

農薬評価書

フェンチオン

2010年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	12
(3) ヤギ.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 水稲.....	14
(2) アルファルファ.....	15
(3) グアバ.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壤中運命試験.....	16
(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 嫌氣的湛水土壤中運命試験.....	19
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験(自然水).....	21
(3) 水中光分解試験(緩衝液).....	21
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物等残留試験.....	22
(1) 作物残留試験.....	22
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	23
7. 一般薬理試験.....	23

8. 急性毒性試験	25
(1) 急性毒性試験	25
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	26
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	28
(2) 16週間亜急性毒性試験(ラット)	28
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	29
(4) 12週間亜急性毒性試験(イヌ)〈参考データ〉	29
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	30
(6) 30日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)〈参考データ〉	31
(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)	32
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	32
(4) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	33
(5) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	33
(6) 2年間慢性毒性試験(サル)	33
(7) 2年間発がん性試験(マウス)	34
12. 生殖発生毒性試験	34
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	34
(2) 2世代繁殖試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ラット)①	35
(4) 発生毒性試験(ラット)②	35
(5) 発生毒性試験(ウサギ)①	36
(6) 発生毒性試験(ウサギ)②	37
13. 遺伝毒性試験	37
14. その他の試験	38
(1) ヒトにおける4週間反復投与試験	38
(2) ChE活性測定試験	39
Ⅲ. 食品健康影響評価	40
・別紙1: 代謝物/分解物略称	49
・別紙2: 検査値等略称	50
・別紙3: 作物残留試験成績	51
・参照	55

＜審議の経緯＞

ー清涼飲料水関係ー

1960年	11月	12日	初回農薬登録
2003年	7月	1日	厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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0701015号)
2003年	7月	3日	関係書類の接受(参照1)
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会(要請事項説明)(参照2)
2003年	10月	8日	追加資料受理(参照3) (フェンチオンを含む要請対象93農薬を特定)
2003年	10月	27日	第1回農薬専門調査会(参照4)
2004年	1月	28日	第6回農薬専門調査会(参照5)
2005年	1月	12日	第22回農薬専門調査会(参照6)

ーポジティブリスト制度及び魚介類の残留基準設定関係ー

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照7)
2008年	12月	5日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
2009年	1月	20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0120006号)、関係書類の接受(参照8~17)
2009年	1月	22日	第270回食品安全委員会(要請事項説明)(参照18)
2009年	3月	24日	第31回農薬専門調査会総合評価第一部会(参照19)
2009年	9月	11日	第55回農薬専門調査会幹事会(参照20)
2009年	10月	29日	第307回食品安全委員会(報告)
2009年	10月	29日	より11月27日 国民からの御意見・情報の募集
2010年	3月	16日	第61回農薬専門調査会幹事会(参照21)
2010年	3月	日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年	4月	8日	第327回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*: 2007年2月1日から
 **: 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

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

*: 2009年7月9日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清

上路雅子
 臼井健二
 江馬 眞
 大澤貫寿
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 小林裕子

津田修治
 津田洋幸
 出川雅邦
 長尾哲二
 中澤憲一
 納屋聖人
 成瀬一郎
 布柴達男

松本清司
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 吉田 緑
 若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
 林 真 (座長代理*)
 赤池昭紀
 石井康雄
 泉 啓介
 上路雅子
 臼井健二
 江馬 眞
 大澤貫寿
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 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
 出川雅邦
 長尾哲二
 中澤憲一
 納屋聖人
 成瀬一郎***
 西川秋佳**
 布柴達男
 根岸友恵
 平塚 明

藤本成明
 細川正清
 松本清司
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 吉田 緑
 若栗 忍

*: 2007年4月11日から
 **: 2007年4月25日から
 ***: 2007年6月30日まで
 ****: 2007年7月1日から

(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

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

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

小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***
佐々木有

布柴達男
根岸友恵
根本信雄
平塚 明
藤本成明

* : 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

有機リン系殺虫剤「フェンチオン」(CAS No.55-38-9)について、農薬抄録及び各種資料(JMPR、米国等)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(水稻、アルファルファ及びグアバ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット、マウス及びニワトリ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びニワトリ)、慢性毒性(ラット、イヌ及びサル)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2及び3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。

試験結果から、フェンチオン投与による影響は、主にChE活性阻害であった。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。繁殖試験において、高用量群で受胎率の低下が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では繁殖能に対する影響はみられなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ヒトの4週間反復投与試験における0.07 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数30で除した0.0023 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：フェンチオン

英名：fenthion (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O,O-ジメチル O-4-メチルチオ-m-トリル ホスホロチオアート

英名：O,O-dimethyl O-4-methylthio-m-tolyl phosphorothioate

CAS (No. 55-38-9)

和名：O,O-ジメチル O-[3-メチル-4-(メチルチオ)フェニル]

