

農薬専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品安全委員会に求められたホスメットに係る食品健康影響評価(平成22年3月1日付け厚生労働省発食安0301第4号及び平成24年1月20日付け消安第5200号)については、平成24年2月10日に開催された第80回農薬専門調査会幹事会及び平成24年3月2日に開催された第81回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. ホスメットに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成24年3月8日(木)開催の食品安全委員会(第422回会合)終了後、平成24年4月6日(金)までの30日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

ホスメット

2012年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット	8
(2) ヤギ	9
(3) ニワトリ	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) チェリー	11
(2) とうもろこし	11
(3) ばれいしょ	12
(4) ワタ<参考資料>	13
3. 土壌中運命試験	13
(1) 好氣的土壌中運命試験	13
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	13
(3) 土壌中運命試験<参考資料>	13
(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験①	13
(5) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験②	14
(6) 土壌表面光分解試験	14
(7) 土壌吸脱着試験	14
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験①	15
(2) 加水分解試験②	15
(3) 加水分解試験③	15

(4) 水中光分解試験①	15
(5) 水中光分解試験②	15
(6) 水一底質試験	16
5. 土壌残留試験	16
(1) 土壌残留試験	16
(2) 圃場消失試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 後作物残留試験	17
(3) 畜産物残留試験	17
(4) 乳汁移行試験	18
7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	19
(1) 急性毒性試験	19
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	20
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(2) 16週間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(3) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)	22
(4) 90日間亜急性毒性試験	23
(5) 亜急性遅発性神経毒性試験	23
(6) 亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	23
(7) 亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	24
(8) 亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	24
(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	25
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 3世代繁殖試験 (ラット)	27
(2) 2世代繁殖試験① (ラット)	28
(3) 2世代繁殖試験② (ラット)	28
(4) 1世代繁殖試験 (ウサギ)	29
(5) 発生毒性試験 (ラット) ①	29
(6) 発生毒性試験 (ラット) ②	29

(7) 発生毒性試験（ラット）③	30
(8) 発生毒性試験（ラット）④	30
(9) 発生毒性試験（ウサギ）①	30
(10) 発生毒性試験（ウサギ）②	30
(11) 発生毒性試験（サル）	31
1 3. 遺伝毒性試験	31
1 4. その他の試験	32
(1) ホスメットの酵素及び他の生化学的パラメータへの影響	32
(2) 臨床試験（ヒト）	33
III. 食品健康影響評価	36
・ 別紙 1：代謝物/分解物略称	45
・ 別紙 2：検査値等略称	46
・ 別紙 3：作物残留試験成績	47
・ 参照	60

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	3月	1日	厚生労働大臣から食品中の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0301第4号）
2010年	3月	1日	関係書類の接受（参照2～11）
2010年	3月	4日	第322回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	1月	20日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（23消安第5200号）
2012年	1月	23日	関係書類の接受（参照12～14）
2012年	1月	26日	第416回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	2月	10日	第80回農薬専門調査会幹事会
2012年	3月	2日	第81回農薬専門調査会幹事会
2012年	3月	8日	第422回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2011年1月7日から）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2010年4月1日から）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫

石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

本間正充
増村健一**
松本清司
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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

有機リン系殺虫剤であるホスメット (CAS No.732-11-6) について、JMPR、EU、豪州、加国及び米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料には評価に当たって十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命 (チェリー、とうもろこし、ばれいしょ及びワタ)、急性毒性 (ラット、マウス、ウサギ、イヌ、モルモット、ネコ及びニワトリ)、亜急性毒性 (イヌ、ラット、マウス、ウサギ及びニワトリ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、3 世代繁殖 (ラット)、2 世代繁殖 (ラット)、1 世代繁殖 (ウサギ)、発生毒性 (ラット、ウサギ及びサル)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ホスメット投与による影響として、主に体重増加抑制、ChE 活性阻害及び肝臓 (肝細胞空胞化等) が認められた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において親動物では体重増加抑制が認められた用量において交尾率及び受胎率の低下が認められた。

マウスを用いた発がん性試験において、最高用量で肝細胞腺腫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難いことから、本剤の評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

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又は最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし、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：ホスメット

英名：phosmet (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*O,O*-ジメチル *S*-(フタルイミドメチル)ホスホロジチオエート

英名：*O,O*-dimethyl *S*-phthalimidomethyl phosphorodithioate

CAS (No. 732-11-6)

和名：ホスホロジチオ酸 *S*-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2*H*-イソインドール-2-イル)メチル] *O,O*-ジメチル

英名：*S*-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2*H*-isoindol-2-yl)methyl] *O,O*-dimethyl phosphorodithioate

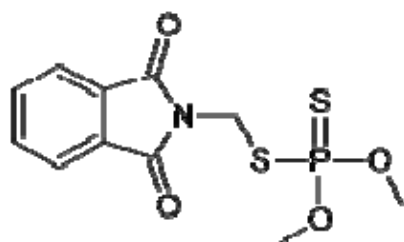
4. 分子式

$C_{11}H_{12}NO_4PS_2$

5. 分子量

317.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ホスメットは、有機リン系殺虫剤であり、神経系の AChE 活性を阻害することで殺虫作用を示す。

国内での登録はなく、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

JMPR、EU、豪州、加国及び米国が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～9）

各種運命試験 [II. 1～4] は、フタルイミド環の炭素の 1 又は 3 位を ^{14}C で標識したもの（以下「[crb- ^{14}C]ホスメット」という。）又はメチレン基を ^{14}C で標識したもの（以下「[met- ^{14}C]ホスメット」という。）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はホスメットに換算した。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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

①吸収及び分布

a. Long-Evans ラット（一群雄：3 匹、雌：2 匹）に [crb- ^{14}C]ホスメットを 23～35.2 mg/kg 体重で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

ホスメットは速やかに吸収され、体内に分布し、排泄された。主要な排泄経路は尿中であつた。投与後 72 時間又は 120 時間に尿中に 79% TAR、糞中に 19% TAR 排泄され、呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ として 0.04% TAR 排泄された。組織中の放射能は低く、特に脂肪組織及び生殖腺で低値であつた。（参照 2、8）

b. 妊娠ラット（系統及び匹数不明）の妊娠末期にホスメットを経口投与（投与量不明）し、又は羊膜のうに注入（投与量不明）して動物体内運命試験が実施された。

ホスメットは速やかに吸収され、胎盤を通過した。ホスメットの半減期は帝王切開による胎児及び新生児動物で 50～70 分であつた。（参照 2、8）

c. SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [crb- ^{14}C]ホスメットを 1 及び 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 14 日間の非標識ホスメットを 1 mg/kg 体重で経口投与し、15 日目に [crb- ^{14}C]ホスメットを経口投与して動物体内運命試験が実施された。

T_{\max} は両単回経口投与群とも 0.5 時間であつた。すべての投与群において投与後 24 時間までに尿中に 70% TAR 以上が排泄され、投与後 96 時間までに 1 mg/kg 体重投与群で 88% TAR、25 mg/kg 体重投与群で 81% TAR が排泄された。糞中へは 6～13% TAR 排泄され、カーカス¹中に微量（1.2～2.1% TAR）の放射能が認められた。反復経口投与群においては、投与後 96 時間までに 75% TAR が尿中に排泄された。尿中排泄量、ケージ洗浄液中及び組織中残留量から吸収率は 24 時間で 84% と考えられた。

組織中の放射能は皮膚に最も多く、次いで腎臓に多く認められ、骨及び脂肪組織で最も低かつた。また、赤血球に血漿より多く認められた。（参照 2、3）

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）。

②代謝物同定・定量

a. [1. (1)①a.]で得られた尿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。尿中に排泄された親化合物又は[2]は1%TRR、呼気中に0.04%TRR以下の放射能が認められた。(参照2、3)

b. Long-Evans ラット (性別及び匹数不明) に[crb-¹⁴C]ホスメットを 27 mg/kg 体重で投与して代謝試験が実施された。

尿中に[15]が 41%TRR、[16]が 21%TRR 認められた。親化合物又は[2]は 0.04%TRR 以下であった。

ホスメットはラット肝ミクロゾームの NADPH2 酵素系により速やかに[2]に変換された。(参照2、8)

c. 妊娠ラット (系統名・匹数等不明) に経口投与又は胎児に直接投与することによる代謝試験が実施された。

加水分解による代謝物 (主として加水分解産物) が、速やかに認められた (分析部位不明)。この代謝物には少量の酸化体及び加水分解による誘導体が認められた。

胎児においても親化合物は速やかに代謝され、胎児の組織が親化合物を速やかに代謝する能力を持ち、妊娠後期においてホスメットが胎盤バリアを通過する可能性もある。

代謝物中に[4]が同定され、さらに[16]に代謝された。これらの代謝物は胎児組織中にも認められた。(参照8)

d. [1. (1)①c.]で得られた尿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。尿中の主要な代謝物は [10]が 52~66%TRR、[11]が 8~26%TRR であった。そのほか多くの低濃度の未同定代謝物が認められた。その他の加水分解代謝物として、*O,O*-diethylphosphorothioate の存在が考えられた。

[11]は雄で 20~26%TRR、雌で 8~13%TRR 排泄され、雄の方が雌より多く排泄された。[1. (1)②b.]及び [1. (1)②d.] の代謝物の違いは、尿を長期保存することにより、[15]が酸性下で不安定であることに起因している。

代謝経路は[15]のフタラミックアンハイドライド (phthalamic anhydride) への脱アミノ化及びフタル酸への加水分解と考えられた。(参照2)

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ (系統不明、2頭) に 8.0~8.8 ppm の用量で 4 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与された放射能は、速やかに吸収及び排泄された。投与された放射能の大部分は投与後 24 時間で尿中に排泄され、試験終了時には 60%TRR が尿中に排泄された。

最終投与 13~14 時間後における、臓器中の残留量は 6%TAR 以下であった。肝臓、筋肉、腎臓、乳汁及び脂肪組織中の分布は、脂肪組織の 0.005~0.007 mg/kg から腎臓の 0.24 mg/kg の範囲内であり、乳汁中には投与 2~4 日後で最大となり 0.014~0.017 mg/kg であった。脂肪組織には 3%TAR 以下の残留が認められた。

[4]、[5]、[6]、[7]、[10]、[11]、[14]、[15]及び[16]の 9 種類の代謝物が認められ、そのほかに 2 種類の未同定代謝物が認められた。親化合物及び[2]は臓器 (0.002 未満~0.003 mg/kg) 及び乳汁中 (0.0004 mg/kg 未満) には検出されなかった。

各臓器中の最大残留成分は、肝臓中で[5]が 0.007~0.009 mg/kg、筋肉中で[11]が 0.018~0.022 mg/kg、乳汁中で[11]が 0.004~0.005 mg/kg 及び腎臓中で未同定代謝物が 0.035~0.036 mg/kg 認められた。ホスメットは脂肪組織に残留することではなく、組織や乳汁中に蓄積しないと考えられた。

結合残留物は肝臓及び筋肉中に約 70%TRR、腎臓においては 40%TRR 及び乳汁固形物との結合残留物として乳汁中で 8~19%TRR であった。少量の結合残留物が弱い酸加水分解で抽出され、50%以上の残留物がヒドラジンによって可溶化された。ヒドラジン可溶化された代謝物の大部分はフタロヒドラジドからなっており、組織及び乳汁中の結合残留物はフタルイミド成分を持ち、化学修飾ではなく *N*置換により結合したと考えられた。ヒドラジンによる可溶化後に結合している残留物は[15]の *N*置換誘導体であると考えられた。(参照 2、3、7)

(3) ニワトリ

産卵期ニワトリ (品種不明、一群 15 羽) に[crb-¹⁴C]ホスメットを 10.5 ppm で 7 日間混餌投与して動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の大部分は投与後 24 時間の排泄物中に排泄され、試験終了時には 89.6%TAR が排泄され、最終投与 15~18 時間後に採取された組織及び卵中に 0.3%TAR 認められた。

最大残留値 (ホスメット換算値) は、卵黄及び卵白中に投与開始 4 日後で 0.007 mg/kg、7 日後で 0.040 mg/kg であった。また、と殺時の肝臓中で 0.24 mg/kg、腎臓中で 0.21 mg/kg、胸筋中で 0.021 mg/kg、大腿筋中で 0.015 mg/kg、脂肪組織中で 0.005 mg/kg 及び血中で 0.068 mg/kg であった。

