

No. 22 ホルモチオン

ポジティブリスト制度施行に伴う
暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品
及び飼料添加物に係る食品健康影響評価
に関する調査

調査報告書

平成25年1月

(株) 東レリサーチセンター

目 次

ページ

1. 調査の概要	1
2. 作業内容	1
2. 1 専門家を選定等.....	1
2. 2 翻訳	2
2. 3 評価書の情報の整理	3
3. 調査期間	3
4. 調査結果	3

1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）の評価書が我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後、評価を行うべき農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし JMPR における評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
22	ホルモチオン	農薬・殺虫剤

2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壌中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成 25 年 1 月現在)

2. 2 翻訳

評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表 3 に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第 4 版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

表 3 調査対象の評価書

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
22	ホルモチオン	162. Formothion (FAO/PL:1969/M/17/1)	ホルモチオン _JMPR_01
		241. Formothion (WHO Pesticide Residues Series 2)	ホルモチオン _JMPR_02
		267. Formothion (WHO Pesticide Residues Series 3)	ホルモチオン _JMPR_03

2. 3 評価書の情報の整理

評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① 評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ 評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書（表 3）について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」（以下、「和訳版」）を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 3 報

- ホルモチオン _JMPR_01
- ホルモチオン _JMPR_02
- ホルモチオン _JMPR_03

ホルモチオンの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 162. Formothion (FAO/PL:1969/M/17/1))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
神経毒性	雌ニワトリ	100、150 mg/kg 体重 筋肉内注射 単回投与 各2群のうち1 群は、プラリ ドキシムおよ びアトロピン で保護	<ul style="list-style-type: none"> 保護しなかった全ニワトリおよび150 mg/kg 群中の保護ニワトリの1羽は急性中毒で死亡。 生存ニワトリについて、100 mg/kg 用量では投与後22日間、150 mg/kg 用量では投与後29日間の観察期間に神経毒性症状なし。 陽性対照群では明らかな麻痺の兆候あり。 	3	3
その他 (相乗作用)	ラット	記載なし	<ul style="list-style-type: none"> ホルモチオンを有機リン系化合物(ダイアジノン、ジメトエート、マラチオン、パラチオン、ホスファミドン、チオメトン)とともにラットに投与。 ホルモチオン-ジメトエートの組み合わせのみ、相乗作用が多少示唆された それ以外は、相加作用以外の作用なし。 	3	3
生殖毒性：催奇形性	ウサギ	6、30 mg/kg 体重 妊娠6～18日 胃管投与	の妊娠率、着床数、生存胎児と死胎、胚致死、胎児死亡、吸収、胎児体重と胎盤重量、胎児の臓器および骨格系の奇形の数に対照群との差異なし。	3	4
急性毒性 (経口)	ラット (雄)		LD ₅₀ : 190 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (経口)	ラット (雌)		LD ₅₀ : 195 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (経口)	ラット (雄)		LD ₅₀ : 370 – 400 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (経口)	ラット (雌)		LD ₅₀ : 500 – 540 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (経口)	ラット (雌)		LD ₅₀ : 424 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (静脈内)	ラット (雄)		LD ₅₀ : 36 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (経口)	モルモット		LD ₅₀ : 560 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (経口)	ウサギ (雄)		LD ₅₀ : 570 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (静脈内)	ウサギ (雄)		LD ₅₀ : 20 mg/kg 体重	4	4

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ネコ(雌)		LD ₅₀ : 213 mg/kg 体重	4	4
急性毒性 (静脈内)	トリ		LD ₅₀ : 20 mg/kg 体重	4	4
亜急性毒性 (経口)	ニワトリ	0、65、330 mg/kg 混餌投与 3週間	<ul style="list-style-type: none"> 330 mg/kg 群: 血清コリンエステラーゼについて、対照群と比較して10日後に30%、21日後に40%の減少。 全群: 血液学的検査では、毒性影響を示唆する異常なし。 	4	5
慢性毒性 (経口)	イヌ	0、2、8 mg/kg 体重 ゼラチンカプセル 6ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 飼料摂取量、血液学的検査、尿検査、肝機能検査で異常なし。 血清コリンエステラーゼ活性は、対照群、投与群とも測定値に変動あり。 	4	5
慢性毒性 (経口)	イヌ	16 mg/kg 体重 (3ヶ月)+ 32 mg/kg 体重 (3ヶ月) ゼラチンカプセル	<ul style="list-style-type: none"> 飼料摂取量、血液学的検査、尿検査、肝機能検査で異常なし。 32 mg/kg 投与で若干の体重減少あり。 血清コリンエステラーゼ活性は、対照群、投与群とも測定値に変動あり。 	4	5
亜急性毒性 (経口)	イヌ	100 mg/kg 体重 ゼラチンカプセル 9週間	<ul style="list-style-type: none"> 3匹のうち2匹が死亡。 血清コリンエステラーゼの急速な減少、典型的な抗コリンエステラーゼ中毒の症状、体重減少あり。好酸球数減少と副腎の相対重量の大きな増加あり。 	4	5
亜急性毒性 (経口)	キジ	0、0.15、0.75% のホルモチオンで処理した 小麦穀粒 3週間	<ul style="list-style-type: none"> 0.75%群: 飼料摂取量低下、体重減少。血清コリンエステラーゼ活性は対照と比較して約45%減少。トランスアミナーゼ値は正常であり、肝臓障害はなし。 全群: 毒性症状なし、血液学的検査に異常なし。 	5	6
亜急性毒性 (経口)	ラット	35、90 mg/kg 体重 週=6回を1ヶ月間、週に5回を2ヶ月間 胃管投与	<ul style="list-style-type: none"> 35 mg/kg 群: 15匹中13匹が生存。3ヵ月後の血清コリンエステラーゼは、正常値の46%。 90 mg/kg 群: 15匹中1匹のみが生存。 3ヵ月後の血清コリンエステラーゼは、正常値の25%。 肉眼及び組織病理学検査は異常なし。 	5	6

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 (経口)	ラット	0、3、5、9、 16 mg/kg 体重 胃管投与 6ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 3 mg/kg 群：臨床症状なし、耐性あり。 5 mg/kg 群：臨床症状なし、耐性あり。6ヶ月後のコリンエステラーゼ活性は、対照の約50%。 9 mg/kg 群：若干の症状あり。 16 mg/kg 群：明らかな症状を示したが、投与4週後に解消し、ホルモチオンに対する耐性が発現したことを示した。6ヶ月後のコリンエステラーゼ活性は、対照の約30%。 肝臓および脾臓の平均重量は、試験群と対照群で差異なし。肉眼検査、組織学的検査による変化なし。 	5	6
亜急性毒性 (経皮)	ラット	0、70、140 mg/kg 体重 3週間 経皮投与	<ul style="list-style-type: none"> 生存ラットと死亡ラットに器官重量の差異なし。 140 mg/kg 群：軽度の組織学的変化あり（肝臓：細かい小脂肪滴の浸潤、核濃縮、単細胞変性、副腎：束状帯の原形質空胞形成増加）。 	5	6
ADI			得られた実験結果では、ヒトの1日許容摂取量を設定するには不十分。	6	7