ホスホロチオアート

英名：O,O-dimethyl O-[3-methyl-4-(methylthio)phenyl]

phosphorothioate

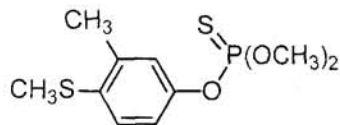
4. 分子式

C₁₀H₁₆O₃PS₂

5. 分子量

278.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェンチオンは、バイエルクロップサイエンス社により開発された、有機リン系殺虫剤である。AChE を失活させることで ACh をシナプスに蓄積させ、神経に異常興奮を起こさせて殺虫作用を現す。

国内では稲、だいち、ばれいしょ等に登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が要請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2008 年)、JMPR 資料 (1995 及び 1997 年)、米国資料 (1998 及び 2001 年) 及び豪州資料 (1962~1997 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 8~17)

各種運命試験[II. 1~4]は、フェンチオンのフェニル基の 1 位の炭素を ¹⁴C で標識したもの (以下「¹⁴C-フェンチオン」という。) 又は ¹³C で標識したもの (以下「¹³C-フェンチオン」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フェンチオンに換算した。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

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に (i) ¹⁴C-フェンチオンを 2 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与、(ii) ¹⁴C-フェンチオンを 10 mg/kg 体重 (以下 [I. (1)] において「低用量」という。) で単回経口投与、(iii) 低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に ¹⁴C-フェンチオンを同用量で単回投与、(iv) ¹⁴C-フェンチオンを 100 mg/kg 体重 (以下 [I. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

各投与群における血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは表 1 に示されている。

低用量単回投与群及び高用量群では、血漿中濃度は投与 20~45 分後に C_{max} に達し、T_{max} に投与量又は雌雄による違いは認められなかった。低用量反復投与群では、正確な T_{max} を求めることはできなかったが、単回投与群に比べて遅かった。

低用量単回投与群及び高用量群において、雌の吸収速度定数に有意差はみられず、10~100 mg/kg 体重の範囲内では、吸収速度は投与量に相関していないことが示唆された。低用量単回投与群の雌及び高用量群の雌における消失速度定数は同様であり、消失速度にも投与量又は雌雄による違いは認められなかった。分布速度定数は、静脈内投与群と低用量単回投与群で同様であったが、高用量群の雌では低用量単回投与群の雌に比べて小さかった。(参照 8)

表1 血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

投与群	2 mg/kg 体重 単回静脈内		10 mg/kg 体重 単回経口		10 mg/kg 体重/日 反復経口		100 mg/kg 体重 単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	0.33	0.33	0.3~0.5	0.5~0.75	2~3	≤3	0.75	0.75
C _{max} (µg/mL)	18.2	20.4	4.2~4.4	2.9	約3	約4~6	23.1	50.1
T _{1/2} (時間)	3.01	3.46	8.66	9.90	—	—	—	11.6
吸収速度定数 (hr ⁻¹)	—	—	4.18	2.73	—	—	—	3.15
消失速度定数 (hr ⁻¹)	0.23	0.20	0.08	0.07	—	—	—	0.06
分布速度定数 (hr ⁻¹)	2.03	1.40	1.81	1.55	—	—	—	0.54

—: 算出されず

b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]において、静脈内及び経口投与群における尿中排泄率にほとんど差が認められないことから、吸収率は100%に近いと推定された。(参照8)

② 分布

投与72時間後の組織中残留放射能濃度は、反復投与群の雌の脂肪(0.12 µg/g)及び卵巣(0.11 µg/g)を除き、いずれも0.1 µg/g未満であった。高用量群の組織中残留放射能濃度は投与量に相関して高い値を示したが、投与量で換算した場合の組織中残留率は低用量群と同等であった。高用量群の組織中では、脂肪における残留値が最も高かった(雄で0.77 µg/g、雌で3.42 µg/g)。(参照8)

③ 代謝

尿及び糞中における主要代謝物は表2に示されている。

尿中で親化合物は検出されなかった。尿中の主要代謝物は、Hの硫酸抱合体、Iの硫酸抱合体及びNであった。その他に高用量群ではK及びLが、静脈内投与群の雌ではIが回収放射能の10%以上検出された。

糞中では回収放射能の10%を超える代謝物は認められず、少量の親化合物と代謝物G、H及びIが検出された。

尿及び糞中の代謝物の分布に雌雄による違いは認められなかった。(参照8)

表2 尿及び糞中における主要代謝物(回収放射能に対する%)