親化合物は組織中には認められなかった (0.005 mg/kg 未満) が、卵黄中に 0.001 mg/kg 認められた。組織及び卵中に 0.005 mg/kg を超える代謝物は認められず、[4]及び[16]が同定された。これらの代謝物は酵素による分解ではなく、一連の加水分解によって生成され、リンを含む残基の除去、[4]の加水分解による[15]の生成に続く[15]の[16]への加水分解によって生成されると考えられた。

親化合物の *N*メルカプトメチルフタルイミドへの加水分解は組織中で生じるかもしれないが、この酸化物である[12]は排泄物中に検出されるが組織中には検出されなかった。

組織及び卵黄からの抽出率は 30~50%TRR であった。組織に共有結合している

と考えられる少量の未抽出残留放射能は弱い酸による加水分解で可溶化された。ヒドラジン処理によって未抽出残留放射能の 1/3~1/2 が可溶化された。ヒドラジン処理により可溶化された代謝物は主にフタルヒドラジドからなっていた。結合放射性残留物はホスметットの *N*-置換フタルイミド基を持ち、化学修飾をほとんど受けていなかった。肝臓においては、抽出可能な放射能のかなりの量が、おそらく可溶性たんぱく質に結合しており、ヒドラジンと反応しなかった。

ヒドラジンによる可溶化後に結合している残留物は[15]の誘導体であると考えられ、結合残留物はフタル酸への加水分解により組織から排泄されると考えられた。

(参照 2、3、7)

ラット肝臓ミクロゾームの NADPH₂ 酵素系は容易にホスメットを[2]に転換する(1968 年)が、ヤギ及びビワトリの組織中にはホスメットも[2]も検出されなかった。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

(1) チェリー

温室内で栽培されたサワーチェリー(品種:不明)に[crb-¹⁴C]ホスメットを 13.7 kg/ha 相当量で単回樹木処理をし、果実を処理 4 時間、7 日及び 14 日後に採取し、植物体内運命試験が実施された。

ホスメットは速やかに果実内に取り込まれ(4 時間で 44%TRR)、果実表面の主要成分は親化合物で 7 及び 14 日で 39.1 及び 48.4%TRR であった。果肉中に 16~17 種類の代謝物が認められた。

[16]が主要代謝物で 17~21%TRR 認められた。少量の [2]、[4]、*N*-ヒドロキシフタルイミド、フタリックアンハイドライド、[3]及び[15]の誘導体が同定された。抱合体として *N*-グルコシルフタルアミドが同定された。

抱合体及び他の代謝物は酸加水分解により容易に[16]に変換された。加水分解後の抽出残留放射能の 85~90%が[16]であった。(参照 3、7)

(2) とうもろこし

屋外でポット栽培されたとうもろこし(品種不明)に[crb-¹⁴C]ホスメットを 1 kg/ha 相当量でシルク形成開始期に散布し、1 ポットは未成熟茎葉期(forage stage)に採取した。また、残り 3 ポットのとうもろこしにはさらに[crb-¹⁴C]ホスメットを 1.12 kg/ha を収穫前 14 日に散布し、茎葉、穂軸及び穀粒を採取し植物体内運命試験が実施された。

放射能分布は、ホスメット換算値で、植物全体(forage)に 31 mg/kg、茎葉(殻、葉及び茎)に 267 mg/kg、穂軸に 5 mg/kg 及び穀粒に 3 mg/kg であった。95%TAR 以上の放射能が回収された。

成熟期の茎葉と穀粒中の代謝物分布は表 1 に示されている。

約 1%TRR の[2]が全植物で検出され、親化合物は茎葉では主要成分であったが、穀粒には認められなかった。（参照 3、7）

表 1 とうもろこしの茎葉及び穀粒における放射能分布及び代謝物

代謝物	茎葉 (%TRR)	穀粒 (%TRR)
ホスメット	53	0
[2]	1.2	0
[16]	5.5	61
[14]	6.8	ND
[9]	0.56	ND
[13]	0.71	ND
[4]	3.9	ND
[8]	3.6	ND
[7]	0.54	8
未同定代謝物	16.3 ^a	32.7 ^a
抽出残渣	3.2	1.2

ND：未検出

a：少なくとも 15 の代謝物からなり、茎葉では最大 2.7%TRR、穀粒では最大 13.4%TRR の残留が認められ、酸加水分解によりフタル酸に代謝された。

(3) ばれいしょ

砂壤土で栽培されたばれいしょ（品種不明）に 0 日目（幼若期）、40 日目、62 日目（薄皮ばれいしょの収穫期の 7 日前）及び 88 日目（成熟収穫期の 7 日前）に [¹⁴C]ホスメットを 1.68～2.0 kg ai/ha で 4 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

散布された[¹⁴C]ホスメットの総量は、薄皮ばれいしょの収穫期で 5.6 kg ai/ha、成熟ばれいしょの収穫期で 6.8 kg ai/ha で、試料は 2 回目散布の前、薄皮ばれいしょの収穫時及び成熟期に採取した。

茎葉の総残留放射能は 14～109 mg/kg で散布回数に伴って増加した。塊茎中の総残留放射能は 1.4～2.1 mg/kg であり、茎葉から塊茎への放射能の移行は少ないと考えられた。総残留放射能の 92%が回収され、抽出残渣の大部分は[16]に代謝された。

主要代謝物は[15] 及び[16]であった。親化合物、酸化類縁体及び[16]の水酸化物は、いずれの試料にも認められなかった。塊茎中の[15] 及び[16]の残留量は 2 回目散布前で 88%TRR、薄皮ばれいしょ収穫時で 35%TRR 及び成熟期で 77%TRR であった。

大部分の未同定代謝物は[16]に加水分解され、[16]の誘導体又は抱合体と考えられた。（参照 3）

(4) ワタ<参考資料²>

ワタ（品種不明）の葉面にホスメットを散布（散布量不明）し、代謝試験が実施された。主要な代謝物は[15]、[16]、安息香酸及びその誘導体と思われる代謝物が認められた。

酸化より加水分解が優勢であり、酸化体は認められなかった。（参照 8）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[crb-¹⁴C]ホスメット又は[met-¹⁴C]ホスメットを好氣的暗所条件下で 20～27°C、最大保水量 44～50%又は EFSA が推定した約 21%の最大保水能の 4 種類の異なる土壌（土性不明）に添加し土壌中運命試験が実施された。

多くの分解物（分解過程で 17 種類）が生成された。これらの分解物はさらに CO₂ に分解（120～150 日後に[crb-¹⁴C]ホスメット処理区で 53～77%TAR、[met-¹⁴C]ホスメット処理区で 47%TAR）され、120～150 日後の抽出残渣に[crb-¹⁴C]ホスメット処理区で 17～38%TAR、[met-¹⁴C]ホスメット処理区で 17%TAR 認められた。

土壌中のホスメットの代謝経路として、脱硫化され[2]を形成し、エステル結合の一つが開裂しジアルキルリン酸基及びアシル基が生成された。（参照 7）

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

主要分解物として[14]（処理 6 日後で最大 14.5%TAR）が 10%TAR 以上認められ、好氣的土壌中運命試験と同様な微量の分解物が認められた。（参照 7）

(3) 土壌中運命試験<参考資料³>

土壌中でのホスメットの分解には土壌微生物の作用より土壌 pH が影響した。半減期は pH 7.2 の壤土で 3 日、pH 5.1 の砂壤土では 12.2 日であり、土壌の滅菌処理による半減期は僅かな増加を示すのみであった。（参照 3）

(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験①

湿らせた壤土（pH 7.1）に 4.77 mg/kg となるように[crb-¹⁴C]ホスメットを添加し、好氣的条件で 3 日間維持した後、嫌氣的条件で 60 日間維持し、土壌中運命試験が実施された。

CO₂ が約 40%TAR 生成された。土壌から抽出可能な残留放射能及び湛水水相における残留放射能は時間経過とともに減少した。嫌氣的条件においてもホスメットの分解は進行したが、分解速度は好氣的条件より緩やかであった。

親化合物に加え[2]、[4]、[15]、[16]、安息香酸、[8]及び[3]が同定された。これら

² 詳細不明のため参考資料とした。

³ 詳細不明のため参考資料とした。

の代謝物の濃度は試験を通じて 0.04 mg/kg 以下であった。(参照 3)

(5) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験②

湿らせた壤土 (pH 7.1) に 5 mg/kg となるように[crb-¹⁴C]ホスメットを添加し、好氣的条件で 4 日間維持した後、嫌氣的条件に変更され土壌中運命試験が実施された。92%TAR の放射能が回収された。¹⁴CO₂ として回収された残留放射能は好氣的条件下で 15.0%TAR、嫌氣的条件下で 8.3%TAR であった。抽出残渣中の残留放射能は好氣的条件下で 16.3%TAR、嫌氣的条件下で 11.6%TAR であった。また、湛水水相に約 11%TAR の残留放射能が検出された。

親化合物が 36.6%TRR 認められ、代謝物として[2]が 0.5%TRR、[4]が 1.53%TRR、[15]が 0.01%TRR 以下、[16]が 0.88%TRR、[8]が 5.68%TRR、[3]が 0.41%TRR、[14]が 2.44%TRR、[5]が 0.37%TRR、[10]が 2.59%TRR、[11]が 0.34%TRR、[6]が 0.97%TRR 及び[7]が 0.56%TRR 同定された。(参照 3)

(6) 土壌表面光分解試験

ホスメットは土壌表面において 30 日間の自然光下で光分解されなかった。(参照 3)

(7) 土壌吸脱着試験

① 4 種類の土壌 [砂土、砂壤土、シルト質壤土及び壤土 (採取地不明)] を用いたホスメットの土壌吸脱着試験が実施された。

吸着係数 K_d は 1.17~15.8、有機炭素含有率で補正した吸着係数 K_{oc} は 700~975 であった。ホスメットは砂土を除くすべての土壌で比較的移動性が低いと考えられた。(参照 3)

② 4 種の土壌 (土性不明) の吸着試験が実施された。吸着係数は 716~10,400 (算術平均 ; 3,212) であった。

4 種の土壌カラム及び 1 種の土壌エージングカラムでの溶出試験において、大部分のホスメットは上部 0~20 cm の部分に吸着されたままであった。エージングカラムの溶出液に平均で 13%TAR 認められたことから、ホスメット分解物が土壌中で移行する可能性が認められた。溶出液中の分解物は好氣的土壌分解試験で認められた極性物質であった。溶出液中に認められた残留放射能の 5%は暫定的に[16]と同定された。

ライシメーターでばれいしょとアルファルファが輪作され、[crb-¹⁴C]ホスメットを 0.512kg as/ha(1.02N)の用量で BBCH19 の成長段階にあるばれいしょに 7 月末に一回散布した。実験初年度に採取されたライシメーターの溶出液 (再充填) 量は降雨量及び灌水の和の 60% (1,079L) であり、次年度は 32% (845L) であった。すべての溶出液中の残留放射能は CO₂ を除いて 0.059 µg ホスメット当量/L 以下で

あった。

ホスметットの通常使用量 (0.5 kg as/ha 以下、1 回散布) で夏季 (7 月末) に散布すると、ホスメット又はカルボニル基を持つ分解物の地下水への溶出は、不安定な土壤気候条件においても飲料水の規制範囲である 0.1µg/L 以下を超える事は考えにくい。(参照 7))

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

ホスメットは室温において速やかに加水分解された。25°C で pH 5 における半減期は 7.5~9.7 日、pH 7 では 9.4 時間及び pH 9 では 5.5 分であった。(参照 3)

(2) 加水分解試験②

滅菌緩衝液 (pH5、7 及び 9 : 緩衝液の詳細不明) にホスメットを添加し、加水分解試験が実施された。

ホスメットの推定半減期は 7.5 日 (pH5)、7.8 時間 (pH7) 及び 5 分以下 (pH9) であった。pH9 における主要分解物は [15] であった。pH7 においては、[4]、[14] 及び [15]、pH5 では O,O-ジメチルホスホロジチオ酸及び [15] であった。(参照 7)