FAO/PL:1969/M/17/1

WHO/FOOD ADD./70.38

食品中に存在する農薬残留物の評価 1969 年

モノグラフ

FAO と WHO による共催

本文書の内容は、FAO 専門作業部会及び残留農薬に関する WHO 専門委員会による合同会議（1969 年 12 月 8-15 日、ローマで開催）での審議の結果である。

国際連合食糧農業機関

世界保健機関

ローマ、1970 年

ホルモチオン (FORMOTHION)

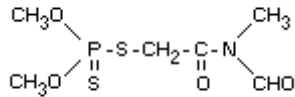
基本情報 (原文、1 ページ)

化学名

S-(N-ホルミル-N-メチルカルバモイルメチル) ジメチル ホスホロチオロチオネート
(S-(N-formyl-N-methylcarbamoylmethyl) dimethyl phosphorothiolothionate)

別名

S-(N-ホルミル-N-メチルカルバモイルメチル) 0,0-ジメチル ホスホロジチオエート
(S-(N-formyl-N-methylcarbamoylmethyl) 0,0-dimethyl phosphorodithioate)、
アンチオ[®] (Anthio[®])

構造式他の関連化学性状

タマネギのような臭いを有する黄色の油もしくは白色の結晶性固体、 d_4^{20} 1.361、アルコール、エーテル、クロロホルム、ケトン、芳香族系溶剤に可溶、パラフィン系溶剤、水に不溶、無極性溶媒中で安定、アルカリ性 pH で不安定。ホルモチオンは 25%及び 40%の乳剤(精製していないホルモチオン以外の成分)として得られる。

生化学情報 (原文、2 ページ)吸収、分布、排出

ラットに、カルバモイル基を炭素 14 で標識したホルモチオン 10mg/kg 体重を、胃管を用いて単回経口投与した。本化合物は容易に胃から吸収されることがオートラジオグラフにより示された。この用量を投与後 30 分以内に、高レベルの放射能が肝臓と腎臓で検出されたが大部分の放射能はまだ胃中に存在した。投与 6 時間後に胃領域の放射能は低くなった。主要な放射活性は腎臓に認められ、肝臓、腸、膵臓、胸腺中の放射能はより少なかった。投与 24 時間後には、明らかな放射能は胸腺のみで検出された。排出の主要源は尿であり、放射能の 98~99%が含まれていた。糞便には 1~2%あるだけであった。4 時間後に投与した放射能の合計 51%が、24 時間後には 96%が尿中に排出された。胆汁中にながりの放射能が存在したことから、本化合物とその代謝物は胆汁から排出されることもわかった。しかし、糞便中の放射能がほとんどないことから、これらの化合物のほぼ全部が腸内で再吸収されるに違いない(Klotsche, 1969a)。

生体内変化

ホルモチオンは雄ラットでは完全に代謝されるようである。構造がわかっていると思われる唯一の検出代謝物は「ホルモチオン酸(formothion acid)」と命名され、尿中で未知の構造をした他の極性代謝物よりも急速に排除される。(「ホルモチオン酸」は 0,0-ジメチル-S-カルモキシメチル ホスホロジチオエートあるいはこの化合物のホスフェート類似体と想定される)。「ホルモチオン酸」を含むこれらの全代謝物は投与放射能のほぼ全てを有しており、標識ホルモチオンのカルボキシル基炭素を依然有していることを意味する(Klotsche 1969a)。

ホルモチオンは“動物(ラット)中でジメトエートに変換される”(Carshalton, 1965)と言われてきたが、ラットのホルモチオン代謝試験ではジメトエートについては証明されなかった(Klotsche 1969a)。しかし、ジメトエートはホルモチオン散布を行った植物中では同定された(Klotsche 1969b)。

酵素および他の生化学パラメータに及ぼす影響

ラットの血清コリンエステラーゼを用いた *in vitro* 試験では、ホルモチオンは抗コリンエステラーゼ活性を有することが示された (Klotsche 1961)。ヒトの血清のコリンエステラーゼ阻害では、 I_{50} は 1.91×10^{-5} であった(Zehnder, 1961)。

神経毒性試験

ニワトリ (原文、3 ページ)

雌ニワトリ 3 羽/群から成る 2 群に 100 mg/kg 体重のホルモチオンを筋肉内注射した。さらに 2 群に 150 mg/kg を投与した。ホルモチオンの致死作用に対し、各 2 群のうちの 1 群の雌ニワトリをプラリドキシムおよびアトロピンで保護した。保護しなかったすべての雌ニワトリおよび 150 mg/kg 群中の保護した雌ニワトリの 1 羽は急性中毒で死亡したが、他の雌ニワトリは生存し、100 mg/kg 用量では投与後 22 日間および 150 mg/kg 用量では投与後 29 日間の観察期間にいかなる神経毒性症状も示さなかった。明記されていない用量のリン酸トリオルソクレシル (triorthocresyl phosphate) (TOCP) を投与した陽性対照群では明らかな麻痺の兆候が示された (Sandoz, 1964a; Klotsche 1966)。

相乗作用試験

ラット (原文、3 ページ)

単回経口用量のホルモチオンを、ダイアジノン、ジメトエート、マラチオン、パラチオン、ホスファミドンおよびチオメトンといった有機リン系化合物とともにラットに投与した。相乗作用が多少示唆されたホルモチオン-ジメトエートの組み合わせを除き、相加作用以外の作用はなかった (Klotsche 1969a)。

催奇形性試験

ウサギ (原文、4 ページ)

ウサギ 10 匹の群に 6 及び 30 mg/kg 体重のホルモチオンを妊娠 6~18 日に毎日、胃管を用いて投与した。数群を対照群とした。本試験の妊娠率、着床数、生存胎児と死胎、胚致死 (embryonic death) と胎児死亡 (foetal death)、吸収は対照群と同じであった。胎児体重と胎盤重量、胎児の臓器および骨格系の奇形の数も同じであった (Klotsche 1969a)。

急性毒性 (原文、4 ページ)

動物	投与経路	LD ₅₀ mg/kg 体重	文献
マウス (雄)	経口	190	Klotsche 1966
マウス (雌)	経口	195	Klotsche 1966
ラット (雄)	経口	370-400	Klotsche 1966
ラット (雌)	経口	500-540	Klotsche 1966
ラット (雌)	経口	424	Carshalton, 1965
ラット (雄)	静脈内	36	Klotsche 1966
モルモット	経口	560	Sandoz, 1968
ウサギ (雄)	経口	570	Klotsche 1969a
ウサギ (雄)	静脈内	20	Klotsche 1969a
ネコ (雌)	経口	213	Klotsche 1966
トリ	静脈内	20	Klotsche 1966

中毒症状はコリンエステラーゼを阻害する他の有機リン系化合物と同じであった。ラット試験のほとんどにおいて、発症が経口投与後 70~90 分まで遅れた (Carshalton, 1965; Sandoz, 1968)。

短期試験

ニワトリ (原文、5 ページ)

