

（案）

## 農薬評価書

# 塩酸ホルメタネート

2009年11月13日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

|                         | 頁  |
|-------------------------|----|
| ○ 審議の経緯                 | 3  |
| ○ 食品安全委員会委員名簿           | 3  |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿  | 3  |
| ○ 要約                    | 5  |
| I. 評価対象農薬の概要            | 6  |
| 1. 用途                   | 6  |
| 2. 有効成分の一般名             | 6  |
| 3. 化学名                  | 6  |
| 4. 分子式                  | 6  |
| 5. 分子量                  | 6  |
| 6. 構造式                  | 6  |
| 7. 開発の経緯                | 6  |
| II. 安全性に係る試験の概要         | 7  |
| 1. 動物体内運命試験             | 7  |
| 2. 植物体内運命試験             | 7  |
| (1) もも                  | 7  |
| (2) レモン                 | 8  |
| (3) オレンジ                | 8  |
| 3. 土壌中運命試験              | 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               | 11 |
| (1) 急性毒性試験              | 11 |
| (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             | 12 |

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

1 **<審議の経緯>**

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2008 年 3 月 25 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価  
について要請（厚生労働省発食安第 0325005 号）、関係書  
類の接受（参照 2~5）  
2008 年 3 月 27 日 第 231 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 6）  
2009 年 3 月 24 日 第 30 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 7）  
2009 年 6 月 12 日 第 52 回農薬専門調査会幹事会（参照 9）  
2009 年 8 月 21 日 第 54 回農薬専門調査会幹事会（参照 10）  
2009 年 10 月 14 日 第 56 回農薬専門調査会幹事会（参照 11）  
2009 年 11 月 13 日 第 57 回農薬専門調査会幹事会（参照 12）

2

3 **<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

4

5 **<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>**

| (2008 年 3 月 31 日まで) |       |      |
|---------------------|-------|------|
| 鈴木勝士（座長）            | 三枝順三  | 布柴達男 |
| 林 真（座長代理）           | 佐々木有  | 根岸友恵 |
| 赤池昭紀                | 代田真理子 | 平塚 明 |
| 石井康雄                | 高木篤也  | 藤本成明 |
| 泉 啓介                | 玉井郁巳  | 細川正清 |
| 上路雅子                | 田村廣人  | 松本清司 |
| 臼井健二                | 津田修治  | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞                | 津田洋幸  | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿                | 出川雅邦  | 山手丈至 |
| 太田敏博                | 長尾哲二  | 與語靖洋 |

大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

中澤憲一  
納屋聖人  
西川秋佳

吉田 緑  
若栗 忍

（2008年4月1日から）

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

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

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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

## 要 約

カーバメート系殺虫/殺ダニ剤である「塩酸ホルメタネート」(CAS No. 23422-53-9)について、米国評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（もも、レモン及びオレンジ）、土壌中運命、水中運命、急性毒性（ラット、マウス、ウサギ及びイヌ）、亜急性毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

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

以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、カーバメート系化合物の毒性発生機序を勘案し、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は、ラットを用いた親動物及び子動物の ~~ChE 活性阻害比較急性神経毒性試験においてベンチマークドーズ法により得られた 0.065 mg/kg 体重の 0.1 mg/kg 体重であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0010.00065 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。~~

# 1. 評価対象農薬の概要

## 1. 用途

殺虫/殺ダニ剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：塩酸ホルメタネート

英名：formetanate hydrochloride（ISO 名）

## 3. 化学名

### IUPAC

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

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

### CAS (No. 23422-53-9)

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

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

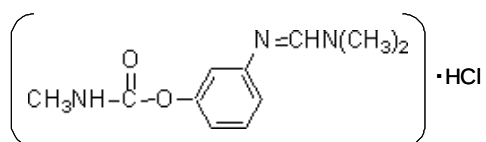
## 4. 分子式

$C_{11}H_{16}ClN_3O_2$

## 5. 分子量

257.8

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

塩酸ホルメタネートは、コリンエステラーゼ（ChE）活性阻害作用を有するカーバメート系殺虫/殺ダニ剤で、害虫及びダニ防除用にかんきつ、りんご等に茎葉処理して使用される。日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

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

各種運命試験[II. 1～4]には、塩酸ホルメタネートのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（ $^{14}\text{C}$ -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 $^{14}\text{C}$ -塩酸ホルメタネート（標識位置不明）を 0.1または10 mg/kg体重で、単回経口投与、静脈内投与または14日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