(3) 加水分解試験③

低温殺菌、焼成、醸造、沸騰及び滅菌処理後の残留状態について検討するため加水分解条件下で標識されたホスメットを用いた加水分解試験が実施された。

pH4 における低温殺菌では主要化合物はホスメット (75~84%) であった。温度及び pH の上昇に伴って親化合物の割合が減少し (pH6、滅菌条件下で約 2%)、分解物が増加した。

pH6 の滅菌条件下の主要な分解物は [14] 及び [16] であった。[3]、[4] 及び [15] も同定された。加水分解は pH 及び温度に依存し、[2] はいずれの条件でも認められなかった。(参照 7)

(4) 水中光分解試験①

水中光分解試験において、光分解がホスメットの環境中での分解に寄与すると考えられた。光分解による分解物として O,O-ジメチルホスホ酸が同定された。その他の主要な分解物は滅菌緩衝液による加水分解試験に認められた化合物と同じであった。ホスメットは水中で容易に生物学的分解されないと考えられた。(参照 7)

(5) 水中光分解試験②

ホスメットは光の影響を受け、半減期は 25°C で pH 5 の暗所条件下で 9.7 日、光照射条件下で 2.42 日であった。

pH 5 の暗所条件下における主要な加水分解物は O,O-ジメチルヒドロゲンホス

ホロジチオ酸 (79.4 mol%)、*O*-メチルジヒドロゲンホスホロジチオ酸 (4.1 mol%)、[15](34.4mol%)、[4](10 mol%)及び[16](8.9 mol%)であった。

pH 5、キセノン光 (光強度不明) 照射によって、ジメチルヒドロゲンリン酸 (72.3 mol%)、リン酸(33 mol%)、メチルジヒドロゲンリン酸 (7.3 mol%)、[4](62.5 mol%)、[16](15.7 mol%)及び[15](12.7 mol%)が検出されたほか、微量の[3]が検出された。

水相及び有機相の回収率は 96.2~98.9%であった。揮発性成分は 0.05%TRR 未満であった。(参照 3)

(6) 水-底質試験

底質 (pH6.2 又は 8.0) 及び水相 (pH8.0) の 2 つの試験系に[crb-¹⁴C]ホスメットを添加し、20°Cで最長 100 日間インキュベートし、水-底質試験が実施された。

ホスメットは速やかに分解され、推定半減期は水相で 2.2~9.6 時間、系全体で 2.4~21.8 時間であった。

底質の推定半減期は 1 つの試験系でホスメットの消失が速やかで、消失相のデータポイントが少なくなったため測定しなかった。

他の試験系では、最初の測定ポイントを底質の最高濃度に達した時点とし測定され、推定半減期は 11.2 日であった。

分解物として[15] (最大で 6 時間後に 75.8%TAR) 、[16] (1 及び 15 日後に 35.8~37.6%TAR) 及び[3] (最大で 3 日後に 12.2%TAR) が水相に認められた。100 日後 (試験終了時) ではすべての化合物の放射能は 5%TAR 以下であった。[2]は検出されなかった。

最終分解物の CO₂ は 100 日後に 80~92%TAR であった。底質中の酸性アセトンにより抽出されなかった残渣は 100 日後 6~12%TAR であった。底質中に[15]が 7 日後に最大 12.6%TAR 認められたが、60 日後には 1.3%TAR に減少した。(参照 7)

5. 土壌残留試験

(1) 土壌残留試験

①容器内試験

ホスメット (標識体不明) を 3 種の土壌 (土性不明、pH5.7、6.2 及び 7.6、最大保水量: 44~50%) 又は土壌 (土性不明、pH7.4、EFSA 推定最大保水量 21%) に添加し、20°C又は 27°Cの暗条件下でインキュベートする土壌残留試験が実施された。

3 種の土壌においては、ホスメットの推定半減期は 1.65 日 (pH7.6) 、2.67 日 (pH6.2) 及び 5.01 日 (pH5.7) であり、ホスメットの土壌中での残留性は低いと考えられた。4 種目の土壌においては、推定半減期は 3.6 日であったが、20°Cで最大保水量 40%に標準化すれば 3.8 日 (pH7.4) であった。土壌中の湿度を考慮しない場合の推定半減期は 6.03 日であった。

EFSA は FOCUS 参照条件 (20°C、湿度 10kPa) を用いて換算し 2.67 日とした。分解物の検討は行われなかったが、速やかな CO₂ の増加 (処理後 30 日で 28~

69%TAR) を考慮すれば、好氣的条件下で微量の分解物の土壤残留性は低いと考えられた。

[2]の最大残留量は低い値となり、実験室レベルでは0.5%TAR以下であった。(参照7)

②圃場試験

ホスメットを6ヶ所の圃場(米国)に通常使用濃度に対する過剰散布率2.4~90Nで散布し、土壤残留試験が実施された。

推定半減期は0~18 cmで1.5~13.8日であった。代謝物として[2]が0.06 mg/kg認められた。土壤における環境中予測濃度について、1.2 kg as/ha (2.4N)で一回散布された圃場試験が最長となると考えられ、推定半減期は9.6日であった。(参照7)

(2) 圃場消失試験

圃場での消失試験の結果、約pH8の土壤中におけるホスメットの初期半減期は6日であった。ホスメットは10 cmの土壤層に主に残留し、20~25 cm以下の土壤層には認められなかった。[4] (0.02 mg/kg未満)、[2] (0.01 mg/kg未満)、及び[8]は(0.01 mg/kg未満)であった。(参照3)

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外圃場において、野菜、飼料用作物等を用いて、ホスメット及びその代謝物である[2]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

その結果、最大残留値は可食部ではホスメットで18 mg/kg(処理35日後のキウイ果実)、[2]で0.28 mg/kg(処理7日後のさやえんどう乾燥子実)であった。非可食部ではホスメットで36.1 mg/kg(処理7日後のアルファルファ新鮮茎葉)、[2]で0.11 mg/kg(処理14日後のアルファルファ Green hay)であった。(参照3、10)

(2) 後作物残留試験

屋外に設置された砂壤土(米国:有機物含量:1.6%、pH6.5)に[crb-¹⁴C]ホスメットを5.6 kg ai/haで散布し、はつかだいこん、レタス及び小麦を処理後30、120及び365日後に植え付け、後作物残留試験が実施された。

親化合物及び酸化誘導体は植物試料中に認められなかった。多くの極性代謝物が認められ、[16]のエステル又は抱合体であると考えられた。(参照3)

(3) 畜産物残留試験

① ブタ

ブタ(系統不明、一群25匹)に20 mg/kg体重で単回又は4週間間隔で3回背中

に注ぎ、ホスメットを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

単回投与群の 5 匹において、ホスメットは投与 28 日後の筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び未処理皮膚には認められず、ホスメット処理部分の皮膚に 0.01~113 mg/kg 認められた。また、投与 35~38 日後には皮膚の 1 例を除きホスメットは認められなかった。

3 回投与群の最終投与 35~42 日後にホスメットの残留は認められなかった。(参照 8)

② ブタ及びブロイラー

ブタ及びブロイラー(系統不明、一群 3 匹)に、0、1.0、5.0、20.0 及び 50.0 ppm のホスメットを市販飼料に添加し、ブタには最長 4 週間及びブロイラーには最長 8 週間混餌投与し、最終投与終了後にブタの肝臓、筋肉及び脂肪並びにブロイラーの肝臓、筋肉、脂肪及び卵黄が採取され、ホスメットを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

いずれの投与群においても投与の影響と思われる異常は認められず、ホスメットの残留量が本試験程度であれば、産卵成績及び健康状態に著しい影響はないと考えられた。

50 ppm 添加群において、ホスメットはブタの肝臓で 2 例に 0.01 及び 0.03 mg/kg、脂肪ですべての検体に 0.03~0.04 mg/kg (平均: 0.04 mg/kg) 認められたが、筋肉中には認められなかった。同群ブロイラーの脂肪では 1 例で 0.02 mg/kg 認められたが、20 ppm 以下の添加群においてはいずれの添加群においてもホスメットは認められなかった。卵黄ではいずれの添加群においても検出限界以下であった。(参照 11)

(4) 乳汁移行試験

① 乳牛①

乳牛(系統不明、頭数不明)にホスメットを混餌(原体: 20、45 及び 100 ppm)投与又は 0.25% 及び 0.5% で噴霧し動物体内運命試験が実施された。

混餌投与群及び噴霧投与群における乳汁はそれぞれ 21 日及び 28 日に採取された。最終投与後 1 及び 6 日にと殺し採取された 11 種の臓器が分析され、すべての試料において定量限界(0.05 mg/kg)以下であった。(参照 3)

② 乳牛②

乳牛(系統不明、5 頭)にホスメットを 1g/頭の用量で噴霧し、投与後 0、12、24 及び 36~72 時間後の乳汁中のホスメットが分析された。その結果、投与後 0、12、24 及び 36~72 時間後で 0.012、0.002 及び 0.0009mg/kg 並びに 0.0005 mg/kg 未満であった。(参照 3)

③ 乳牛③

泌乳牛（ホルスタイン種、3頭）に20 ppm のホスメットを市販飼料に添加し、4週間混餌投与し、投与1、3、5、7、14、21及び28日後の乳汁を採取し、乳汁中のホスメットの移行量を分析した乳汁移行試験が実施された。

その結果、乳汁中のホスメットはいずれの測定点においても検出限界以下であり、ホスメットの乳汁移行は認められなかった。（参照12）

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

ホスメット原体の急性毒性試験が実施された。結果は表2に示されている。（参照2、7、8）

表2 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット ^{1), 2)}	113	
	ラット ¹⁾	147	
	SDラット	140	
	ラット ¹⁾	220	
	ラット ¹⁾		271
	ラット ¹⁾		369
	ラット ¹⁾		316
	ラット ¹⁾		224
	ラット ¹⁾	310	
	SDラット	245	
	ラット ¹⁾	242	
	ラット ¹⁾	304	
	ラット ^{1), 2)}	92.5~164 ²⁾	
	SDラット	135~147	
	SDラット	121	
	SDラット		121
	Swiss-Webster マウス	50.1	
	マウス ¹⁾	雌雄：38	
	マウス ¹⁾	雌雄：49	
	マウス ¹⁾	雌雄：43	
マウス ¹⁾	26~60 ²⁾		

	Swiss-Webster マウス	20~43	
	マウス ¹⁾	36.9	
	マウス ¹⁾	25.2	
	マウス ¹⁾		23.1
	モルモット ¹⁾	200 ²⁾	
	白色レグホン ニワトリ		2,020
皮下	SD ラット	>1,200	
	Swiss-Webster マウス	300	
経皮	ラット ^{1), 2)}	>1,000	
	ウサギ ¹⁾	雌雄 : 3,160	
	NZW ウサギ	>4,600 ²⁾	
	NZW ウサギ	>5,000 ²⁾	
腹腔内	SD ラット	approx.100	
	Swiss-Webster マウス	40~50	
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
			>0.152 ³⁾
	ネコ ¹⁾	65 ^{2), 4)}	

1) : 系統不明、2) : 性別不明、3) : 1時間の測定値、4) : 測定時間不明

<急性毒性試験で観察された症状>

ホスメットの急性中毒症状は、一般的に ChE 阻害剤に認められる典型的な副交感神経刺激様の症状を示した。毒性徴候は速やかに出現し、総体的に投与後 30 分以内に、振戦、流涎、咀嚼行動 (mastication)、眼球突出症 (exophthalmia)、眼、鼻及び口の血液様滲出物、呼吸困難、下痢、痙攣及び死亡などの症状が認められた。毒性症候は一過性で、総体的に速やかに投与 24~72 時間で消失した。剖検所見では、肺及び副腎にうっ血、肝臓、腎臓及び脾臓の退色、消化管の膨満等が認められた。(参照 8)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明) に強制経口 (原体 : 4.5 及び 22.5 mg/kg 体重) 投与し急性神経毒性試験が実施された。

その結果、22.5 mg/kg 体重投与群の赤血球 AChE 活性が 70%以上、脳 AChE 活性が 60%以上阻害された。4.5mg/kg 体重群の赤血球 AChE 活性阻害は約 10%であった。(参照 5)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

ニワトリ (系統不明、24羽) にホスメットを 600 mg/kg 体重で投与 (投与経路不明) し、急性遅発性神経毒性試験が実施された。

その結果、ホスメット投与による遅発神経症状及び神経障害標的エステラーゼの阻害は認められなかった。(参照 4)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