各群 5 羽からなる若齢の雄ニワトリの 3 群に、およそ 0、65、330 mg/kg のホルモチオンを含浸した穀物を 3 週間、投与した。330 mg/kg を含む穀物を投与した群では、第 1 週におそらく飼料の嫌悪により体重が減少したが、試験期間終了時までには元の体重に戻った。血液学的検査では、いずれの群においても毒性影響を示唆する異常はなかった。血清コリンエステラーゼは、65 mg/kg を含むコムギを投与した群では正常であったが、330 mg/kg レベルでは、対照群と比較して 10 日後には 30%、21 日後には 40% の減少があった (Sandoz, 1963; Klotsche, 1966)。

イヌ (原文、5 ページ)

各群、雄 2 匹および雌 1 匹からなる 3 匹のイヌの群に 6 ヶ月間、0、2、8 mg/kg 体重のホルモチオンをゼラチンカプセルで経口投与した。他の 1 群には 3 ヶ月間 16 mg/kg を、次の 3 ヶ月間 32 mg/kg を投与した。さらに別の 1 群には最大期間 9 週間、100 mg/kg を投与した。投与量 32 mg/kg 以下の

動物では死亡はなかったが、100 mg/kg 群の3匹のうち2匹は死亡した。これらの2匹のイヌには、対照3匹、2 mg/kg 群中の1匹、32 mg/kg 群中の3匹とともに、剖検時に肉眼及び組織病理学検査を実施した。100 mg/kg 群では血清コリンエステラーゼの急速な減少、典型的な抗コリンエステラーゼ中毒の症状および体重減少があった。好酸球数減少と副腎の相対重量の大きな増加が死亡した2匹で見つかったが、生存したイヌではホルモチオン投与中止により、体重と血清コリンエステラーゼは迅速に回復した。飼料摂取量、血液学的検査、尿検査および肝機能検査では、32 mg/kg 以下を投与したイヌにおいてホルモチオンに起因する異常は認められなかった。若干の体重減少が32 mg/kg で観察された。血清コリンエステラーゼ活性の毎週の測定では、対照と32 mg/kg までの投与動物のどちらにおいても、測定値に変動がみられた(Klotsche, 1966)。

キジ (原文、6 ページ)

各群、雄2羽および雌2羽からなる3群のキジに、3週間、0、0.15 または0.75%のホルモチオンで処理した小麦穀粒を投与した。最大投与群での飼料摂取量低下はかなり体重が減少した大きな原因と思われた。他の2群の体重は一定であるか若干の増加を維持した。毒性症状は認められず血液学的検査からはどのキジにも病理学的変化は示されなかった。最大投与量のキジの血清コリンエステラーゼ活性は対照と比較して約45%減少した。トランスアミナーゼ値は正常であり、肝臓障害はないことが示された(Sandoz, 1964b; Klotsche, 1966)。

ラット (原文、6 ページ)

1群あたり雄ラット15匹からなる2群のラットに、35 mg/kg 及び90 mg/kg 体重のホルモチオンを胃管により投与した。これらの量は1ヶ月間、毎週6回、次の2ヶ月間は毎週、5回投与した。35 mg/kg では13匹、90 mg/kg では15匹のうちの1匹だけが生存した。3ヵ月後の血清コリンエステラーゼは35 mg/kg 群では正常値の46%、90 mg/kg 群では25%であった。肉眼及び組織病理学検査では、ホルモチオンによる変化は死亡ラットからも生存したラットの屠殺後においても見つからなかった(Klotsche, 1966; Klotsche, 1969a)。

雄25匹および雌25匹で構成されたラットの群に、6ヶ月間、毎日0、3、5、9、16 mg/kg 体重のホルモチオンを胃管により投与した。3及び5 mg/kg のレベルではいずれの臨床症状も起こさずに耐性があり、9 mg/kg 投与のラットでは若干の症状、16 mg/kg 投与のラットでは明らかな症状を示したが、本化合物投与4週後に解消し、本化合物に対する耐性が発現したことを示した。雄ラットの体重増加量の減少は9及び16 mg/kg 群で認められた。血液学的検査および尿検査からは用量依存的な変化は認められなかった。各群の雌雄1匹ずつを毎月殺処分した。試験群では血清コリンエステラーゼ活性の多少の減少が見られた。しかし3 mg/kg 群では、4ヶ月目以降に検出された活性は対照と同じであった。6ヵ月後のコリンエステラーゼ活性は、5 mg/kg 群では対照の約50%、16 mg/kg 群では30%であった。肝臓および脾臓の平均重量(10匹)は、試験群と対照群とにおいて差異はなかった。肉眼検査及び組織学的検査では(各群2匹)ホルモチオンに起因する可能性のある変化は示されなかった(Klotsche, 1966; Klotsche, 1969a)。

異なる匹数からなる群のラットに、3週間、毎日0、70、140 mg/kg 体重のホルモチオンを経皮投与した。3週間後、生存ラットを屠殺し、投与中に死亡したラットとともに剖検を実施した。肉眼的病理学からは器官重量の差異は見られなかった。140 mg/kg を投与したラットでは、軽度の組織学的変化が、肝臓(細かい小脂肪滴の浸潤、核濃縮、単細胞変性)および副腎(束状帯の原形質空胞形成(plasmavacuolization)増加)にみられた(Klotsche and Rüttiman, 1965)。

長期試験

情報は得られなかった。

コメント (原文、7 ページ)

ホルモチオンは、代謝情報が得られた唯一の動物であるラットにおいて、迅速かつ完全に代謝されるように思われた。植物における変換生成物であるジメトエートと本化合物の類似性が考えられるが、このような変換が動物中で起こるといった情報はなく、唯一の特徴づけられた代謝物は「ホルモチオン酸」である。イヌの6ヶ月試験に基づくと、1日当たり16 mg/kg 体重が無毒性量である。しかし、ラットはもっと作用を受けやすい動物に思われ、3 mg/kg 体重の影響により血清コリンエステラーゼの抑制が生じ、無影響量は見いだされなかった。ホルモチオンとジメトエートには相乗作用の可能性のあることが多少示唆された。動物の長期試験あるいはヒトにおける知見についての情報は得られていない。得られた実験結果では、ヒトの1日許容摂取量を設定するには不十分であると考えられる。

食物中残留とその評価 (原文、8 ページ)

使用方法 (原文、8 ページ)

ホルモチオンは、接触及び消化中毒作用を有する有機リン含有浸透殺虫剤である。殺卵作用はない。多種類の作物に(綿、米、穀物、穀類、サトウキビ、油料種子、テンサイ、柑橘類、ブドウ、果物、野菜、ジャガイモ、トマト、コーヒー豆、茶、タバコ)、広範囲の吸い付く害虫(sucking pests)及び噛み切ったり噛み砕いたりするかなりの種類の昆虫(biting and chewing insects) (アブラムシ、ミバエ、オリーブミバエ、Mangold flies、コナジラミ、アザミウマ、Jassids、ダニ、カイガラムシ、コナカイガラムシ)に対し使用されている。最終使用時期と収穫の間の待機期間は一般的に1あるいは2週間であり、国と作物に依存するが、6週間に及ぶこともある。ホルモチオンはヨーロッパ、南米、アフリカ、アジア、オーストラリアの50カ国以上で登録されている。