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

主要代謝物として、0.1 mg/kg体重投与群では、D、H及びIの各抱合体、10 mg/kg体重投与群では、Fの抱合体が認められた。

ラット体内における塩酸ホルメタネートの主要代謝経路は、メチルカルバマート部位の加水分解によるIの生成、Iの脱ジメチルアミノ化によるDの生成、Dの脱ホルミル化によるFの生成及びFのアセチル化によるHの生成、ならびに各段階での抱合化であると考えられた。

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

### 2. 植物体内運命試験

#### （1）もも

$^{14}\text{C}$ -塩酸ホルメタネートをももに 1.28または12.8 kg ai/ha (1.15または11.5 lb ai/A) で散布し、処理日に採取した葉、処理 33 及び 91 日後に採取した果実を用い、0.1%塩酸水溶液を抽出溶媒として、植物体内運命試験が実施された。

1.28 kg ai/ha 処理群では、処理日の葉から 112~187 mg/kg、処理 33 日後の未成熟果実から 0.014~0.026 mg/kg、処理 91 日後の成熟果実から 0.004~0.008 mg/kg の残留放射能が認められた。抽出可能な総残留放射能（TRR）は、葉で 87~92%TRR、果実で 48~77%TRR であった。葉から親化合物が 80.2~85.3%TRR、さらには他の未同定代謝物が認められたが、5.2%TRR を超えるものは認められ

<sup>1</sup> 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）。

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そのうち親化合物のみでありは、葉から 86.4~89.4%TRR (514~1,000 mg/kg)、未成熟果実から 49%TRR (0.115 mg/kg)、成熟果実から 47%TRR (0.052 mg/kg) 認められた。また、未同定代謝物も検出されたがいずれも 7.4%TRR 未満であった。親化合物の他に、ホルムアミジン部位を有する代謝物が認められた。（参照 2）

## （２）レモン

<sup>14</sup>C-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 B<sup>2</sup>、D 及び I が認められた。（参照 2）

## （３）オレンジ

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

主要代謝物として B が 11%TRR 認められ、他に F、D、H 及び B と 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 の生成及び F のアセチル化による H の生成、ならびに各段階での抱合化であると考えられた。（参照 2）

## 3. 土壌中運命試験

### （１）好氣的土壌中運命試験

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

好氣的条件下における推定半減期は 6.4 日であった。インキュベーション終了後に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が総処理放射能 (TAR) の 10.3%、土壌結合性残留放射能が 76.7%TAR 認められた。その大半は親化合物であり、他の分解物は、試験開始 3 日後に B、

<sup>2</sup> 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。

E 及び F が 5.5、3.5 及び 0.7%<sup>14</sup>C-TAR、7 日後に C が 4.0%<sup>14</sup>C-TAR、14 日後に D が 1.0%<sup>14</sup>C-TAR 認められた。（参照 4）

## （2）嫌氣的土壤中運命試験

<sup>14</sup>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 lb ai/A）となるように添加し、21℃、暗所、嫌氣的条件下でインキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的条件下における推定半減期は 5.5 日であった。主要分解物として、試験開始 13 時間後に G が 6.7%<sup>14</sup>C-TAR、7 日後に B 及び C が 12.0 及び 8.8%<sup>14</sup>C-TAR、8 日後に D が 9.8%<sup>14</sup>C-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%<sup>14</sup>C-TAR 認められた。60 日後には親化合物が 2.9%<sup>14</sup>C-TAR、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 2.6%<sup>14</sup>C-TAR、土壌結合性残留放射能が 62.3%<sup>14</sup>C-TAR 認められた。（参照 4）

## （3）土壌表面光分解試験

<sup>14</sup>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/cm<sup>2</sup> 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、またはメチルカルバマート部位の加水分解による C の生成、C の脱ジメチルアミノ化による D の生成等であると考えられた。（参照 4）

## （4）土壌吸脱着試験

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

<sup>14</sup>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 及び 3 時間であった。（参照 4）

##### (2) 水中光分解試験

<sup>14</sup>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、またはメチルカルバマート部位の加水分解による C の生成、C の脱ジメチルアミノ化による D の生成であると考えられた。（参照 4）

#### 5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

#### 6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

#### 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

塩酸ホルメタネート（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 3、4、8）

表 1 急性毒性試験概要

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

### (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または亢進、体温低下、同投与群の雄で及び握力低下、1 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で全血及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験（動物種不明）が実施された。その結果、眼刺激性は認められず、皮膚に対する刺激性が認められた。（参照 3）