① ホスメットは皮膚刺激性 (ドレーズ法) を示さなかった (試験動物等詳細不明)。眼粘膜に軽度の刺激性を示した (試験動物等詳細不明)。(参照 2)

② ホスメットは皮膚及び眼に刺激性を示さず、Buehler 改変法による皮膚感作性も認められなかった (試験動物等詳細不明)。(参照 7)

③ 3mg のホスメットをウサギの結膜のうに滴下したところ、眼粘膜に対して刺激性があった。瞼の紅斑、強膜及び瞬膜の血管新生及び流涙が認められた。惹起された刺激性は一時的で、処理後 24 時間以内に消失した。(参照 8)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (系統不明、一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 3 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、第二試験が最初の試験開始 4 週間後に同一の投与群及び投与量で開始された。

表 3 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1	5	25

500 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた。500 及び 100 ppm 投与群において赤血球 ChE 活性及び脳 ChE 活性の 20%以上の阻害が認められた。

500 ppm 投与群の肝臓に類壊死肝細胞巣 (necrobiotic foci) が認められたが、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、100 ppm 投与群で 20%以上の脳 ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量は 20 ppm (1 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、8)

(2) 16 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (系統不明、一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、450/6,000 ppm、800/1,120 ppm : 平均検体摂取量は表 4 参照) 投与による 16 週間亜急性毒性試験が

実施された。

本試験において、検体投与量は低用量群は12週までに450 ppmから6,000 ppmに、高用量群では800 ppmから1,120 ppmに段階的に増加された。

表4 16週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	450/6,000 ppm	800/1,120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	22.5/300	40/56

すべての投与群において神経過敏、振戦及び下痢などの臨床症状が認められた。

800/1,120 ppm 投与群において、体重増加抑制が認められ、顕著な肝臓の変性性変化(核の形態変化を伴わない肝細胞の細胞質好酸性化、空胞化及び肥大)が認められた。

赤血球 ChE 活性は、両投与群でほぼ100%阻害された。脳 ChE 活性は450/6,000 ppm 投与群の雄で75%、雌で84%、800/1,120 ppm 投与群の雄で80%、雌で82%阻害された。

本試験において、両群で脳 ChE 活性が阻害され、検体投与量が段階的に増加されているため、無毒性量は設定されなかった。（参照2、8）

(3) 28日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、5、15、50、150及び500 ppm：検体摂取量は表5参照）投与による28日間亜急性毒性試験が実施された。

表5 28日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		5 ppm	15 ppm	50 ppm	150 ppm	500 ppm
評価機関	JMPR	0.75	2.25	7.5	22.5	75
	EFSA	1.2	3.8	12.0	25.7	62.0

500 ppm 投与群の雌雄及び150 ppm 投与群の雄で摂餌量低下及び体重増加抑制が認められた。150 ppm 投与群の雌で摂餌量低下が認められた。

赤血球 ChE 活性阻害作用に基づき、JMPR は500 ppm を最小毒性量と評価し、EFSA は雄で50 ppm、雌で150 ppm を最小毒性量と評価した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、EFSA の評価結果を支持し、本試験における無毒性量を雄で15 ppm(3.8 mg/kg 体重/日)、雌で50 ppm(12.0 mg/kg 体重/日)であると判断した。（参照2、15）

(4) 90 日間亜急性毒性試験

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、75 及び 563 ppm：検体摂取量は表 6 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	75 ppm	563 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.25	1.9	14

563 ppm 投与群で赤血球及び脳 ChE 活性が有意に抑制された。75 ppm 投与群の雌で赤血球 ChE 活性が僅かに阻害された。僅かな腎及び副腎重量の増加が認められたが病理組織学的検査にお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、563 ppm 投与群で赤血球及び脳 ChE 活性が有意に阻害されたので、無毒性量は 75 ppm (1.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、8)

(5) 亜急性遅発性神経毒性試験

ニワトリ（白色レグホン、一群雌 10 羽）を用いた 6～7 週間の混餌（原体：0、100、316 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 7 参照）投与による亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

表 7 亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	316 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	12.5	39.5	125

1,000 ppm 投与群の 1 例に軽度の歩行失調が認められたが、他のニワトリには認められなかった。脊椎軸索及びミエリン鞘の変性は認められなかった。亜急性遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 2、8)

(6) 亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②

ニワトリ（白色レグホン、一群雌 10～14 羽）を用いた 21 日間のカプセル（原体：0、0.02、0.20 及び 2.05 g/kg 体重）投与（2 回/日）による亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。アトロピン（118 mg/kg 体重）及び塩酸プラリドキシム（55 mg/kg 体重）が試験 1 日目及び 22 日目に皮下投与された。

0.20 及び 2.05 g/kg 体重投与群で一過性の ChE 阻害による毒性が認められたが、遅発性神経症が示唆される臨床症状及び病理組織学的変化は認められなかった。亜急性遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

(7) 亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (系統不明、一群雌雄各 2 匹) に乳剤又は水和剤化されたホスメットを 3 週間 (5 日/週)、正常及び剃毛された皮膚に経皮 (乳剤 : 0、30、60、300 及び 600 mg/kg 体重/日、水和剤 : 0、50、250 及び 500 mg/kg 体重) 投与し、亜急性経皮毒性試験が実施された。

600 mg/kg 体重/日乳剤投与群ですべての動物が死亡し、300 mg/kg 体重/日投与群で 4 例中 3 例が投与開始後 1 週間に死亡した。乳剤を反復経皮投与することにより投与部分の肥厚が認められ、乾燥し、うろこ状となった。

ChE 阻害がすべての用量で認められ、剃毛による影響の差は認められなかった。60 mg/kg 体重/日乳剤及び 250 mg/kg 体重/日水和剤投与群で体重減少が認められたが、30 mg/kg 体重/日乳剤及び 50 mg/kg 体重/日水和剤投与群では影響は認められなかった。ChE 阻害は 60 mg/kg 体重/日乳剤投与群で認められたが、50 mg/kg 体重/日水和剤投与群では阻害されず、乳剤と水和剤の皮膚透過性又は皮膚吸収が異なるためと考えられた。脳 ChE 活性は 300 mg/kg 体重/日乳剤及び 50 mg/kg 体重/日水和剤投与群で有意な阻害が認められた。

皮膚の肥厚以外の肉眼的、病理組織学的な変化は認められなかった。(参照 8)
(豪州 : 198 頁)

本試験の再試験が実施 (1965 年) され、乳剤化による皮膚の刺激性は、乳剤化の配合組成により、ホスメットの影響ではないと考えられた。(参照 8)

(8) 亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (系統不明、一群雌雄各 10 匹) に乳剤化されたホスメットを 3 週間 (5 日/週)、正常及び剃毛した皮膚に経皮 (0、30 及び 60 mg/kg 体重/日) 投与し、亜急性経皮毒性試験が実施された。

60 mg/kg 体重/日投与群のすべての動物が投与開始後 1 週間以内 (2~4 回投与) に死亡した。30 mg/kg 体重/日投与群では、明らかな毒性所見は認められなかった。摂餌量及び体重が減少した。皮膚刺激性が認められたが、剃毛の有無による影響の差は認められなかった。試験最終日における血液学的検査及び尿分析において毒性所見は認められなかった。ChE 阻害は特に赤血球 ChE に認められた。肉眼的及び病理組織学的影響は認められなかった。(参照 8)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (系統不明、一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、40 及び 400 ppm : 検体摂取量は表 8 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 8 2年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	40 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1	2	20

400 ppm 投与群において、体重増加抑制、赤血球 ChE 活性の阻害が認められ、ChE 活性は試験期間を通じて阻害された。脳 ChE 活性も低下が認められた。

400 ppm 投与群において肝細胞の空胞化が認められた。

下垂体腺腫の発生頻度が 40 ppm 投与群で 46%、400 ppm で 56%であり、対照群の 38%より多かったが、20 ppm 投与群では 21%であり、明確な用量相関性が認められなかった。

本試験では、動物数が少ないために、ホスметトの発がん性について評価することは適切ではないと農薬専門調査会では判断した。

本試験において、400 ppm 投与群において体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は 40 ppm (2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、8)

(2) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌（原体：0、20、40 及び 400 ppm：検体摂取量は表 9 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 9 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	40 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.5	1	10

400 ppm 投与群雄 1 匹が切迫と殺された。

赤血球 ChE 活性は 400 ppm 投与群で試験期間のほとんどの期間で阻害された。脳 ChE 活性は、400 ppm 投与群雄で 58%、雌で 32%阻害された。投与群及び動物数が小さいため試験結果の解釈が困難であった。

本試験における無毒性量は 400 ppm で脳 ChE 活性阻害が認められたので、40 ppm (1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、8)

(3) 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 60～70 匹）を用いた混餌（原体：0、20、40 及び 200 ppm：検体摂取量は表 10 参照）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。

試験群のうち、対照群の雌雄各 20 匹、各投与群の雌雄各 10 匹が 1 年間で中間と殺された。また、追加投与群として雌雄各 20 匹に 1 年間 400 ppm で混餌投与され

た。

表 10 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	40 ppm	200 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	1.8	9.4	23
	雌	1.1	2.1	10.9	27

400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。本試験の投与初期において 40 及び 200 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が散発的に認められたが、生物学的な意義はないと考えられた。

200 ppm 以上投与群雌雄において赤血球及び脳 ChE 阻害が認められた。

また、同群雌雄において、脂肪肝の発生頻度及び重篤度が増加した。

本試験において、200 ppm 投与群雌雄で ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量は 40 ppm（雄：1.8 mg/kg 体重/日、雌：2.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、7）

（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄 60 匹）を用いた摂餌（0、5、25 及び 100 ppm：検体摂取量は表 11 参照）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。中間と殺（12 か月目）及び最終と殺時に各群雌雄各 10 匹について ChE 活性測定及び血液学的検査が実施された。

表 11 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	25 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.75	4	15

100 ppm 投与群において僅かであるが有意な体重増加が認められ、摂餌量は散発的に低下が認められた。雄では動物の取扱い時に痙攣の発現頻度の増加が認められた。

100 ppm 投与群雄の中間と殺時において肝比重量の増加が認められ、最終と殺時には、肝臓で軽度の空胞化の増加が認められた。肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 12 に示されている。

100 ppm 投与群の全動物における肝細胞腺腫の発生率には有意差は認められず JMPR はマウスにおいて発がん性はないと結論づけている。EFSA の専門家は、この軽度なマウス肝腫瘍の増加について、同時期の試験実施施設における発生頻度

(雄:25/60 例)を僅かに超えていることから、発がん性分類 R40⁴に分類しなかった。食品安全委員会農薬専門調査会は、EFSA の判断を支持した。

表 12 肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄			
	0	5	25	100
投与量(ppm)	0	5	25	100
検査動物数	60	60	60	60
肝細胞腺腫	13	10	14	27

JMPR は、脳 ChE 活性は、中間と殺時にすべての投与群で 20%以上の阻害が認められ、最終と殺時において、25 及び 100 ppm 投与群の雌で統計学的に有意な阻害が認められたが、25 ppm 投与群では 20%以下の阻害であり、100 ppm 投与群では 22%阻害された。また、脳 ChE 活性阻害は最終と殺時の雄では認められないとしている。

EFSA は、5 及び 25 ppm 投与群の脳 ChE 活性阻害は、用量依存がなく痙攣に関連性はないため毒性所見とはしていない。食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持した。

本試験において、100 ppm 投与群雄で痙攣の発生頻度、肝細胞細胞質空胞化、肝細胞腺腫の増加、雌で脳 ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量は 25 ppm (4 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、7)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラットを用いた混餌投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

F₀ 世代は、一群雌雄各 20 匹を用いて 0 及び 40 ppm (2 mg/kg 体重/日) の用量で混餌投与された。F₁ 世代は一群雌雄各 20 匹を用いて 0、40 及び 80 ppm の用量で混餌投与され F₂ 世代が得られ、出産時及び離乳時に試験された。40 ppm 投与された F₂ 世代を親動物として、一群雌雄各 20 匹を用いて 0、40 及び 80 ppm の用量で混餌投与され F₃ 世代が得られ、肉眼及び組織学的検査が行われた。