収穫前散布

ホルモチオンは通常0.1~0.2%のスプレーで散布される。

収穫後散布

情報はない。

他の使用

ホルモチオンは鑑賞植物及びタバコにスプレー散布される。

農薬の作物残留試験で示された残留（原文、8 ページ）

残留ホルモチオンは、標準的な散布をした後(0.1~0.2%のスプレー)、一般には10日後に1 ppm未満まで減少する。残留の持続性は作物の種類と環境要因に依存する(降雨量、温度)。残留は通常ホルモチオンとジメトエート(0,0-ジメチル S-(N-メチルカルバモイルメチル) ホスホロジチオエート)であり、ジメトエートはN-ホルミル基を失うと生成される。(ジメトエートは1967年にFAO/WHOに評価された)。ジメトエートのオキソ体であるジメトクソン(dimethoxon)も生成され得る。

果物と野菜の作物試験では残留量は14日以内に0.1 ppm以下に減少することが多い。数例では(テンサイとジャガイモ)散布後残留は検出されなかった。標準散布後の代表的な試験では検出最大残留量は次表のとおりである。

標準散布後検出最大残留量の代表例

作物	スプレー 散布	採取日	採取時の最大残留量 ppm ^{a/}	
			ホルモチオン	ジメトエート
テンサイ	0.2%	0, 7, 10	nd, nd, nd	nd, nd, nd
チェリー ^{b/}	0.2%	0, 14, 21	0.4, nd, nd	1.6, 0.3, 0.1
トマト	0.15%	0, 29	0.2, nd	0.4, 0.06
ブドウ	0.15%	0, 56	0.8, nd	0.8, 0.05
プラム	0.15%	0, 16	0.6, <0.05	0.15, <0.05
コーヒーの葉 ^{c/}	0.5%(2X)	1/4, 14, 28	61, nd, nd	53, 7, 0.6
イチゴ	0.2%	0, 14, 21	0.2, nd, nd	0.4, 0.3, 0.1
ジャガイモ	0.2%	3, 7	nd, nd	nd, nd

りんご	0.2%	1, 7	0.25, nd	0.25, 0.1
クロフサスグリ	0.2%	0, 7	0.6, nd	1.2, 1.6 ^{d/}
サヤインゲン	0.2%	0.5, 7	tr, nd	0.75, 0.35
小麦	700 cc/ha	7, 14, 21	nd, nd, nd	0.12, 0.23, 0.11
サトウキビ (Sugarcane plant)	約 0.3 kg/ha (4X)	30	Nd	nd

標準散布後検出最大残留量の代表例(続き)

作物	スプレー 散布	採取日	採取時の最大残留量 ppm ^{a/}	
			ホルモチオン	ジメトエート
オリーブ	0.12% (2X)	10, 20	nd, nd	nd, nd
オリーブ油	0.12%	10, 20	nd, nd	nd, nd
オレンジ				
皮	0.12%	15, 29	0.17, 0.31	1.30, 1.70
果肉	0.12%	15, 29	nd, nd	tr, tr
全体	0.12%	15, 29	0.12, nd	0.55, 0.18
グレープフルーツ				
皮	0.12%	15, 29, 96	0.35, 0.14, tr	2.10, 1.20, 0.22
果肉	0.12%	15, 29, 96	nd, nd, nd	0.14, tr, nd
全体	0.12%	15, 29, 96	tr, 0.08, tr	0.49, 0.27, tr
葉	0.12%	96	Nd	0.63
アブラナ (Cole crops)	0.2%	60-105	Nd	nd

^{a/} tr – 微量、nd – 非検出。0.1 ppm 超のジメトクソンは注釈に記載。

^{b/} 他の試験で 0.35 ppm までのジメトクソンが検出された。オクソン (oxon) は通常 21 日目で 0.1 ppm 未満。

^{c/} 試験品質低下までの計画的過量散布 (Deliberate overdose to study degradation.)。温室実施試験。

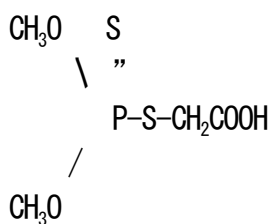
^{d/} 0.2 ppm のジメトクソン

残留運命 (原文、10 ページ)

Sandoz (Anon., 1969) の言及によれば、ホルモチオン植物散布後の実際の残留物はホルモチオン、ジメトエート、ジメトクソンである。表1のデータは、15日後にそれぞれ0.17、0.35 ppmの残留ホルモチオンが検出されたオレンジとグレープフルーツの皮の残留を除き、ホルモチオンは7日後にはほぼ完全にジメトエートに分解したことを示している。

³²P-標識ジメトエートの最新代謝試験は、ジメトエートが持続性を有するホルモチオン主要残留物であるため興味深い。試験ではマメ科植物に4つの方法で散布され、ジメトエートの他の唯一有意な残留物は酸素アナログ(oxygen analogue)であった(Lucier and Menzer, 1968)。

哺乳類中の残留運命情報はわずかである。しかしラットに経口投与した ¹⁴C-標識ホルモチオンは完全に代謝され排出は24時間内にほぼ完全になされた。既知の構造を有する唯一の代謝物はホルモチオン酸と呼ばれている(Anon., 1969)。チオカルボキシ誘導体と思われ



哺乳類中のジメトエートの代謝物でもある(FAO/WHO, 1968)。

市場流通するあるいは消費される食物中の残留形跡

明確なデータは得られていないが、残留物は高温で、特に加熱調理により、急速に分解されることが言及されている。

残留分析方法 (原文、11 ページ)

ホルモチオン残留分析法により親殺虫剤と2つの代謝物であるジメトエートとジメトクソンを定量しなければならない。

本報告書のほぼ全データを獲得するために使用された方法では、植物抽出物の完全なクリーンアップを行った後に(数種類のカラムクロマトグラフィと二次溶媒分離)移動層にホルムアミドを用いたペーパークロマトグラフィを行う必要がある(Faderl, 1962)。回収率は、ホルモチオンが70~80%、ジメトエートが85~95%、ジメトクソンが70~80%である。検出感度は0.04~0.06 ppm、3 ppm未満は半定量(±25%)で分析される。薄層クロマトグラフィ法も述べられているがペーパー法を超える

顕著な利点を有しているようには見えず(Anon., 1969)、許容できる方法であるが現在の選択方法ではない。

ホルモチオンは通常1週間以内にジメトエートに変換されるため散布後の待機期間は1週間以上であり、ジメトエートだけ(及びジメトクソンもあり得る)は収穫時に残留している可能性がある。従って既に引用されているジメトエート(とジメトクソン)分析法は(FAO/WHO, 1968)ホルモチオンに有効でありおそらくは直接適用可能である。作物中の残留ジメトエート分析法についての国際共同研究ではFrehseの比色法を推奨している(Joint Dimethoate Residues Panel, 1968)。