別の眼刺激性試験及び皮膚感作性試験（動物種不明）が実施された結果、眼刺激性及び皮膚感作性が認められた。またモルモットに対しては感作性が認められた。上路専門委員（参照 8）

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。（参照 3）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考データ＞

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

~~本試験において、いずれの投与群においても全血 ChE 活性阻害は認められなかった。また、脳 AChE 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出来なかった。全血及び脳 ChE 活性ならびに脳 AChE 活性阻害（阻害率不明）が認められたことから、無毒性量は 1 ppm（0.07 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 3）~~

### (2) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

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

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

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び同投与群の雌で摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.0 mg/kg 体重/日、雌：3.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 3）

### (3) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

## 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

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

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

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で全血 ChE 活性阻害（20%以上）、同投与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ことから、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.37 mg/kg 体重/日、雌：0.37 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

1      **（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）**

2           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）  
3      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。

4           本試験において、250 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制ならびに全血及び脳  
5      ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。ことから、50 ppm 投与群の雄で脳  
6      AChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm（0.45  
7      mg/kg 体重/日）、雌雄ともで 50 ppm（雄：2.3 mg/kg 体重/日、雌：2.9 mg/kg  
8      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）

9  
10     **（３）22 カ月間発がん性試験（マウス）**

11           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）  
12      投与による 22 カ月間発がん性試験が実施された。

13           本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、  
14      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  
15      あると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

16  
17     **1 2. 生殖発生毒性試験**

18     **（１）2 世代繁殖試験（ラット）**

19           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）  
20      投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

21           各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

22           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%  
23      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、  
24      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  
25      た。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 3）

表 2 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 |           | 親：P、児：F <sub>1</sub>                 |                                      | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> |        |
|-----|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------|
|     |           | 雄                                    | 雌                                    | 雄                                  | 雌      |
| 親動物 | 250 ppm   | ・全血 ChE 及び<br>脳 AChE 活性<br>阻害（20%以上） | ・全血 ChE 及び<br>脳 AChE 活性<br>阻害（20%以上） | 毒性所見なし                             | 毒性所見なし |
|     | 50 ppm 以下 | 毒性所見なし                               | 毒性所見なし                               |                                    |        |
| 児動物 | 250 ppm   | 毒性所見なし                               |                                      | ・低体重<br>・生存率低下                     |        |
|     | 50 ppm 以下 |                                      |                                      | 毒性所見なし                             |        |

## （２）発生毒性試験（ラット）

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

本試験において、母動物では、3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児で投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

## （３）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

本試験において、母動物では 15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び運動失調が認められ、胎児で投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

## 1 3. 遺伝毒性試験

塩酸ホルメタネート（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、マウスを用いた小核試験、チャイニーズハムスター由来細胞を用いた前進突然変異試験（HGPRT 試験）、Hela 細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、ほ乳類精原細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 3 に示されているとおり、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験で陽性が認められた。細菌を用いた復帰突然変異試験、HGPRT 試験が陰性であることを考えると、マウスリンフォーマ TK 試験の陽性は、遺伝子突然変異によるものではなく、染色体異常誘発性によ

るものと考えられた。したがって、*in vitro* で認められた染色体異常誘発性が *in vivo* においても発現するか否かが問題となったが、*in vivo* で同じ指標を検討する小核試験および染色体異常試験が非常に高用量まで試験されたにもかかわらず陰性であったことから、塩酸ホルメタネートには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 3 遺伝毒性試験結果概要（原体）

| 試験              |                                | 対象                        | 処理濃度・投与量                                                                                           | 結果 |
|-----------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験                       | 細菌（詳細不明）                  | 最高用量 3,330 $\mu\text{g}/\text{プレート}$<br>(+/-S9)<br>最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$<br>(+/-S9) | 陰性 |
|                 | 染色体異常試験                        | ヒトリリンパ球細胞                 | 60~140 $\mu\text{g}/\text{mL}$                                                                     | 陽性 |
|                 | 遺伝子突然変異試験<br>(マウスリンフォーマ TK 試験) | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y)     | 40~890 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9)<br>20~80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9)                        | 陽性 |
|                 | 前進突然変異試験<br>(HGPRT 試験)         | チャイニーズハムスター<br>由来細胞（詳細不明） | (詳細不明) (+/-S9)                                                                                     | 陰性 |
|                 | UDS 試験                         | Hela 細胞                   | 30~61,440 $\mu\text{g}/\text{mL}$                                                                  | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験                           | マウス（詳細不明）                 | 2.3~9.2 $\text{mg}/\text{kg}$                                                                      | 陰性 |
|                 | 染色体異常試験                        | ほ乳類精原細胞<br>(詳細不明)         | 最高用量 10 $\text{mg}/\text{kg}$                                                                      | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較（ラット）