試験を通じて、いずれの世代においても奇形は認められなかった。肉眼及び病理組織学的検査において、ホスメット投与群に軽度の肝臓の変性が認められた。これらの変化は軽度であり、軽度の肝細胞の空胞化及びグリコーゲン含量の低下を伴っていた。

本試験におけるデータを総合的に判断し無毒性量は 40 ppm (2 mg/kg 体重/日) 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 2、8)

⁴ R40 : 発がん性作用の証拠が限定的である (Limited evidence of a carcinogenic effect)

(2) 2世代繁殖試験①(ラット)

SDラット(一群雌雄各25匹)を用いた混餌(原体:0、20、80及び300ppm:検体摂取量は表13参照)投与による2世代繁殖試験が実施された。

表13 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			20	80	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	F ₀ 世代	雄	1.3	5.0	19.4
		雌	1.5	6.0	24.4
	F ₁ 世代	雄	1.5	6.3	24.3
		雌	1.5	6.2	26.4

F₀世代では、300ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。F₀及びF₁世代雄において精巣重量の減少、F₁世代雄に脾臓重量の減少及び肝細胞空胞化が認められた。

300ppm投与群のF₀世代雌に脱水症状が認められ、300ppm投与群のF₁世代雌に有色鼻液溢(chromorhinorrhoea)が認められた。

80ppm投与群において、F₀世代の雄で体重増加抑制が認められ、F₀及びF₁雄で赤血球ChE活性阻害が認められた。F₀世代雌で授乳期の体重増加抑制、肝及び副腎比重量の減少が認められた。F₁世代雌で脾臓及び胸腺比重量の減少、F₀及びF₁世代雌で赤血球ChE活性阻害が認められた。20ppm投与群で赤血球ChE活性の阻害が認められたが、活性は対照群の80%以上であった。

80及び300ppm投与群において、交尾率及び受胎率が減少し、300ppm投与群において腹当りの児動物数、低体重児の頻度及び児動物の生存率の低下が認められた。

本試験において、親動物及び繁殖能に対する無毒性量は20ppm(1.3mg/kg体重/日)で、児動物に対する無毒性量は80ppm(5.0mg/kg体重/日)と考えられた。(参照2)

(3) 2世代繁殖試験②(ラット)

ラット(系統・匹数等詳細不明)にホスメットを投与(投与量等詳細不明)し、2世代繁殖試験が実施された。

親動物に体重減少が認められ、赤血球AChE活性は中間用量(~5mg/kg体重/日)投与群で37~48%、高用量(~25mg/kg体重/日)投与群では74~85%の抑制が認められた。

中用量及び高用量(~5及び~25mg/kg体重/日)投与群において親動物の交配、妊娠指数、出産母動物数などの繁殖能に影響が認められた。

児動物では高用量(~25mg/kg体重/日)投与群で平均生存胎児数の減少、腹当

りの児動物重量、2世代の児動物生存率の減少などが認められた。

親動物及び繁殖能に対する無毒性量は1 mg/kg 体重/日、児動物に対する無毒性量は4.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

(4) 1世代繁殖試験(ウサギ)

ウサギ(系統不明、一群雄:10~12匹、一群雌:10~13匹)の交配の3週間前から妊娠18日目までホスメットを混餌(0、10、30及び60 mg/kg 体重/日)又は経皮(0、10、30及び60 mg/kg 体重/日)投与し、1世代繁殖毒性試験が実施された。

ホスメット投与による死亡率の増加は認められず、混餌及び経皮群の60 mg/kg 体重/日投与群で僅かな成長の減少が認められた。親動物の肉眼又は顕微鏡による組織の観察においてホスメットの影響は認められなかった。本試験においては、60 mg/kg 体重/日投与においても繁殖能への影響及び催奇形性は認められなかった。

(参照 8)

(5) 発生毒性試験(ラット) ①

Wistar ラット(一群9~13匹)の妊娠9日若しくは13日にホスメットを30 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与又は0.06若しくは1.5 mg/kg 体重/日の用量を隔日に妊娠期間を通じて経口投与し、発生毒性試験が実施された(精子発見日=妊娠1日)。

妊娠9日に投与された群では着床後胚死亡率、小下顎症、四肢の浮腫及び脱臼等の奇形の増加が認められたが統計的に有意ではなかった。妊娠13日に投与された群においては胚死亡率に影響はなかったが、55例の総検査胎児のうち33例に水頭が認められた。

1.5 mg/kg 体重の用量で隔日投与された群では、生存胎児数の減少、水頭及び皮下出血が認められた。胎児毒性は用量依存的に出現し、最低用量の0.06 mg/kg 体重では毒性所見は認められなかった。

本試験は、豪州のみで評価されており、豪州における催奇形性の判断及びADIの設定根拠には用いられなかった。(参照 8)

(6) 発生毒性試験(ラット) ②

SD ラット(1群雌17~47匹)の妊娠6~15日に混餌(混餌量不明、原体平均検体摂取量:0、10、22、27及び29 mg/kg 体重/日)又は強制経口(5、10、20、25及び30 mg/kg 体重/日、対照群なし)投与による発生毒性試験が実施された(精子発見日=妊娠1日)。

混餌投与群においては、22 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制及び摂取量の低下が認められたが、いずれの投与群においても催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。

混餌投与における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 29 mg/kg 体重/日であると考えられた。

強制経口投与群においては、25 及び 30 mg/kg 体重投与群において生存率が低下した。また、25 mg/kg 体重/日投与群で妊娠したラットの比率が有意に減少し、10 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の減少、20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

本試験は適切な対照群が設定されていないので、強制経口投与試験の無毒性量は設定できなかった。(参照 2、8)

(7) 発生毒性試験 (ラット) ③

alp:APfSD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体 : 0、5、10 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーンオイル) 投与による発生毒性試験が実施された。

15 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少、摂餌量低下、身ぶるい (shaking) 及び立毛が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群で統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 15 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 2)

(8) 発生毒性試験 (ラット) ④

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 8~12 日にホスメットを 0 及び 30 mg/kg 体重/日の用量で投与 (投与経路不明) 又は Wistar ラット (匹数不明) の妊娠 1 日~17 日にホスメットを 0、0.06、1.5 及び 30 mg/kg 体重/日の用量で投与し発生毒性試験が実施された。

その結果、いずれの投与群においても毒性所見は認められず、ホスメットに催奇形性は認められなかった。(参照 8)

(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群 5 匹) の妊娠 7~12 日にホスメットを 35 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与し発生毒性試験が実施された。

胎児毒性は認められなかったため、本試験の無毒性量は 35 mg/kg 体重/日と考えられた。しかし、投与期間が短く、器官形成期の一部分だけしか影響が観察されていなかった。(参照 2、8)

(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、2、5 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーンオイル) 投与による発生毒性試験が実施された。

15 mg/kg 体重/日投与群の母動物で僅かな体重増加抑制、不安定(unsteadiness)、身震い、流涎、不整呼吸 (irregular breathing) が認められ、検体投与の影響と考えられた。15 mg/kg 体重/日投与群の胎児数、胎児の成長及び生存率に影響は認められなかった。5 及び 15 mg/kg 体重/日投与群の胎児に軽度の骨格変異が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

(11) 発生毒性試験 (サル)

アカゲザル (一群雌 7 匹) の妊娠 22~32 日に強制経口 (原体 : 2、4 及び 8 mg/kg 体重/日、対照群なし) 投与による発生毒性試験が実施された。

胎児の死亡率に影響が認められたが用量相関性はなく、異常胎児も認められなかった。流産及び胚吸収は 2 mg/kg 体重/日投与群で 2/7 例、4 mg/kg 体重/日投与群で 0/7 例、8 mg/kg 体重投与群で 1/7 例であった。実験施設における無処置のサルの胎児死亡率は 13.2%であった。外部異常は認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児で本試験最高用量の 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、8)

1 3. 遺伝毒性試験

ホスметトの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス細胞を用いた突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験、ヒト線維芽細胞を用いた DNA 修復試験マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。復帰突然変異試験の一部、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及び SCE 試験において代謝活性系非存在下で陽性の結果が得られた。

陽性の結果が得られたのはいずれも *in vitro* の試験であり、ラットを用いた小核試験を含め、*in vivo* の試験ではいずれも陰性であったので、ホスメットに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 2、4、7、8)

表 14 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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、100、1535、1537 株)	0.156～2.5 mg/プレート (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験 [1975、1976年]	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、 TA1538株)	20 µg/プレート以下	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株)	5,000 µg/プレート以下 (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17 <i>rec+</i> 、M45 <i>rec+</i> 株)	20 µg/プレート以下	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr+</i> 、WP2 <i>hcr</i> 株)	20 µg/kg/プレート以下	陰性
	復帰突然変異試験	E. coli (WP2 <i>hcr</i> 株)	約 0.100～5,000 mg/プレ ート	陰性
	突然変異試験	マウス細胞 (BALB/3T3)	0.0005～0.014 mg/mL	陰性
	前進突然変異試験 (TKローカス)	マウスリンパ腫細胞 (L1578Y)	①0.02～0.1 mg/mL(-S9) ②0.004～0.04 mg/mL(+S9)	①陽性 ②陰性
	染色体異常試験	マウスリンパ腫細胞 (L1578Y)	①0.04～0.1 mg/mL (-S9) ②0.008～0.04 mg/mL(+S9)	陰性
	姉妹染色体交換 試験	マウスリンパ腫細胞 (L1578Y)	①0.04～0.1 mg/mL (-S9) ②0.008～0.040 mg/mL(+S9)	陽性
	DNA 修復試験	ヒト線維芽細胞 (包皮)	0.25～1 mg/mL	陰性
	<i>in vivo</i>	UDS 試験	ラット (肝臓) (系統、性別及び匹数不明)	32、50 mg/kg 体重
小核試験		マウス(骨髄細胞) (系統、性別及び匹数不明)	17 mg/kg 体重 (投与回数等詳細不明)	陰性

+/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ホスметットの酵素及び他の生化学的パラメータへの影響

① ホスметットの他剤との併用効果①

ホスメット単独又は他の ChE 阻害作用を持つ殺虫剤（16 種の有機リン剤及び 1 種類のカルバメート系剤）との併用によって相加又は相乗作用の有無を明らかにすることを目的として実施された。

ラット（系統不明、一群雌 5 匹）に LD₅₀ の 1/2 又は 1/4 の用量で投与（投与経路

不明) し、死亡率を測定した。

1/2LD₅₀ 群において、数種類の殺虫剤との併用によりホスメットの相加効果以上の死亡率が認められた。1/4LD₅₀ 投与群では有機リン剤のフェンクロルホスにのみ相乗作用が認められたが、溶媒の影響の可能性が考えられた。(参照 8)

② ホスメットの他剤との併用効果②

ラットの赤血球 ChE 及び脳 ChE はラットにおける血漿 ChE より阻害されやすく、ラットの aliesterase は AChE よりホスメットに対して阻害されやすかった。

有機リン剤(マラチオン、パラチオン、パラチオンメチル、シュラーダン、tributyl phosphorotrithioite、ダイアジノン、EPN、エチオン、デメトン、メビンホス、カルボフェノチオン、ジスルホトン及びアジンホスメチル)及びカーバメート系抗 ChE 剤のカルバリルは雄 SD ラットにおいてホスメットの影響を増強する作用を示さなかった。(参照 2)

③ ホスメットの ChE に対する作用

SD ラット(雌雄、匹数不明)にホスメットを 0、10 及び 100 mg/kg 体重の用量で経口投与し、投与 4 及び 24 時間後における血漿、赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

10 mg/kg 体重投与群においては、血漿及び赤血球 ChE 活性に対してはいずれの測定時間においても、脳 ChE 活性に対しては投与 24 時間後で影響は認められなかった。脳 ChE 活性は投与 4 時間後に雄で 14%、雌で 21%の活性阻害が認められた。

100 mg/kg 体重投与群においては、投与 4 時間後の雌の血漿 ChE を除き相当な阻害が認められた。投与 4 時間後には、赤血球 ChE が最も強く阻害され(約 85%)、脳 ChE が約 65%阻害された。血漿 ChE は雄では約 35%阻害され、雌では影響は認められなかった。投与 24 時間後には、脳 ChE は回復傾向を示し、雄で 34%、雌で 48%阻害された。赤血球 ChE は雄で 40%、雌で 45%阻害された。血漿 ChE は阻害作用が強くなり、雄で 46%、雌で 74%阻害された。(参照 2)