炎光光度検出あるいは熱イオン化検出を用いたガスクロマトグラフィ法の使用によりホルモチオンとその代謝物の残留物分析は精度、感度、特異度、信頼度が改善される。このような方法は、クリーンアップがほとんどあるいは全く必要ないため、より迅速でありより誤差が少ないと思われる。分析法開発の一環として徹底した抽出法(例えばソックスレー)を用いて抽出の完全性を確認すべきである(Bowman et al., 1968)。ガスクロマトグラフィ法はホルモチオンとジメトエートの定量検出のために使用され始め(Askew et al., 1969; Ruzicka et al., 1967; Ebing, 1968)、多成分残留検出と有機リン系農薬分析に対し適切であると証明されそうであるため、このような方法が確立されるべきである。

国別許容量と中止期間(原文、12 ページ)

国名	許容量(ppm) (野菜や果物各種)	中止期間(週)
ベルギー	-	2
デンマーク	-	1
E. E. C. (欧州経済共同体)	0.6 (提案)	-
フランス	-	1
ドイツ (連邦共和国)	0.6*	2
英国	-	1
オランダ	0.5	2
スウェーデン	-	3 (提案)
スイス	0.3	6**

* 0.5 ppm のジメトエート + 0.1 ppm のホルモチオン

** cherry flies に対し 3 週間

所見(原文、13 ページ)

ホルモチオンは有機リン含有浸透殺虫剤であり、吸い付く害虫(sucking pests)及び噛み切ったり噛

み砕いたりするかなりの種類の昆虫(biting and chewing insects)を管理するために多くの国で広範囲の作物に使用されている。ホルモチオンは25%または40%の乳剤(精製していないホルモチオン以外の成分)から調製される0.1~0.2%のスプレーとして散布されることが多い。残留量は一般には1あるいは2週後に0.3~0.5 ppm未満になり、収穫時には大抵(分解される)ジメトエートと時には微量のジメトクソン成分となる。

哺乳類中の代謝情報はわずかである。しかし収穫時の残留物がジメトエートとそのオクソンである場合、既に記録されているジメトエート情報(FAO*/WHO 1968)で十分である。

ホルモチオンとジメトエートは、収穫時の有意な残留量が同じであると思われることから併せて検討すべきであり、ジメトエートとホルモチオンを散布する作用は付加的である。

肉及びミルク、食事全体、市場流通する食物、加熱調理あるいは加工食品中の残留データは得られていない。

規制対策には高感度、高信頼度の分析法が必要とされている。炎光光度あるいは熱イオン化検出を用いたガスクロマトグラフィ法が提唱されている。特異度は高く感度はほとんどが0.01 ppm以下である。このような方法は公開されてきており、評価されるべきである。

許容量、暫定許容量、実際の残留限界量の推奨値(原文、13 ページ)

暫定許容量(原文、13 ページ)

作物	農薬最終使用時期の 収穫前日数、日	許容量、ppm
イチゴ	14	0.3
クロフサスグリ	7	2.0

ブドウ、コムギ、柑橘類に対する基本推奨値についてはデータが不十分であった。

今後の研究や情報(原文、14 ページ)

要するもの(親化合物の1日許容摂取量を設定する前に)

1. コリンエステラーゼ定量を用いた、げっ歯類以外の哺乳類の短期試験。

* 原文はFACであったがReferenceに基づきFAOのミスと判断した。

2. ラットの長期試験。
3. 製造者数社で生産される工業用製品中の成分情報。
4. 良好な農業慣行の下で散布された農業生産物を消費する動物の肉及びミルク中の動物代謝と残留のデータ。
5. 保管、加工、調理中に消滅する残留のデータ。
6. 市場流通する生の農業品目及び総合食試験における残留レベルデータ。

望ましいもの

1. げっ歯類以外の哺乳類の代謝試験。
2. ヒトの観察所見。
3. 残留分析と規制対策のため行われるガスクロマトグラフィ法の評価。

以下も参照：

[Toxicological Abbreviations](#)

[Formothion \(WHO Pesticide Residues Series 2\)](#)

[Formothion \(WHO Pesticide Residues Series 3\)](#)

原文目次

FAO/PL:1969/M/17/1	1
1969 EVALUATIONS OF SOME PESTICIDE RESIDUES IN FOOD	1
THE MONOGRAPHS	1
FORMOTHION	1
IDENTITY	1
Chemical name.....	1
Synonyms.....	1
Structural formula	1
Other relevant chemical properties	2
BIOCHEMICAL ASPECTS	2
Absorption, distribution and excretion.....	2
Biotransformation.....	2
Effect on enzymes and other biochemical parameters.....	3
Special studies on neurotoxicity	3
Chicken.....	3
Special studies on potentiation.....	3
Rat.....	3
Special studies on teratogenicity	4
Rabbit.....	4
Acute toxicity	4
Short-term studies	5
Chicken.....	5
Dog	5
Pheasant.....	6
Rat.....	6
Long-term studies	7
COMMENT	7
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	8
USE PATTERN.....	8
Pre-harvest treatments	8
Post-harvest treatments.....	8
Other uses	8
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS.....	8
FATE OF RESIDUES	10
Evidence of residues in food in commerce or at consumption	11
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS.....	11
NATIONAL TOLERANCES AND WITHHOLDING PERIODS.....	12
APPRAISAL	13
RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES, TEMPORARY TOLERANCES OR	

PRACTICAL.....	13
RESIDUE LIMITS	13
TEMPORARY TOLERANCES	13
FURTHER WORK OR INFORMATION	14
DESIRABLE	14
REFERENCES.....	14

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v069pr18.htm>

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
TOCP	triorthocresyl phosphate	リン酸トリオルトクレシル
WHO	World Health Organization	世界保健機関

ホルモチオンの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 241. Formothion (WHO Pesticide Residues Series 2))

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

ホルモチオン JMPR 1972 年

説明

この農薬は、1969 年に合同会議において評価された (FAO/WHO, 1970)。

コーデックス委員会の第 6 回残留農薬部会において、イチゴおよびクロフサスグリにおける残留の推奨許容量が親化合物ホルモチオンやその代謝物であるジメトエートに適用するかどうかについて、分類が検討された。モノグラフに含まれた情報より、いくつかの柑橘類の皮に関する事例は別として、散布後の通常の推奨間隔で収穫した作物を調査した場合には、ホルモチオン自体の残留は検出できないことが明らかとなっている。収穫時には、ホルモチオンの散布による残留物はジメトエートと少量のオメトエート (ジメトキソン) より成る。

したがって、イチゴおよびクロフサスグリについての暫定許容量 (0.3ppm および 2ppm) は、ホルモチオンの使用により生ずるジメトエートおよびオメトエート (ジメトエートとして示される) 残留に適用する。實際上、柑橘類 (2ppm)、トマトおよびトウガラシ (1ppm)、その他の野菜 (2ppm) を含む樹木果実類におけるジメトエートの残留も、これらの作物へのホルモチオンの使用の結果としての残留に適用となることを注記しておくべきである。