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

本試験において、児動物の雄では投与 15 分後、雌では 30 分後に最も高い赤

1 血球 AChE 活性阻害が認められ、投与 8~24 時間後に赤血球 AChE 活性の回復  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 に回復が認められた。

7 また、いずれの投与群においても赤血球及び脳 AChE 活性阻害（20%以上）  
8 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  
9 未満であると考えられた。

10 ~~ベンチマークドーズ法（BMDL<sub>10</sub><sup>3</sup>）により本試験の無毒性量を算出したところ、~~  
11 ~~0.065 mg/kg 体重であると考えられた。BMD<sub>10</sub>は、血液や脳に関わらず、~~  
12 ~~統計的有意差のある ChE 活性阻害を見定める検出感度の限界もしくは限界に近~~  
13 ~~いたために、また阻害を起こす用量はバックグラウンド ChE に近いために選ばれ~~  
14 ~~た。（参照 3）~~  
15

---

<sup>3</sup> ~~ChE 活性の 10%阻害を指標（BMD<sub>10</sub>）としたとき、これを 10%増加させる塩酸ホルメタネートの用量の 95%信頼限界下限値。~~

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「塩酸ホルメタネート」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$ で標識した塩酸ホルメタネートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、いずれの投与群においても体内分布濃度は微量で、主要代謝経路はメチルカルバマート部位の加水分解及びジメチルアミノ部位の脱メチル化によるD、F及びHの生成、ならびに各段階での抱合化であると考えられた。排泄は速やかで、投与後24時間には約90%TARが尿中から排泄された。

もも、レモン及びオレンジを用いた植物体内運命試験において、主要成分として親化合物、B等が検出された。

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

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質を塩酸ホルメタネート（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 4 に示されている。

ラットを用いた親動物及び児動物の ~~ChE 活性阻害比較試験において無毒性量が設定できなかったが、ベンチマークドーズ法 (BMDL<sub>10</sub>) により無毒性量を算出したところ、0.065 mg/kg 体重であると考えられ、各試験で得られた無毒性量の最小値となった。~~本剤の特性として、排泄が速やかであり、ChE 活性に与える阻害影響が可逆的で、かつ速やかな回復性が認められることから、単回強制経口投与試験による試験を一日摂取許容量 (ADI) の設定根拠資料とすることができると考えられた。

以上のことから、~~食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、ラットを用いた親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較試験においてベンチマークドーズ法により得られた 0.065 mg/kg 体重であつたことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.00065 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。~~

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及び ChE 活性阻害比較試験、なら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  $0.37 \text{ mg/kg}$  体重/日であった。

以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、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  $0.1 \text{ mg/kg}$  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、 $0.1 \text{ mg/kg}$  体重を安全係数 100 で除した  $0.001 \text{ mg/kg}$  体重/日を ADI とした。

|              |                                              |
|--------------|----------------------------------------------|
| ADI          | <u><math>0.001 \text{ mg/kg}</math> 体重/日</u> |
| （ADI 設定根拠資料） | <u>急性神経毒性試験</u>                              |
| （動物種）        | ラット                                          |
| （投与方法）       | 単回強制経口                                       |
| （無毒性量）       | <u><math>0.1 \text{ mg/kg}</math> 体重/日</u>   |
| （安全係数）       | <u>100</u>                                   |