(2) 臨床試験(ヒト)

ボランティア(18~50 歳の健康な男女、ホスメット群:一群男女各 6 名又はプラセボ群:一群男女各 3 名)にホスメットを 1 回、カプセル(男性:1、2 及び 4 mg/kg 体重、女性:2 mg/kg 体重)投与し、無作為二重盲検法によるヒト臨床試験が実施された。臨床試験は事前のインフォームドコンセントが行われ試験施設の倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に則り実施された。

被験薬は朝食後 5 分に、座位で投与され投与後 4 時間は座位が維持された。各ボランティアは投薬後 48 時間までは試験施設にとどまり、96 及び 168 時間後にフォローアップのために試験施設に来所した。

心電図検査、連続心電図検査(投薬の 30 分前から 4 時間後まで)、尿検査、血

液学的検査、臨床化学検査、口腔内温度、有害事象並びに血漿及び赤血球 ChE 活性測定が実施された。試験試料はできるだけ午前中の同一時間に採取した。

有害事象の数が表 15 に示され、ホスメット投与の赤血球 ChE 活性に対する影響が表 16 に示されている。

総体的な変化はプラセボ群とホスメット投与群で同様な結果であった。表 14 に示されたように、ChE 阻害に代表される有害事象はプラセボ群とホスメット投与群で同様であった。

血清 Glu 濃度の用量依存的な減少及び 4 mg/kg 体重投与群の男性の赤血球 ChE 活性の阻害は検体投与の影響と考えられた。2 mg/kg 体重投与群の女性における ChE 活性阻害がホスメットの影響と特定できなかつた。ホスメット投与群男性の Glu 濃度のホスメットの投与前との比較における変化はプラセボ群の値の範囲内であり、男女のすべての値 (4.3~6.0 mmol/L) は正常範囲内であった。

各個体の ChE 阻害の最大値は、検体投与以前のベースライン値と比較して 20% 未満であり、全体的な変化はホスメット投与群とプラセボ群で同様であった。

4 mg/kg 体重 (男性) 及び 2 mg/kg 体重 (女性) 投与群において、一貫性があり、かつ生物学的に意義のある影響は認められなかつたので、NOAEL は本試験の男女の最高投与量である 2 mg/kg 体重と考えられた。(参照 5)

表 15 ホスメットを投与されたボランティアにおける有害事象の集計

投与量 (mg/kg 体重)	0 (プラセボ)		1	2		4
性別	男性	女性	男性	男性	女性	男性
被験者数	10*	3	6	6	6	6
有害事象を示した被験者数 (%)	2(20%)	2(67%)	0(0%)	1(17%)	3(50%)	1(17%)
被験薬投与関連有害事象の数 (%) **	1(10%)	1(33%)	0	1(17%)	0	1(17%)

* : 脱落例の 1 例を含める

** : 被験薬投与に関連する有害事象は、ブラインドの解除前に、その関連性について定義された。

表 16 ホスメット投与の赤血球 ChE 活性に対する影響
(投与前ベースライン値との比較%)

性別	投与後 時間 (hr)	投与量 (mg/kg 体重)				線形傾向
		0 (プラセボ)	1	2	4	
男性	1	4.39	0.37	3.04	-4.44	0.068
	1*	-8.7~+13.2	12.2~+10.4	-2.8~+8.4	-19.3~+21.1	
	2	2.51	3.25	-2.47	4.52	0.77
	4	-0.65	1.53	-1.33	-6.87	0.093
	4*	-13.3~+13.2	-5.6~+7.2	-9.4~+4.7	-14.0~+1.1	
	8	10.5	2.33	-0.67	12.7	0.38
	12	7.57	-4.57	2.24	9.10	0.23
	24	7.50	-4.51	1.14	0.24	0.34
	48	6.47	0.29	1.40	2.69	0.59
	96	-2.93	-6.98	-4.41	-5.50	0.74
	168	1.97	-5.11	5.00	0.44	0.78
	1-168*	-17.3~+35.5	-17.2~+10.4	-14.9~+13.7	-19.4~+27.4	
	女性	1-168*	-12.4~+17.6		-16.2~+26.8	

*: 繰り返し測定した値の範囲を示す。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ホスメット」の食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料には評価に当たって十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識したホスメットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたホスメットの T_{max} は 0.5 時間であり、排泄は速やかで、投与後 24 時間で 70%TAR 以上が尿中に排泄され、吸収率は 84%と考えられた。投与後 120 時間で 0.04%TAR が ¹⁴CO₂ として排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。尿中主要代謝物は [10] が 52~66%TRR、[11] が 8~26%TRR であつた。[11]は雄の方が雌より多く排泄された。ホスメット又は[2]は 1%TRR 以下であつた。

泌乳ヤギにおいては、投与後 24 時間で大部分が尿中に排泄された。最終投与後に投与量の 60%が排泄され、臓器中残留量は 6%TAR 以下であつた。ホスメット及び[2]は乳汁及び食用に供される臓器中には認められず、ホスメットは組織や乳汁中に蓄積しないと考えられた。

産卵期ニワトリにおいては、投与後 24 時間で大部分が排泄物に排泄された。最終投与後に投与量の 89.6%が排泄され、最終投与後の食用に供される組織及び卵中に 0.3%TAR 認められた。

乳牛においては、混餌投与又は噴霧投与された乳汁中のホスメットの残留量は最終投与 36~72 時間後において定量限界以下であつた。

¹⁴C で標識したホスメットの植物体内運命試験の結果、植物体内における主要代謝物は[15]及び [16] であつた。

各種毒性試験結果から、ホスメット投与による影響として、主に体重増加抑制、ChE 活性阻害及び肝臓（肝細胞空胞化等）が認められた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において親動物で体重増加抑制が認められた用量において交尾率及び受胎率の低下が認められた。

マウスを用いた発がん性試験において、最高用量で肝細胞腺腫の増加が認められたが、遺伝毒性試験の結果から、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

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、植物における主要成分は、ホスメット又は代謝物[16]であり、その酸化体[2]は検出されないか、多くの場合 10%TRR 以下であつた。さらに、[16]を含む他の代謝物は水溶性でホスホロジチオエート基を持たず、親化合物より低毒性であると考えられたことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をホスメット（親化合物のみ）とした。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 17 に示されている。

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又は最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重であつたので、これを根拠とし、安全係数 100 で除した 0.01mg/kg 体重/日を 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)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 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 17 各評価機関の評価結果及び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⁾				
			JMPR	EU	豪州	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	急性神経毒性試験	4.5、22.5	(無毒性量等明記されず) 赤血球及び脳 AChE 活性阻害 (70%及び60%以上)	4.5 赤血球 AChE 活性阻害)		4.5 赤血球、脳及び血漿 ChE 阻害及び雌雄の自発運動量の低下	4.5 赤血球及び脳 AChE 活性阻害 (20%以上)
	90 日間亜急性毒性試験①	0、20、100、500 ppm 雌雄 : 0、1、5、25	1 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)				1 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
	亜急性毒性試験					2.0 赤血球及び脳 ChE 活性阻害	
	16 週間亜急性毒性試験②	0、450/6,600、800/1,120 ppm 0、22.5/300、40/56	無毒性量未設定 脳 ChE 活性阻害		無毒性量未設定 脳 ChE 活性阻害		無毒性量未設定
	亜急性神経毒性試験			1.5 赤血球及び脳 AChE 活性阻害		無毒性量未設定 LOAEL : 1.5	
	2 年間慢性毒性試験	0、20、40、400 ppm 0、1、2、20	2 体重増加抑制等		2 体重増加抑制等		2 体重増加抑制等
	2 年間慢性	0、20、40、200、400	雄 : 1.8	1.1		一般毒性 : 1.1 未満	雄 : 1.1

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EU	豪州	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
	毒性/発がん性併合試験	ppm 雄: 0、1.1、1.8、9.4、23 雌: 0、1.1、2.1、10.9、27 ppm	雌: 2.1 雌雄: 肝臓の脂肪変性頻度増加 雌: 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 発がん性は認められない	用量依存性のある赤血球 AChE 活性阻害		LOAEL: 1.1 以下 ChE: 1.1	雌: 1.1 雌雄: 肝臓の脂肪変性増加 雌: 脳 ChE 活性阻害 発がん性は認められない
	3世代繁殖試験	0、40、80 ppm 0、2、(80 ppm 換算値未表示)	2 繁殖能に対する影響は認められない		無毒性量等明記されず		
	2世代繁殖試験①	0、20、80、300 ppm F ₀ 雄: 0、1.3、5.0、19.4 F ₀ 雌: 0、1.5、6.0、24.4 F ₁ 雄: 0、1.5、6.3、24.3 F ₁ 雌: 0、1.5、6.2、26.4	親動物: 1.3 児動物: 5.0 繁殖能: 1.3 雄: 体重増加抑制 雌: 授乳期体重増加抑制、肝及び副腎比重量増加 雌雄: 赤血球 ChE 活性阻害 交尾率、受胎率の低下、腹当りの児動物数、児動物生存率の低下			親動物 LOAEL: 1.5 児動物 1.5 LOAEL: 6.1 親動物: 赤血球 ChE 活性阻害 繁殖能: 腹当りの生存児動物数減少、低体重児、授乳及び生存率低下	親動物 F ₀ 雄: 1.3、F ₀ 雌: 1.5、F ₁ 雄: 1.5、F ₁ 雌: 1.5 児動物 F ₀ 雄: 5.0、F ₀ 雌: 6.0、F ₁ 雄: 6.3、F ₁ 雌: 6.2 繁殖能 F ₀ 雄: 1.3、F ₀ 雌: 1.5、F ₁ 雄: 1.5、F ₁ 雌: 1.5 雄: 体重増加抑制 雌: 授乳期体重増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	EU	豪州	米国	
							抑制、肝及び副腎比 重量増加 雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害 交尾率、受胎率の低 下、腹当りの児動物 数、児動物生存率の 低下
	2 世代繁殖 試験②			親動物：1 児動物：4.2 繁殖能：1 親動物：体重減少、 赤血球 ChE 活性阻 害 児動物：生存胎児数 減少、腹当りの重 量減少、2 世代の児 動物生存率減少 繁殖能：交配、妊娠 指数、出産母動物数 低下			
	発生毒性 試験①	0.06、1.5、30			0.06 生存胎児数の減少、		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	EU	豪州	米国	
					水頭及び皮下出血		
	発生毒性 試験②	①混餌：0、10、22、 27、29 ②強制経口：5、10、 20、25、30	混餌投与： 母動物：10 胎児：29 強制経口：無毒性量 未設定（対照群の未 設定による） 混餌：体重増加抑制、 摂餌量低下		混餌投与： 母動物：10 胎児：29 強制経口：無毒性量 未設定（対照群の未 設定による） 混餌：体重増加抑制、 摂餌量低下		混餌投与： 母動物：10 胎児：29 強制経口：無毒性量 未設定（対照群の未 設定による） 混餌：体重増加抑制、 摂餌量低下
	発生毒性 試験③	0、5、10、15	母動物：5 胎児：15 母動物：体重減少、 摂餌量低下等 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められ なかった			母動物：10 胎児：15 母動物：体重増加抑 制、摂餌量低下等	母動物：5 胎児：15 母動物：体重減少、 摂餌量低下等 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められ なかった
マウス	28日間亜 急性毒性 試験	0、5、15、50、500 ppm JMPR：0、0.75、2.25、 7.5、22.5、75 EFSA：0、1.2、3.8、 12.0、25.7、62.0	7.5 摂餌量低下、体重増 加抑制等				雄：3.8 雌：12.0 赤血球 ChE 阻害、摂 餌量低下、体重増加 抑制等
	2年間慢性	0、5、25、100 ppm	4	4			4