1969 年に「・・・収穫時の残留がジメトエートおよびそのオキソンであれば、ジメトエートについての情報は既にまとめられているもの (FAO/WHO, 1968) で十分である」との認識であったため、親化合物ホルモチオンについての ADI は設定されていない。

評価

勧告

暫定許容値

	ppm
イチゴ	0.3
クロフサスグリ	2

備考

暫定許容値は、ホルモチオン使用しよるの結果としての残留に適用し、これらはジメトエートおよびオメトエートであり、ジメトエートと表記される。

追加試験および情報

なし

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Formothion (FAO/PL:1969/M/17/1)

Formothion (WHO Pesticide Residues Series 3)

原文目次

FORMOTHION	JMPR 1972.....	1
Explanation		1
APPRAISAL.....		1
RECOMMENDATIONS.....		1
TEMPORARY TOLERANCES		1
Remarks		2
FURTHER WORK OR INFORMATION		2
REFERENCES		2

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関

ホルモチオンの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 267. Formothion (WHO Pesticide Residues Series 3))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ラット		LD ₅₀ : 218 mg/kg 体重	1	1
急性毒性 (経口)	マウス		LD ₅₀ : 83 mg/kg 体重	1	1
急性毒性 (経口)	ネコ		LD ₅₀ : 310 mg/kg 体重	1	1
記載なし	ラット	記載なし	コリンエステラーゼ抑制に基づき、0.83 mg/kg/日が閾値であると結論づけた。このレベルを超える1日用量は、肝臓の炭水化物の代謝およびタンパク質合成を妨げ、脂肪変性及びジストロフィのような肝臓及び心臓の変化を引き起こした。	1	2
慢性毒性 (経口)	イヌ	飼料中濃度 0、40、160、 640 ppm 混餌投与 2年間	<ul style="list-style-type: none"> 飼料中濃度に依存すると思われる飼料摂取量の微量の減少があったものの、試験期間を通して体重変化はなし。 赤血球コリンエステラーゼ : 160 ppm 以上で明確な阻害を示した。 脳コリンエステラーゼ : 全用量レベルで影響なし。 肝臓コリンエステラーゼ : 640 ppm で阻害。 臓器組織の肉眼検査と組織学的検査では、病理学的変化の形跡なし。 血液学、尿検査、臨床化学いずれにも明らかな影響はなし。 	2	2
慢性毒性 (経口)	ラット	飼料中濃度 0、20、80、 320 ppm (最初の4週間 : 0、10、 40、160 ppm) 混餌投与 2年間	<ul style="list-style-type: none"> 雄で、試験の中間期に有意な成長障害あり。飼料中濃度の増加により成長が漸減する傾向があったが、試験の最後数ヶ月間は多少消失したように見えた。 試験終了時に、雄の脾臓平均重量が全用量レベルで有意に減少。重量増加を伴う脾臓での、組織学的異常はなし。 成長および臓器組織の組織学検査に他の異常なし。 80 ppm : 雌雄で赤血球コリンエステラーゼの軽度の抑制。 320 ppm : 異常な行動、軽度の振戦、あるいは筋攣縮が試験3~12ヶ月に1匹ずつあり。雌雄で赤血球コリンエステラーゼの有意な抑制。血漿コリンエステラーゼ抑制。コリンエステラーゼ抑制に基づいて、特に雄の体重と脾臓重量に関し、より明確な影響あり。脳コリンエステラーゼの有意な抑制。 	2	2

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
まとめ			コリンエステラーゼ阻害に基づき、 毒性影響を起こさない量は、 ラット：飼料中濃度 20 ppm 1 mg/kg 体重 相当量 イヌ：飼料中濃度 40 ppm 1 mg/kg 体重 相当量	3	4
ADI	ヒト		0~0.02 mg/kg 体重		

ホルモチオン JMPR 1973 年

説明 (原文、1 ページ)

ホルモチオンは 1969 年合同会議で評価された (FAO/WHO, 1970)。毒性試験は 1 日許容摂取量を設定するには不十分であった。ラットとイヌの 2 年試験が終了しこの情報を本モノグラフで要約してきた。

1969 年合同会議によりイチゴとクロフサスグリの暫定許容量は推奨されたが他の全作物についての残留データは不十分であると判断された。ホルモチオンに関して必要な今後の研究や情報がいくつか定められた。

1972 年合同会議 (FAO/WHO, 1973) はイチゴ及びクロフサスグリの許容量が適用される化合物の同定に関し CCPR の第 6 回会期で寄せられた疑問を明確にした。ホルモチオン使用後の収穫時の残留物は主にジメチオエートとオメトエートであったため、ジメチオエートと記載されるこれらの化合物に推奨暫定許容量は適用されると決定された。他の果物及び野菜の残留ジメチオエートの許容量もホルモチオン使用の結果生じる残留物に適用することも述べられた。

いくつかの要望に関する情報は製造者から受領された。チェコスロバキア、オーストラリア、ニュージーランドも現行の農業使用方法及び自国の許容量について情報を回答した。

1 日摂取許容量の評価 (原文、1 ページ)

毒性試験 (原文、1 ページ)

急性毒性

動物種	経路	LD ₅₀ mg/kg	文献
ラット	経口	218	Vorob'yeva and Lapchenko, 1973
マウス	経口	83	"
ネコ	経口	310	"

短期試験 (原文、2 ページ)

ラット。Vorob'yeva and Lapchenko (1973) は、コリンエステラーゼ抑制に基づき 1 日用量レベル 0.83 mg/kg が閾値であると結論づけた。このレベルを超える 1 日用量は肝臓の炭水化物の代謝およ

びタンパク質合成を妨げ、脂肪変性及びジストロフィのような肝臓及び心臓の変化を引き起こした。

イヌ。 イヌ群(1群につき beagle 犬雄4匹雌4匹)に、飼料中0、40、160、640 ppmのホルモチオンを2年間、投与した。試験開始時、イヌは6~8ヶ月齢であった。標準的な乾燥飼料を投与した。血液学検査、臨床化学検査および尿検査を試験期間中に定期的に実施した。眼科検査と行動検査は何度も実施した。本試験終了時には、組織と臓器の肉眼検査と顕微鏡検査を実施した。すべてのイヌは、ホルモチオン飼料中濃度に依存すると思われる飼料摂取量の微量の減少があったものの、試験期間を通して体重変化もなく正常に見えた。コリンエステラーゼの抑制以外には、血液学、尿検査、臨床化学いずれにも明らかな影響はなかった。ラットで観察されたように、赤血球コリンエステラーゼは暴露を示唆する、より影響を受けやすいパラメータであり、飼料中160 ppm以上では明確な阻害を示した。脳コリンエステラーゼは全用量レベルで影響を受けなかったが、肝臓コリンエステラーゼは飼料中640 ppmで阻害された。臓器組織の肉眼検査と組織学的検査では飼料中にホルモチオンを添加したことによる病理学的変化の形跡は示されなかった(Klotzsche and Carpy, 1973)。

長期試験 (原文、2 ページ)