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

1

表4 各試験における無毒性量の比較

| 動物種 | 試験                           | 投与量<br>(mg/kg 体重/<br>日)                                            | 無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
|-----|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                              |                                                                    | 欧州                                                                                                                                                          | 米国                                                                                                                                               | 食品安全委員会<br>農薬専門調査会                                                                                                                               |
| ラット | 急性神経毒性<br>試験                 | 雌雄：0、0.1、1、<br>10 mg/kg 体重                                         | 雌雄： <u>0.1</u><br><br>雌雄：脳及び全血<br>ChE 活性阻害                                                                                                                  | 雌雄：0.1<br><br>雌雄：脳、全血及び血<br>漿 ChE 活性阻害                                                                                                           | 雌雄：0.1<br><br>雌雄：脳及び全血<br>ChE 活性阻害                                                                                                               |
|     | 90日間<br>亜急性<br>神経毒性試験        | 0、10、50、300<br>ppm<br>雄：0、0.6、3.0、<br>18.4<br>雌：0、0.7、3.5、<br>20.9 | (注：投与量不明)<br>雌雄： <u>3.0</u><br><br>雌雄：体重増加抑制                                                                                                                | 雄：3.0<br>雌：3.5<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                                                                                 | 雄：3.0<br>雌：3.5<br><br>雌雄：体重増加抑制等<br><br>(神経毒性は認めら<br>れない)                                                                                        |
|     | 2年間<br>慢性毒性/発<br>がん性<br>併合試験 | 0、10、50、250<br>ppm<br>雄：0、0.45、2.3、<br>12<br>雌：0、0.58、2.9、<br>15   | (注：投与量不明)<br>雄： <u>2.3</u><br>雌： <u>2.9</u><br><br>雌雄：全血、血漿及<br>び脳 AChE 阻害、体<br>重増加抑制                                                                       | (一般毒性)<br>雄：2.3<br>雌：2.9<br><br>雌雄：体重増加抑制<br><br>(ChE 活性阻害)<br>雌雄：－<br><br>雌雄：脳 ChE 活性阻<br>害 (10%以上)<br><br>(発がん性は認めら<br>れない)                    | 雄：0.45<br>雌：2.9<br><br>雄：脳 ChE 阻害 (20%<br>以上)<br>雌：体重増加抑制、<br><br>(発がん性は認めら<br>れない)                                                              |
|     | 2世代<br>繁殖試験                  | 0、10、50、250<br>ppm<br>親動物及び児動<br>物の雌雄：0、<br>0.9、4.5、22.8           | (注：投与量不明)<br>親動物<br>雌雄： <u>4.5</u><br><br>児動物<br>雌雄： <u>4.5</u><br><br>親動物雌雄：AChE<br>阻害、体重増加抑制<br><br>児動物<br>雌雄：生存率低下、<br>低体重<br><br>(繁殖能に対する影<br>響は認められない) | 親動物<br>雌雄：4.5<br><br>児動物<br>雌雄：4.5<br><br>親動物<br>雌雄：全血 ChE 阻害<br>(20%以上)、体重増<br>加抑制<br><br>児動物<br>雌雄：生存率低下、低<br>体重<br><br>(繁殖能に対する影<br>響は認められない) | 親動物<br>雌雄：4.5<br><br>児動物<br>雌雄：4.5<br><br>親動物<br>雌雄：全血 ChE 阻害<br>(20%以上)、体重増<br>加抑制<br><br>児動物<br>雌雄：生存率低下、低<br>体重<br><br>(繁殖能に対する影<br>響は認められない) |