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	EU	豪州	米国	
	毒性/発がん性併合試験	0.75、4、15	雄：痙攣の発生、肝細胞細胞質空胞化、肝細胞腺腫増加 雌：脳 ChE 活性阻害	雄：痙攣 雌：脳 ChE 活性阻害			雄：痙攣の発生、肝細胞細胞質空胞化、 雌：脳 ChE 活性阻害
	発がん性試験	(投与量等詳細不明)				一般毒性：1.0 ChE：1 未満 けいれん発作、脳 ChE 活性阻害 雄：肝細胞腺腫発生率、肝細胞腺腫/肝細胞癌の増加 雌：乳腺腺癌増加	
ウサギ	1 世代繁殖試験	0、10、30、60			60		
	発生毒性試験①	35	35				
	発生毒性試験②	0、2、5、15	母動物：5 胎児：2 母動物：体重増加抑制、流産等 胎児：軽度の骨格変異			母動物：5 胎児：5 母動物：臨床所見、死亡率、体重増加抑制 胎児：骨格変異	母動物：5 胎児：2 母動物：体重増加抑制、流産等 胎児：軽度の骨格変異

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				食品安全委員会 農薬専門調査会
			JMPR	EU	豪州	米国	
							催奇形性は認められない
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、10、75、563 ppm	1.9		1.9		1.9
		0、0.25、1.9、14	赤血球及び脳 ChE 活性阻害		赤血球及び脳 ChE 活性阻害		赤血球及び脳 ChE 活性阻害
	2 年間慢性毒性試験	0、20、40、400 ppm	1		1	一般毒性：10.0 ChE：1.0	1
		0、0.5、1、10	脳 ChE 活性阻害 (20%以上)		脳 ChE 活性阻害	赤血球及び脳内 ChE 活性阻害	脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
ニワトリ	急性遅発性神経毒性試験	600 mg/kg 体重	影響なし				影響なし
	亜急性遅発性神経毒性①	0、100、316、1,000 ppm 0、12.5、39.5、125	(無毒性量等の明記されず)				39.5 軽度歩行障害
	亜急性遅発性神経毒性試験	0、0.02、0.20、2.05	(無毒性量等の明記されず)				200 一過性のコリン作動性の毒性
サル	発生毒性試験	2、4、8	母動物及び胎児：8 催奇形性は認められない		母動物及び胎児：8 催奇形性は認められない		母動物及び胎児：8 催奇形性は認められない
ADI (cRfD)			NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：1.1 UF：100 cRfD：0.011	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EU	豪州	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験	ラット2世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験	イヌ2年間慢性毒性試験

¹⁾: 試験記載なし NOAEL: 無毒性量 LOAEL: 最小毒性量 ADI: 一日摂取許容量 SF: 安全係数 UF: 不確実係数 cRfD: 慢性参照用量

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
[2]	Phosmet oxon	O,O-dimethyl-S-phtalimidomethylphosphorothioate
[3]	PiMOH	N-hydroxymethylphthalimide
[4]	Pi	Phthalimide
[5]	PiMSM	N-methylthiomethylphthalimide
[6]	PiMS(O)M	N-methylsulfinylmethylphthalimide
[7]	PiMS(O ₂)M	N-methylsulfonylmethylphthalimide
[8]	PiMOM	N-methoxymethylphthalimide
[9]	PaMSM	N-methylthiomethylphthalamic acid
[10]	PaAMS (O)M	N-methylsulfinylmethylphthalamic acid
[11]	PaAMS(O ₂)M	N-methylsulfonylmethylphthalamic acid
[12]	PiMSO ₃ H	N-sulfomethylphthalimide
[13]	PaAMSO ₃ H	N-sulfomethylphthalamic acid
[14]	PaAMOH	N-hydroxymethylphthalamic acid
[15]	PaA	Phthalamic acid
[16]	Pa	Phthalic acid
[17]	3-OHPA	3-hydroxyphthalic acid
[18]	4-OHPA	4-hydroxyphthalic acid

<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 (active ingredient)
ChE	コリンエステラーゼ
Glu	グルコース
O/W	オクタノール/水分配係数
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

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
さやえんどう (未成熟子実) 1993年	2	1.12 ^{WP}	3	7	<0.05	<0.05
さやえんどう (未成熟莢) 1993年					0.2~0.51	
さやえんどう (未成熟茎葉) 1993年					2.7~5.7	
さやえんどう (乾燥子実) 1993年	2	1.12 ^{WP}	3	7	<0.05~0.084	0.06~0.28
さやえんどう (乾草) 1993年				10	2.5~13.6	
ばれいしょ (塊茎) 1967年	2	1.12 ^W	6	14	0.042	
ばれいしょ (塊茎) 1993	5	0.56~ 1.56 ^{WP}	1~5	7-85	<0.05	<0.05
ばれいしょ (分析部位等詳 細不明)	3	—	—	7	<0.01	<0.01
	4	—	—	7	<0.01	<0.01
		—	—	14	<0.01	<0.01
	7	—	—	7	<0.05	<0.05
ニンジン (根) 1979年	1	1.12	2	42-52	<0.009	
オレンジ (全果実)	10	—	—	28	0.05~0.120	0.002
オレンジ (皮)	10	—	—	28	0.21~0.74	<0.002~<0.01
オレンジ (果肉)	10	—	—	28	<0.002~<0.01	<0.002
オレンジ (全果実) 1991年	1	0.5 ^{WP}	6	7	0.07~0.32	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
オレンジ (皮) 1991年	1	0.5 ^{WP}	6	7	0.27~1.0	
オレンジ (果肉) 1991年	1	0.5 ^{WP}	6	7	<0.05	
オレンジ (果肉) 1991年	6	—	5	14、21	<0.05	
りんご (全果実) 1965年	3	4.48	3	7	4.2	
				14	2.7	
				21	2.6	
			1	7	3.38	
				14	2.18	
				21	1.03	
			3	7	1.8	
				14	1.3	
				21	<0.4	
りんご (全果実) 1965年	1	1.96 ^{WP}	2	8	1.2~1.8	
				15	0.9~1.4	
				23	1.06~1.08	
りんご (全果実) 1965年	1	1.7 ^{WP}	9	7	2.65~3.7	
				14	0.46~0.66	
				21	0.74~0.78	
りんご (全果実) 1965年	1	3.8 ^{WP}	1	7	6.3~7.3	
				14	3.2~4.5	
				21	2.9~3.2	
りんご (全果実) 1965年	2	4.2 ^{WP}	6	7	2.4~2.8	
				14	1.4~1.6	
				21	0.9~1.1	
				28	0.51~0.75	
			6	7	4.1~4.3	
				14	2.6~3.3	
				21	2.1~2.1	
			6	28	1.0~1.3	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
りんご (全果実) 1965年	3	2.2 ^{WP}	6	8	3.4	/
				15	2.8	
				22	1.3	
			8	7	0.69	
				14	0.68	
				21	0.32	
			9	7	1.4	
				14	0.38	
21	0.26					
りんご (全果実) 1965年	1	2.35 ^{WP}	1	7	1.4	/
				14	1.3	
				21	0.87	
りんご (全果実) 1970年	2	—	1	7	0.7~1.3	<0.01~0.06
				14	0.34~0.95	/
				21	0.13~0.65	
			1	7	1.7~2.3	
				14	0.6~2.0	/
				21	0.24~0.59	
りんご (全果実) 1974年	1	—	1	6	1.1~2.1	
				13	0.8~1.5	
				20	0.4~0.7	
りんご (全果実) 1977年	1	1.13 ^{WP}	6	8	0.74	/
				15	0.52	
				22	0.65	
				29	0.52	
りんご (全果実) 1977年	1	1.5 ^{WP}	7	7	1.4	/
				14	1.0	
				21	0.58	
				28	0.47	
りんご (全果実) 1977年	1	1.13 ^{WP}	6	7	1.7	/
				14	0.83	
				21	0.70	
				28	0.68	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
りんご (全果実) 1990年	2	4.48 ^{WP}	9	7	3.3	<0.05
				7	12.9	
りんご (詳細不明)	10	—	—	28	0.01~0.10	<0.002~<0.01
西洋なし (全果実) 1965年	1	3.36 ^{WP}	3	7	0.65	
				14	0.26	
				28	0.1	
西洋なし (全果実) 1965年	1	2.24 ^{WP}	2	7	0.85	
				14	0.70	
				21	0.52	
	1		1	7	1.73	
				13	0.83	
				20	0.56	
西洋なし (全果実) 1965、1967年	3	5.6 ^{WP}	1-2	8	1.61、1.64、1.77	
				15	0.95、1.29、2.40	
				22	0.63、0.78、0.99	
		6.7	3	7	3.84、4.50	
				14	3.51、3.04	
				21	2.22、2.46	
				6.7~9.0 ^{WP}	3	
西洋なし (全果実) 1970年	2	1.12 ^{WP}	(回数 不明)	36	0.22	0.03
				36	0.25	0.04
西洋なし (全果実) 1973年	1	6.3 ^{WP}	3	7	1.3	
				14	0.45	
西洋なし (全果実) (実施年不明)	1	1.7 ^{WP}	3-4	7	1.05	
				12	0.40	
				21	0.85	
西洋なし (全果実) (実施年不明)	2	4.5 又は 9.0 ^{WP}	2	7	1.19	
				14	0.84	
				21	0.71	
			3	7	1.19	
				14	1.02	
				21	0.60	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
アプリコット (全果実) 1967年	2	4.2 ^{WP}	1	14	2.8	0.018
				14	1.2	0.01
			1	21	1.6	0.06
				28	0.09	
アプリコット (果実) 1981年	1	4.2 ^{WP}	1	21	0.28	
				28		
ネクタリン (全果実) 1965年	1	2.24 ^{WP}	1	16	0.45	
				25	<0.4	
ネクタリン (全果実) 1967年	1	4.2 ^{WP}	1	14	0.55	
				21	0.05	
もも (全果実) 1963年	1	5.6 ^{WP}	1	5-10	5.2	
もも (全果実) 1965年	1	1.68 ^{WP}	9	7	3.3、3.7	
				14	2.1、2.9	
もも (全果実) 1965年	1	1.12 ^{WP}	8	7	0.87	
				14	0.28	
				21	<0.1	
もも (全果実) 1965年	1	2.24 ^{WP}	1	1	10	
				7	3.4	
				14	1.5	
				21	1.7	
もも (全果実) 1965年	1	2.8 ^{WP}	4	7	11、11	
				14	3.1、6.8	
				21	1.9、2.3	
				28	1.7、2.1	
もも (全果実) 1965年	5	2.24 ^{WP}	1	7	2.0、2.8	
				14	1.2、1.6	
				21	0.51、0.81	
			5	7	0.96、1.2	
				14	0.59、0.87	
				21	0.43	
			1	7	4.7、10	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
			1	14	3.0、6.4	
				9	1.8	
				16	1.2	
				25	0.77	
			3	9	1.1、1.9	
				15	0.68、0.78	
				23	0.44、0.49	
もも (全果実) 1966年	1	1.12 ^{WP}	8	7	1.9	0.14
				14	0.93	0.06
もも (全果実) 1990年	1	3.36 ^{WP}	10	14	13	0.08
もも (全果実) (実施年不明)	1	2.93 ^{WP}	4	7	11.2、11.0	
				14	6.79、3.07	
				21	2.34、1.93	
				28	1.74、2.10	
プラム (全果実) 1965年	1	2.24 ^{WP}	1	7	2.70	
				9	0.48	
				14	0.73	
				16	0.28	
				21	0.49	
				25	<0.2	
プルーン (乾燥プラム) 1965年	1	2.8 ^{WP}	3	8	2.2	
				14	2	
				21	1.1	
プラム (全果実) 1967年	2	4.2 ^{WP}	1	27-28	<0.1~0.12	<0.10
1			38	0.07~0.45	<0.10	
プルーン (乾燥プラム) 1967年			1	52	<0.1	
プラム (全果実) 1974年	1	3.5 ^{WP}	1	35	0.09	
				65	<0.05~0.06	
プラム (全果実) 1991年	8	1.4 ^{WP}	1	7	0.55	<0.05
				10	0.28	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					ホスメット	ホスメット オキソン	
プラム (種子を除いた 果実) 1993年	1	3.4 ^{WP}	5	7	0.41	<0.05	
プルーン (種子を除いた 果実) 1993年	1	3.4 ^{WP}	5	7	1.8、2.3、 1.8	<0.05	
プルーン (種子を除いた 果実) 1993年	1	4x3.4 ^{WP} + 1x6.8 ^{WP}	5	7	2.6、2.6	<0.05	
プラム (全果実) (実施年不明)	1	1.7 ^{WP}	4	7	1.10		
				14	0.67		
チェリー (果実) 1968~1969年	3	1.05~ 1.40 ^{WP}	4	7	4.50		
				14	1.32		
				21	0.85		
				14	0.04		
	3	1.9 ^{WP}	5	7	5.12	0.05	
				14	4.82	0.08	
				21	1.00		
				14	0.017		
			4	10	2.93		
				14	2.15		
				18	2.07	0.07	
				21	1.03	0.06	
30	0.17	0.09					
ブルーベリー 1980年	1	1 ^{WP}	2	14	0.23~0.35		
	1	1 ^{WP}	2	14	0.26~0.28		
	1	1 ^{WP}	2	13	0.45~133		
ブルーベリー (未洗浄果実) 1981年	1	1.12 ^{WP}	2	3	0.46		
ブルーベリー (洗浄/缶詰果実) 1981年					0.12		
ブルーベリー (未洗浄果実)	2	1.12 ^{WP}	5	4	0.90	0.03	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					ホスメット	ホスメット オキソン	
1981年			5	4	0.32	0.02	
ブルーベリー (洗浄果実) 1981年							
ブルーベリー (未洗浄果実) 1981年							
ブルーベリー (洗浄果実) 1981年		1.12 ^{WP}	5	8	0.23	<0.01	
ブルーベリー (未洗浄果実) 1981年							
ブルーベリー (洗浄果実) 1981年							
ブルーベリー (果実) 1981年	3	1.12 ^{WP}	1	3	3.6	0.06	
				7	0.02		
		1.12 ^{WP}	4	5	47	0.04	0.01
					3	6.35	0.23
		0.56 ^{WP}	2		3	2.18	0.10
					6	0.75	0.041
					10	0.88	0.050
14	0.16				0.012		
21	0.05	0.006					
ブルーベリー (未成熟果実) 1981年	1	1.12 ^{WP}	1	31	0.07	<0.01	
		2.24 ^{WP}			0.10	<0.01	
		4.48 ^{WP}			0.18		
ブルーベリー (果実) 1981年	3	1.12 ^{DA}	2	21	0.037		
		1.12 ^{DA}		24	0.02		
		1.12 ^{DA}		28	0.019		
ブルーベリー (果実) 1981年	2	0.84	2	3	8.28、8.76、6.64		
				5	2.72、2.89、2.73		
				7	4.00、2.69、3.38		
				14	0.55、0.41、0.38		
		0.56	2	3	1.04、1.04、1.04		
				7	0.76、1.04、0.76		
14	0.52、0.66、0.86						
クランベリー (果実) 1981年	1	1.12 ^{WP}	3	6	1.07	0.047	
クランベリー (果実) 1981年	2	1.12 ^{WP}	1	7	2.37	0.07	
				14	0.31		
				7	1.32	0.05	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
				14	0.64	0.06
クランベリー (果実) 1981年	3	1.12 ^{WP}	1	7	0.04	
				14	0.01	
		0.84	2	7	1.27、1.45、1.17	
				14	0.48、0.38、0.48	
		0.56	2	7	1.88、2.35、1.42	
				14	0.21、0.21	
クランベリー (果実) 1981年	1	1.12	2	77	<0.01	
ぶどう (全果実) 1963年	2	0.7、0.7、 0.9 ^{WP}	3	10	1.1、1.4	
				14	0.1、2.5	
				28	0.3、0.8	
		7		3.6、4.2		
		14		4.0、4.2		
		28		2.2		
ぶどう (全果実) 1965年	4	0.7、0.7、0.9 ^{WP}	3	7	2.1	
				15	1.2、1.4	
				21	0.7、0.9	
				28	0.6、0.76	
				42	0.28、0.44	
		1.4、1.4、1.8 ^{WP}		7	3.8、4.1	
				15	3.2、3.3	
				21	1.7、2.1	
				28	1.1、1.9	
		0.7、0.7、 0.84 ^{WP}		42	0.9、1.1	
				7	0.36、0.4	
				14	0.84、0.96	
				21	0.32、0.4	
		0.7、0.7、 0.84 ^{WP}		28	0.16、0.2	
				7	1.36、2.0	
				14	1.3、1.4	
				21	0.96、1.1	
				28	0.4、0.56	
ぶどう (全果実) 1966年	2	0.7、0.7、0.9 ^{WP}	3	10	1.5、1.6	
				14	0.67、0.75	
				21	0.7、0.75	
				35	0.48、0.55	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					ホスメット	ホスメット オキソン	
		1.4、1.4、1.8 WP	3	7	3.9、4.8		
				14	1.4、2.8		
				21	1.6、2.0		
				35	1.4、1.5		
ぶどう (全果実) 1967年	2	1.4、1.4、1.8 WP	3	7	4.4、5.0、6.8		
				14	4.0		
				21	4.0、4.8		
				24	3.3		
				35	1.50		
				42	2.6、3.7		
			2.1、2.1、2.8 WP	3	7	8.5、10	
					14	6.8、9.2	
					21	7.0、7.6	
					28	6.2、6.5	
35					3.8、6.2		
ぶどう (全果実) 1968年	1	1.4 ^{WP}	4	7	7.2		
				14	6.0		
				21	2.9		
ぶどう (全果実) 1969年	3	1.7 ^D	2	7	0.24		
				7	0.61		0.16
		1.7 ^D	1	14	0.2		
				21	0.43		
	1.7 ^D	1	7	0.1~0.17			
			31	0.22			
	1	1.7 ^D	1	7	0.105	0.02	
1	2.24 ^D	1	7	0.017			
ぶどう (全果実) (実施年不明)	1	2.1~2.5	3	7	10.2		
				14	9.20		
				21	7.60		
				28	3.30		
				35	1.50		
				42	3.70		
キウイ (全果実) 1976年	2	1.6~1.7	6	24	5~7		
				35	3~4		
		3.7~3.8	6	24	10~12		
				35	10~18		