ラット。 ラット(1群につき Wistar ラット雄35匹雌35匹)にホルモチオンを飼料中0、20、80、320 ppmの用量レベルで2年間、投与した。本試験は0、10、40、160 ppmの用量レベルで開始し4週後0、20、80、320 ppmに増量した。死亡率、行動変化、体重、飼料消費量について毎日観察した。血液学検査、コリンエステラーゼ活性を含む臨床化学検査および尿検査を定期的に実施した。2年間の試験終了時に生存ラットを屠殺し、組織および臓器の肉眼病理学検査を実施した。すべての群において、ラットは試験終了時まで同じような比率で生存した。異常な行動、軽度の振戦、あるいは筋攣縮(muscle twitches)が試験3~12ヶ月に1匹ずつ、最高用量で観察された。残りの期間では正常行動が観察された。雄ラットでは、試験の中間期に有意な成長障害があった。この成長低下は、飼料中濃度の増加により成長が漸減する傾向があったが、試験の最後数ヶ月間は多少消失したように見えた。この傾向は雌では認められなかった。最高用量レベルの雌で若干、飼料摂取量がより多かったが、全群のラットの飼料摂取量に有意差はなかった。最高用量の雌の正常な体重増加はこのレベルで飼料消費量が多くなった結果と思われた。臨床化学検査値の増加は試験期間中散発的であり、試験終了時に主に増加したのは血中尿素窒素(BUN)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(SGPT)、血清アルカリホスファターゼ(SAP)であった。これらの増加は用量依存的ではなかった。尿検査では明らかなホルモチオンの影響はなかった。試験終了時に、雄の脾臓平均重量が全用量レベルで有意に減少した。この減少は雌では見られなかった。重量増加に伴う脾臓の組織学的異常は認められなかった。成長および臓器組織の組織学検査に他の異常は認められなかった。

他の有機リン酸エステルと同様に、コリンエステラーゼは最も作用を受けやすい暴露指標であり、赤血球コリンエステラーゼは血漿よりいくらか影響を受けやすい。雌雄の飼料中80 ppmで赤血球コリンエステラーゼの軽度の抑制、飼料中320 ppmで有意な抑制があった。血漿コリンエステラーゼ抑制は飼料中320 ppmのみで観察された。コリンエステラーゼ抑制に基づいて、飼料中80 ppmではわずかな影響が認められ、飼料中320 ppmでは特に雄の体重と脾臓重量に関し、より明確な影響が認められた。飼料中320 ppmでは脳コリンエステラーゼは有意に抑制され、他の低用量では明らか

な影響は認められなかった。

組織学的検査に基づき、640 ppm までのレベルで混餌投与したホルモチオンが、イヌ、ラットのいずれにおいても腫瘍自然発生率を増加させる証拠はなかった(Klotzsche and Carpy, 1973)。

コメント (原文、4 ページ)

ラットおよびイヌにおける2年間の試験、ラットにおける代謝試験および短期試験が、本会議での検討に利用可能であった。植物における代謝では、ジメトエートおよびホルモチオン酸 0,0-ジメチル ホスホリル酢酸(dimethoate and formothion acid 0,0-dimethyl phosphoryl acetic acid)の生成という結果が示されている。コリンエステラーゼ阻害に基づき、ラットは20 ppm、イヌは40 ppmという無影響量が2年間試験で認められた。発がん性の証拠はラットにおける試験では認められなかった。ジメトエートの1日許容摂取量は、0.2 mg/kg 体重/日が無影響量であったヒトにおける試験に基づき設定された(FAO/WHO, 1965)。ホルモチオンの1日許容摂取量は、ラットおよびイヌにおける試験、並びにヒトにおけるジメトエート暴露の経験に基づき設定された。

毒性評価 (原文、4 ページ)

毒性影響を起こさない量

ラット：飼料中濃度 20 ppm、1 mg/kg 体重 相当量

イヌ：飼料中濃度 40 ppm、1 mg/kg 体重 相当量

ヒトの1日許容摂取量の推定

0~0.02 mg/kg 体重

食物中の残留とその評価 (原文 5 ページ)

新情報の所見

1. 判明している限り製造者は1社だけである。工業用グレードは95~96%のホルモチオンを含有し、残りは関連化合物である。
2. 動物代謝、肉及びミルク中の残留、保管、加工、調理中の消失についての情報、州際通商で流通する商品、トータルダイエツト中の残留データは得られなかった。ホルモチオンが植物中及び動物中で完全にジメチオエートに変換されるという事実から、これらの必要情報やデータはもう不要であると考えられた。

3. 規制対策の GLC 法

1969 年合同会議では規制対策に見合う GLC 法が望まれると記された。基幹製造者(Sandoz)は、ホルモチオン、ジメトエート、オメトエートを同時に定量する熱イオン化検出を用いた(CvH 6/70e という)非公開の GLC 法を提出した。本方法は、植物中、材料中、土壌中の残留ホルモチオン定量に適すると言われ、アセトニトリル抽出とフロリジル/活性炭カラムのクリーンアップ工程を伴う。クリーンアップの困難な試料の場合には、石油エーテル/水、クロロホルム/水分離工程が選択できる。残留を構成する 3 物質の検出反応には全体でおよそ 3 倍の差がある。ホルモチオン > ジメトエート > オメトエートの順で、定量検出限界は約 10 mg の試料の注入でおよそ 0.03~0.1ppm と概算される。0.1 及び 1.0 ppm の添加レベルでの各物質回収率は満足するものであったが、添加物質が何かについては示されなかった。Storherr et. al. (1971)の残留有機リン系農薬多成分分析法は、当面の間ジメトエートとオメトエートの規制対策としての使用に適用できることが示された。

使用方法 (原文、5 ページ)

表 1

国名	作物	散布量(ai)	農薬最終使用時期 の収穫前日数(日)	国の 許容量 ppm
チェコスロバキア	果物	0.05%	28	0.1 ^a
	チェリー	0.05%	18	0.5 ^a

表 1 (続き)

国名	作物	散布量(ai)	農薬最終使用期の 収穫前日数(日)	国の 許容量 ppm
ニュージーランド	オーツ麦	250g/ha	21	-
	レタス)		
)		
	アブラナ科)		
)		
	ジャガイモ)		
		6.4 oz/acre)	14	1
オーストラリア	ニンジン)		
)		
	セロリ)		
	柑橘類			-
	木になる果物			
	ブドウ		14	-

^a ジメトエートとして提案された国の許容量。

農薬の作物試験からの作物残留データ (原文、6 ページ)

柑橘類、小穀物とその藁、レタス、ラディッシュに関する農薬試験追加データが得られている。柑橘類以外の試料についての試験条件下では、常にホルモチオンが検出されることはなかった。ジメトエートとオメトエートは、2～3 週間葉物と根部分で検出された。常に穀物では残留物は検出されなかった。穀物、レタス、ラディッシュのデータを表 2 に要約する。

イスラエルの農薬の作物試験からの柑橘類データでは、ホルモチオン自体の残留が 62 日間もの間存在し、良好な農業手段の下で行われた収穫の時に約 0.2 ppm であったと示されている (農薬最終使用時期の収穫前日数 15 日)。ジメトエートとオメトエートの (合計) 残留量は散布後同じ日数間隔で平均 0.62 ppm (最大量 1.25 ppm)、1967 年会議で推奨された柑橘類の残留ジメトエート許容量の範囲内であった (2 ppm)。これらのデータに基づきホルモチオン許容量 0.2 ppm は適切であると思われる。