| 動物種 | 試験                                    | 投与量<br>(mg/kg 体重/<br>日)                                     | 無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                                                                                          |                                                                          |                                                                                |
|-----|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                       |                                                             | 欧州                                                                                                                      | 米国                                                                       | 食品安全委員会<br>農薬専門調査会                                                             |
|     | 発生毒性試験                                | 0、1、3、5                                                     | (注：投与量不明)<br><u>母動物：1</u><br><u>胎児：5</u><br><br><u>母動物：体重増加抑制、摂餌量減少</u><br><u>胎児：毒性所見なし</u><br><br><u>(催奇形性は認められない)</u> | 母動物：1<br>胎児：5<br><br>母動物：体重増加抑制<br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)        | 母動物：1<br>胎児：5<br><br>母動物：体重増加抑制<br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)              |
|     | (その他の試験)<br>親動物及び児動物の ChE<br>活性阻害比較試験 | 0、5 (最大作用時間の確認)<br>0、0.6、1.5、3.0<br>(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)<br><br>親動物及び児動物：赤血球及び脳 AChE 阻害 (20%以上)       | 全動物： <del>0.065</del> (ベンチマークドーズ法により算出)<br><br>親動物及び児動物：赤血球及び脳 AChE 阻害 (20%以上) |
| マウス | 22 カ月間<br>発がん性試験                      | 0、10、50、500 ppm<br>雄：0、1.4、7、70<br>雌：0、1.9、9.3、98           | (注：投与量不明)<br><u>雄：7.0</u><br><u>雌：9.3</u><br><br><u>雌雄：体重増加抑制</u><br><u>雌：低体重</u>                                       | 雄：7<br>雌：9.3<br><br>雌雄：体重増加抑制<br><br>(発がん性は認められない)                       | 雄：7<br>雌：9.3<br><br>雌雄：体重増加抑制<br><br>(発がん性は認められない)                             |
| ウサギ | 発生毒性試験                                | 0、5、15、30                                                   |                                                                                                                         | 母動物：5<br>胎児：30<br><br>母動物：体重増加抑制及び運動失調<br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない) | 母動物：5<br>胎児：30<br><br>母動物：体重増加抑制及び運動失調<br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)       |
| イヌ  | 1 年間<br>慢性毒性試験                        | 0、10、50、250 ppm<br>雄：0、0.37、1.74、8.45<br>雌：0、0.37、1.78、9.20 | (注：投与量不明)<br><u>雌雄：0.4</u><br><br><u>雌雄：血漿及び全血 AChE 阻害</u>                                                              | 雌雄：0.37<br><br>雄：呼吸困難、振戦、嘔吐、血漿 ChE 阻害 (20%以上) 等<br>雌：呼吸困難、振戦、嘔吐          | 雌雄：0.37<br><br>雌雄：呼吸困難、振戦、嘔吐<br>雄：全血 ChE 阻害 (20%以上)                            |

| 動物種 | 試験                | 投与量<br>(mg/kg 体重/<br>日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                              |                                          |                                                          |
|-----|-------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|     |                   |                         | 欧州                                                          | 米国                                       | 食品安全委員会<br>農薬専門調査会                                       |
|     | ADI (cRfD)        |                         | <u>NOAEL : 0.4</u><br><u>UF : 100</u><br><u>ADI : 0.004</u> | NOAEL: 0.065<br>UF: 100<br>cRfD: 0.00065 | <u>NOAEL: 0.1</u><br><u>SF: 100</u><br><u>ADI: 0.001</u> |
|     | ADI (cRfD) 設定根拠資料 |                         | <u>イヌ 1 年間慢性毒<br/>性試験の血漿及び<br/>全血 AChE 阻害</u>               | 親動物及び児動物の<br>ChE 活性阻害比較<br>試験            | <u>急性神経毒性試験</u>                                          |

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

2 ー : 無毒性量は設定できなかった。

3 1) : 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4 2) : 欧州の資料には投与量設定の記載がなかった。

5

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

| 記号 | 略称                   | 化学名                                                |
|----|----------------------|----------------------------------------------------|
| B  | SN 35902             | 3-formaminophenyl methyl-carbamate                 |
| C  | SN 35867             | 3-dimethylaminomethylene-iminophenol hydrochloride |
| D  | SN 35874<br>SN 38075 | 3-hydroxyformanilide                               |
| E  |                      | 3-aminophenyl-carbamate                            |
| F  |                      | 3-aminophenol                                      |
| G  |                      | 3-aminophenyl methylcarbamate                      |
| H  |                      | 3-acetamidophenol                                  |
| I  |                      | 3-dimethylaminomethylene-aminophenol               |

2

1 <別紙 2：検査値等略称>

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

2

＜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
- 2 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 3
- 4 2 US EPA: Formetanete Hydrochloride HED Revised Chemistry Chapter of the RED:
- 5 Summary of Analytical Chemistry and Residue Data (2003)
- 6 3 US EPA: Formetanete Hydrochloride. December 2005 Revision of the Toxicology
- 7 chapter for the Registration Eligibility Document (2005)
- 8 4 US EPA: EFED Science Chapter for the Formetanate Hydrochloride Reregistration
- 9 Eligibility Document
- 10 5 食品健康影響評価について
- 11 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-formetanate-200325.pdf>)
- 12 6 第 231 回食品安全委員会
- 13 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai231/index.html>)
- 14 7 第 30 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 15 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1-dai30/omdex.html>)
- 16 8 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council): 417
- 17 Formetanete Hydrochloride
- 18 9 第 52 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
- 19 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai52/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai52/index.html))
- 20 10 第 54 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
- 21 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai54/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai54/index.html))
- 22 11 第 56 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
- 23 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai56/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai56/index.html))
- 24 12 第 57 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
- 25 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai57/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai57/index.html))
- 26