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
オリーブ (table用) [全果実(果肉)] 1975年	2	1.5 ^{WP}	1	29	0.02(0.02)	
				29	<0.03	
オリーブ (オイル用) [全果実(果肉)] 1975年	2	1.5 ^{WP}	1	30	0.11(0.16)	
オリーブ (table用) [全果実(果肉)] 1976年	2	1.5 ^{WP}	1	35	0.008(0.012)	
				35	0.24(0.38)	
オリーブ (オイル用) [全果実(果肉)] 1976年	2	1.5 ^{WP}	1	35	0.23(0.45)	
				42	0.07(0.13)	
			1	35	0.29(0.57)	
				42	0.21(0.40)	
オリーブ (オイル用) [全果実(果肉)] 1976年	4	—	1	29	0.09(0.15)	
			1	29	0.16(0.25)	
			1	29	0.25(0.40)	
			1	29	0.12(0.19)	
オリーブ (グリーン) [全果実(果肉)] 1976年	1	—	4	27	<0.02(<0.02)	
綿実 (種子) 1992年	6	0.75~ 2.25 ^{PM, SC}	5	15	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05
クルミ (分析部位不明) 1994年	1	6.72	5	14	<0.05~0.06	<0.05
				27	<0.05	<0.05
飼料用作物						
アルファルファ (新鮮茎葉) 1962~1965年	—	1.12 ^W	—	7	1.50~36.1	
アルファルファ (新鮮茎葉) 1962年	2	1.12 ^{EV}	1	13	0.3	
				14	1.6	
アルファルファ (新鮮茎葉)	7	1.12 ^{EV}	1	14	1.8、2.1	
			1	14	0.76、0.84	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
1963年			1	14	<0.2、0.21	
				21	<0.2、<0.2	
			1	14	<0.2、0.24	
				21	<0.2、<0.2	
			1	14	2.1	
				21	2.43	
			1	14	2.2	
1	15	0.77				
アルファルファ (新鮮茎葉) 1964、1965年	1	1.12 ^{EV}	1	14	0.44、0.84	
				27	<0.4、<0.4	
アルファルファ (新鮮茎葉) 1967年	7	0.56 ^W	1	14	0.12、0.22	
				21	1.2、0.22	
		1.12 ^W	1	14	0.19、0.21	
				21	0.54、0.05	
		1.12 ^W	1	14	0.26	
				21	0.15	
		2.24 ^W	1	14	0.8、0.87	
				21	0.11、0.11	
		1.12 ^W	1	14	1.2	
				21	0.42	
		1.12 ^W	1	14	0.4	
21	<0.01					
1.12 ^W	1	14	3.0、3.5			
		21	0.38、0.50			
アルファルファ (新鮮茎葉) 1968年	1	2.24 ^W	1	14	0.13	0.1
				21	2.6	
				28	1.3	
アルファルファ (Green Frozen) 1967年	1	1.12 ^W	1	14	1.5	
				21	0.24	
アルファルファ (乾燥茎葉) 1962～1963年	—	1.12 ^W	1	7	0.65～13.00	
アルファルファ (乾燥茎葉) 1963年	3	1.12 ^E	1	15	<0.2、0.59	
				33	<0.2、<0.2	
		1.12 ^E	1	15-16	0.6、1.1	
		1.12 ^E	1	17	0.15	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ホスメット	ホスメット オキソン
アルファルファ (乾燥茎葉) 1967年	2	0.56 ^W	1	14	1.5	
		1.12 ^W	1	14	4.5	
アルファルファ (乾燥茎葉) 1967年	1	1.12 ^W	1	14	4.6	
				21	0.25	
アルファルファ (Green hay) 1968年	1	1.12	1	14	2.73	0.03
				21	0.66	0.01
		2.24	1	14	8.77	0.11
				21	2.86	0.04
ルーピン (全草) 1991年	1	0.053 ^{EC}	2	7	0.14	
		0.105 ^{EC}		14	0.07	
		0.053 ^{EC}	2	7	0.50	
		0.105 ^{EC}		14	0.09	
さやえんどう (全草) 1991年	1	0.053 ^{EC}	2	7	1.1、2.0	
				14	3.1	
さやえんどう (子実及び莢) 1991年	1	0.105 ^{EC}	2	7	4.4	
				14	4.1	
		0.053 ^{EC}	2	7	0.22、0.18	
				14	0.10、0.11	
		0.105 ^{EC}	2	7	0.44	
				14	0.27	
アブラナ (全草) 1988年	2	0.053	2	3	0.39	
				7	0.20	
				14	0.14	
				24	0.06	
	0.105	2	2	3	1.1、1.2	
				7	0.38、0.50	
				14	0.14、0.12	
				24	0.07、0.07	

・D：粉剤、DA：不明、E：乳剤、EC：乳剤、EV：不明、PM：不明、SC：フロアブル剤、W：水和剤、WP：水和剤

・－：詳細不明、/：未検出又は未測定

・ホスメットオキシソンの残留値：ホスメット換算値

<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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR①: “Phosmet” , Pesticide residues in food-1994 evaluations Part II Toxicology.nos 883 on INCHEM (1994)
- 3 JMPR②: “Phosmet” , Pesticide residues in food-1997. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.687-735 (1997)
- 4 JMPR③: “Phosmet” , Pesticide residues in food-1998 Report.p.179-180 (1999)
- 5 JMPR ④: “ Phosmet ” , Pestiside residues in food-2003 Toxicological evaluations.p.267-273 (2003)
- 6 JMPR⑤: “Phosmet” , Pestiside residues in food-2003 Report.p.172-173 (2004)
- 7 EU EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Phosmet,EFSA Journal, 9(5):2126(2011) .
- 8 Australia APVMA: JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR PHOSMET (2009)
- 9 US EPA: Phosmet, HED Revised Human Health Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision Document (2000) .
- 10 作物残留試験成績：加国
- 11 食品健康影響評価について（平成 22 年 3 月 1 日付け厚生労働省発食安 0301 第 4 号）
- 12 平成 6 年度 有害物質等残留防止緊急対策事業 抗菌性飼料添加物等の食肉等への残留状況調査：(社) 日本科学飼料協会、1995 年
- 13 飼料中有害物質の牛乳への移行調査報告書：(社) 日本科学飼料協会、2005 年
- 14 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 20 日付け 23 消安第 5200 号）
- 15 EU EFSA : Draft Assesment Report(DAR), Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Spain for the existing active substance PHOSMET, Volume 3, Annex B, B.7, part 1, (2005)