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（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、又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、12）

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 (系統及び匹数不明) (4 時間暴露)	LC ₅₀ (mg/L)	
		>0.15	>0.15

(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、聴覚性驚愕反応の低下又は亢進、体温低下、同投与群の雄で握力低下、1 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で脳及び全血 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 0.1 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3、11）

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 3）

別の眼刺激性試験（動物種不明）が実施された結果、眼刺激性が認められた。（参照 12）

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。

いずれの投与群においても全血 ChE 活性阻害は認められなかった。ま

た、脳 ChE 活性阻害がみられたが、20%以下であり、本試験において脳 ChE 活性阻害を十分に判断することはできなかった。（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、同投与群の雌で摂餌量減少が認められたので、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、11）

（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）が認められたので、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 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で全血 ChE 活性阻害（20%以上）、同群の雌雄で唾液分泌過剰、呼吸困難、振戦、嘔吐、咳嗽及び沈静化が認められたので、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並びに全血及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）、50 ppm 投与群の雄で脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm（0.45 mg/kg 体

重/日)、雌で 50 ppm (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、11)

(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ので、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、11)

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、11)

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	・全血及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・全血及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	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	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、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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、11)

(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が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 UDS 試験及び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及び 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及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 活性阻害比較試験（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 ChE 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 ChE 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 ChE 活性阻害が認められ、投与 8~24 時間後に赤血球 ChE 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 ChE 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。（参照 3）

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、ジメチルアミノ部位の脱メチル化等による D、F 及び H の生成、加えて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。

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。

各種毒性試験の結果、塩酸ホルメタネートのエンドポイントは、ChE 活性阻害であると考えられた。一方、本剤はカーバメート系化合物であることから、ChE 活性阻害は可逆的であり、また、動物体内運命試験の結果から、排泄は速やかで、体内への蓄積性は認められなかった。そのため、食品を通じた長期間の暴露による食品健康影響について、ChE 活性を一時的に阻害する単回暴露の反復により評価することも可能であると考えられ、強制単回経口投与による急性神経毒性試験及び ChE 活性阻害比較試験、並びに反復投与毒性試験により評価することが妥当と判断した。

ラットを用いた ChE 活性阻害比較試験において、最低用量（0.6 mg/kg 体重）で ChE 活性阻害が認められ、無毒性量は設定できなかった。しかし、より低い用量で実施された急性神経毒性試験において、無毒性量が得られたことから、強制単回経口投与によるラットの ChE 活性阻害に対する無毒性量は、0.1 mg/kg 体重であると考えられた。また、反復投与毒性試験における ChE 活性阻害に対する最小の無毒性量はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.37 mg/kg 体重/日であった。

以上より、食品安全委員会は、ChE 活性阻害に対する無毒性量の最小値が急性神経毒性試験の 0.1 mg/kg 体重であったことから、これを一日摂取許容量（ADI）の根拠とした。安全係数については、塩酸ホルメタネートの ChE 活性阻害が可逆的であり、阻害の程度に投与期間の影響は認められなかったことから、短期試験であることによる追加係数は不要と考えられた。したがって、0.1 mg/kg 体重を安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	単回強制経口
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重
(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⁾		
			欧州	米国	食品安全委員会
ラット	急性神経毒性試験	雌雄： 0、0.1、1、10 mg/kg 体重	雌雄：0.1 雌雄：脳及び全血 AChE 活性阻害	雌雄：0.1 雌雄：脳、全血及び血 漿 ChE 活性阻害	雌雄：0.1 雌雄：脳及び全血 ChE 活性阻害 (20%以上)
	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	(注：投与量不明) 雌雄：3.0 雌雄：体重増加抑 制	雄：3.0 雌：3.5 雌雄：体重増加抑制等	雄：3.0 雌：3.5 雌雄：体重増加抑制 等 (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	(注：投与量不明) 雄：2.3 雌：2.9 雌雄：全血、血漿 及び脳 AChE 活 性阻害、体重増 加抑制	(一般毒性) 雄：2.3 雌：2.9 雌雄：体重増加抑制 (ChE 活性阻害) 雌雄：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻 害 (10%以上) (発がん性は認めら れない)	雄：0.45 雌：2.9 雄：脳 ChE 活性阻 害 (20%以上) 雌：体重増加抑制、 脳及び全血 ChE 活性阻害 (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	(注：投与量不明) 親動物及び児動物 雌雄：4.5 親動物 雌雄：AChE 活性 阻害、体重増加 抑制 児動物 雌雄：生存率低下、 低体重 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物及び児動物 雌雄：4.5 親動物 雌雄：全血 ChE 活性 阻害 (20%以上)、 体重増加抑制 児動物 雌雄：生存率低下、低 体重 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 雌雄：4.5 親動物 雌雄：全血 ChE 活 性阻害 (20%以 上)、体重増加抑 制 児動物 雌雄：生存率低下、 低体重 (繁殖能に対する 影響は認められな い)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			欧州	米国	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、1、3、5	(注:投与量不明) 母動物:1 胎児:5 母動物:体重増加抑制、摂餌量減少 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)	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)		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活性阻害(20%以上)	全動物:— 親動物及び児動物: 赤血球及び脳ChE活性阻害(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	(注:投与量不明) 雄:7.0 雌:9.3 雌雄:体重増加抑制 雌:低体重	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	(詳細の記載なし)	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 ppm 雄:0、0.37、1.74、8.45 雌:0、0.37、1.78、9.20	(注:投与量不明) 雌雄:0.4 雌雄:血漿及び全血AChE活性阻害	雌雄:0.37 雄:呼吸困難、振戦、嘔吐、血漿ChE活性阻害(20%以上)等 雌:呼吸困難、振戦、嘔吐	雄:0.37 雌:0.37 雌雄:呼吸困難、振戦、嘔吐等 雄:全血ChE活性阻害(20%以上)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			欧州	米国	食品安全委員会
ADI (cRfD)			NOAEL : 0.4 UF : 100 ADI : 0.004	NOAEL: 0.065 UF: 100 cRfD: 0.00065	NOAEL: 0.1 SF: 100 ADI: 0.001
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性 毒性試験の血漿 及び全血 AChE 活性阻害	親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較試 験	急性神経毒性試験

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。

2) 欧州の資料には投与量設定の記載がなかった。

<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
HGPRT	ヒポキサンチンーグアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
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
UDS	不定期 DNA 合成

< 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 第 56 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_dai56/index.html)
- 10 第 57 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_dai57/index.html)
- 11 EFSA : Scientific Report (2006) 69, 1-78, Conclusion on the peer review of formetanate (2005)
- 12 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council): 417 Formetanete Hydrochloride