残留運命 (原文、7 ページ)植物中

マメ科植物での新しいホルモチオン ¹⁴C 代謝試験の結果が入手できた (Sauer, 1972)。この試験では、残留ホルモチオンの運命に関する以前の情報、即ち、一般的に、ジメトエート、オメトエート、0,0-ジメチル ジチオホスフォリル酢酸に急速に変換することを確認している。さらなる代謝物として、0,0-ジメチル ジチオリン酸、そしてビス (0,0-ジメチルチオホスフォリル) ジスルフィド (bis (0,0-dimethyl-thiophosphoryl) disulfide) が生成される。

ホルモチオンの 2 箇所を標識し、同様にジメトエートも標識して比較試験を行った。本試験は、ホルモチオンあるいはジメトエートの残留生成物は事実上同じものであるという 1972 年合同会議の結論をより強固にするものである。

土壌及び水中

さらに土壌中の分解に関する非公開の報告書 (Sandoz, 1969) と、水中の運命に関する同様の報告書 (Sandoz, 1972) が得られた。土壌中及び水中の分解は迅速であった。水中の分解速度は pH の上昇とともに増加した。

表 2

作物	散布量	農薬最終使用時期 の収穫前日数	収穫前日数完了時点での最大残留量		
			ホルモチオン	ジメトエート	ジメトクソン

	% ai	(日数)		(ppm)	
大麦					
穀粒	0.5	59	nd ^a	nd	Nd
藁	0.5	73	nd	nd	Nd
レタス	0.05	7	nd	3.3	0.70
		14	nd	0.12	0.12
		21	nd	0.01	0.03
ラディッシュ					
(根)	0.07	0	nd	5.9	0.06
		1	nd	5.1	0.06
		3	nd	0.17	0.02
		7	nd	0.03	0.01
		14	nd	0.01	0.01
小麦					
穀粒	0.05	56	nd	nd	Nd
藁	0.05	56	nd	nd	Nd
苗木(plant)	0.05	0	nd	1.2	Nd
		7	nd	0.04	0.03
		14	nd	nd	Nd
		28	nd	nd	Nd

^a nd = 非検出

評価 (原文、8 ページ)

1969 年合同会議は、ある程度の残留化学追加情報が必要であり、かつ、他のある程度の情報があると望ましいという条件とともに、イチゴ及びクロフサスグリに対する暫定許容量を推奨した。基幹製造者は直接後述する必要条件 2 つに対し回答した。他の必要条件に対する回答は、残留ジメトエートについて得られた情報がホルモチオンに対する必要条件を満たすという言及に限定された。

Codex 委員会の第 6 回会期は、残留農薬に関し、1969 年の許容量がホルモチオンに適用されるものなのか、それとも、第一代謝物であるジメトエートに適用されるものなのかの明確化を要求した。1972 年 JMPR は、ホルモチオン推奨許容量を、ホルモチオン使用の結果生じるジメトエートとオメトエートの残留に適用することを明確化した。1972 年会議により、柑橘類、木になる果物、トマト、コショウ、野菜に対する以前のジメトエート推奨許容量をホルモチオン使用の結果生じる残留物に適用することも言及された。

調査部会には Sandez Ltd が現時点では唯一の製造者であると通知された。この会社は、BC 製剤(BC formulations) 2 種類の組成成分について言及し、従って工業用製品は 95~96%のホルモチオンを含有するという算出を可能にした。

ホルモチオン、ジメトエート、オメトエートを同時に測定できる熱イオン化-GLC 分析法は Sandoz によって提示され今も未公開である。ジメトエートとオメトエートは、有機リン系農薬の多成分残留分析法からも検出でき、規制対策に適している。

肉あるいはミルク中の動物代謝及び残留に関して要求された情報は、保管、加工、調理中の消失、市場流通商品及びトータルダイエツトに関する試験中の生成であり、これらは直接提供されなかったが、ホルモチオン使用後の残留物がジメトエートとオメトエートである(柑橘類以外)という 1969 年会議の推奨の観点から、これらの要求を今後追究する必要はないと思われる。

オーストラリア、ニュージーランド、チェコスロバキアにおける特定の果物、野菜、穀物に関する国の最新許容量と承認された使用方法についての情報が FAO に得られた。これらの使用方法に対応する農薬の作物試験からのデータは十分ではなかった。いずれにせよ、ジメトエート許容量をホルモチオン使用から生じる残留に適用するという考え方は、ジメトエート及びオメトエート許容量を適用する特定作物の現行許容量を拡大する必要性を取り除くであろう。

柑橘類はホルモチオン使用から生じる最終残留物パターンの例外である。ホルモチオン自体の残留は柑橘類散布後かなりの期間存在する。親化合物の 0.2 ppm の許容量が 15 日間の農薬最終使用時期の収穫前日数を含む良好な農業手段の下で必要であるとデータにより示されている。

推奨値 (原文、10 ページ)

次の許容量はホルモチオン自体に推奨される。

許容量	ppm	推奨が基づく収穫前日数 (日)
柑橘類	0.2	15

残留はホルモチオンとして測定され記載されるべきである。同時に発生するジメトエートとオメトエートの残留はジメトエートとして別に定量され記載されるべきである。

イチゴ及びクロフサスグリにおいてホルモチオン使用から生じるジメトエートとオメトエートの残留に対する以前推奨された許容量は、柑橘類、木になる果物、トマト、コショウ、野菜におけるジメトエートまたはホルモチオンの使用から生じるジメトエートとオメトエートの残留推奨許容量と

ともにジメトエートを代表残留物として (under the heading dimethoate) 認定される。

今後の研究あるいは情報 (原文、10 ページ)

望ましいもの

1. ホルモチオン及びジメトエート、どちらの農薬も使用される可能性のある作物において、共通の許容量を推奨できるようにする両農薬の現行使用調査。
2. ホルモチオン自体の残留が作物、特にオリーブに発生するかどうかを示す追加試験。

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[Formothion \(FAO/PL:1969/M/17/1\)](#)

[Formothion \(WHO Pesticide Residues Series 2\)](#)

原文目次

FORMOTHIONJMPR 1973	1
Explanation.....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
Toxicological studies.....	1
Acute toxicity	1
Short-term studies	2
Long-term studies	3
Comments	4
TOXICOLOGICAL EVALUATION	4
Level causing no toxicological effects	4
Estimate of acceptable daily intake for man	4
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	5
Comments on new information	5
Use patterns.....	5
Residue data on crops from supervised trials.....	6
Fate of residues.....	7
In plants.....	7
In soil and water.....	7
Appraisal	8
RECOMMENDATIONS.....	10
FURTHER WORK OR INFORMATION	10
REFERENCES	10

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v073pr15.htm>

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
GLC	gas chromatography	ガスクロマトグラフ法
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
WHO	World Health Organization	世界保健機関