投与群	2 mg/kg 体重 単回静脈内		10 mg/kg 体重 単回経口		10 mg/kg 体重/日 反復経口		100 mg/kg 体重 単回経口		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
尿	G	0.3	3.0	0.6	0.6	1.3	1.4	3.8	3.6
	G 硫酸抱合体	3.7	5.1	5.8	8.0	7.0	8.7	9.0	6.5
	G グルクロン酸抱合体	5.0	1.2	2.7	1.5	1.3	1.2	0.6	0.4
	小計	9.0	9.3	9.3	10.1	9.6	11.3	13.4	10.5
	H	0.3	4.7	0.2	0.2	0.9	1.2	4.1	4.3
	H 硫酸抱合体	16.6	14.5	15.5	12.2	16.3	12.5	13.0	11.3
	H グルクロン酸抱合体	5.3	3.0	2.9	6.0	2.5	6.8	0.5	0.6
	小計	22.2	22.2	18.6	18.4	19.7	20.5	17.6	16.2
	I	0.6	10.9	1.1	1.1	1.5	2.1	7.5	4.0
	I 硫酸抱合体	30.3	20.0	25.9	16.7	23.8	13.2	16.8	7.0
	I グルクロン酸抱合体	4.6	4.9	7.4	11.7	8.2	11.7	0.2	0.2
	小計	35.5	35.8	34.4	29.5	33.5	27.0	24.5	11.2
	K	3.7	4.8	3.4	4.8	1.9	4.0	3.8	13.4
	L	4.7	4.6	3.4	4.9	3.4	5.0	4.1	13.5
	N	11.6	9.3	13.4	14.1	15.3	15.3	17.0	16.5
O	6.0	4.3	7.1	8.0	6.7	8.0	8.8	8.8	
E	1.1	2.3	3.8	4.5	2.3	3.7	2.0	2.1	
糞	フェンチオン	—	—	0.1	0.2	0.1	0.1	1.3	0.8
	G	0.5	0.6	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.4
	H	0.1	0.2	—	0.7	0.4	0.4	0.6	0.6
	I	—	—	0.9	0.4	0.3	0.3	0.6	0.4

—: 検出されず

④ 排泄

投与後72時間で、尿、糞及びカーカス¹から93.5~111%TARが回収された。投与後72時間における尿及び糞中排泄率は表3に示されている。

投与経路及び投与量にかかわらず、主要排泄経路は尿中であつた。糞中排泄量はわずかであり、呼吸中に放射能は排泄されなかった。低用量群では、単回及び反復投与のいずれにおいても排泄は速やかで、回収放射能の90%以上が投与後24時間で尿及び糞中に排泄された。高用量群では、投与後24時間における排泄率は回収放射能の58.6~81.7%であり、排泄速度は低用量群よりやや遅かったが、投与後48時間では95%以上が排泄された。(参照8)

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)。

表3 投与後72時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与群	2 mg/kg 体重 単回静脈内		10 mg/kg 体重 単回経口		10 mg/kg 体重/日 反復経口		100 mg/kg 体重 単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	107	92.3	90.0	90.0	94.7	90.1	87.6	89.3
糞	2.9	2.9	5.0	4.1	3.3	2.5	5.8	5.6

(2) ラット②

Wistar ラット (一群雌雄各 2~6 匹) に (i) ¹⁴C-フェンチオンを 0.125 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与、(ii) ¹⁴C-フェンチオンを 0.3 mg/kg 体重 (以下[1. (2)]において「低用量」という。) で単回経口投与、(iii) 低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に ¹⁴C-フェンチオンを同用量で単回投与、(iv) ¹⁴C-フェンチオンを 1.5 mg/kg 体重 (以下[1. (2)]において「高用量」という。) で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

低用量及び高用量単回経口投与群では、投与 168 時間後の組織及び臓器中残留放射能濃度は検出限界未満であり、いずれの組織及び臓器においてもフェンチオン由来の残留成分は認められなかった。静脈内投与群では投与 168 時間後の肝臓及び肺で 0.1% TAR、反復経口投与群では投与 168 時間後の肺で 0.16% TAR が検出された。(参照 8)

② 代謝

尿中における主要代謝物は表 4 に示されている。いずれの投与群においても、主要代謝物は H 及び I であった。高用量投与群のみから親化合物が検出された。(参照 8)

表4 尿中における主要代謝物 (尿中放射能に対する%)

投与群	0.3 mg/kg 体重 単回経口		0.3 mg/kg 体重/日 反復経口		1.5 mg/kg 体重 単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
フェンチオン	—	—	—	—	0.35	0.55
E	5.1	—	3.6	2.8	4.7	3.0
G	12.4	17.8	10.4	18.2	8.2	7.7
H	28.5	25.6	14.4	22.2	31.2	20.3
I	30.2	22.8	17.8	23.7	27.2	20.5

—: 検出されず

③ 排泄

各投与群における放射能回収率は、経口投与群では投与量及び投与回数

にかかわらず投与後 168 時間で 83~87% TAR、静脈内投与群では投与後 168 時間で 107% TAR であった。投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、投与量の大部分が尿中に排泄され、少量が糞中に排泄された。高用量投与群の糞中排泄量は低用量投与群に比べてやや高かった。呼気中放射能は検出限界未満であった。いずれの投与群においても排泄は速やかで、尿中排泄量の 90% 以上が投与後 24 時間で排泄された。糞中排泄も速やかであり、単回経口投与群では投与後 48 時間で排泄量が平衡に達した。と殺時の組織及びカーカス中の残留放射能は 1% TAR 未満であった。(参照 8)

表5 投与後168時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与群	0.125 mg/kg 体重 単回静脈内		0.3 mg/kg 体重 単回経口		0.3 mg/kg 体重/日 反復経口		1.5 mg/kg 体重 単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	103	104	82.3	83.8	77.1	81.8	78.5	77.0
糞	2.9	2.1	3.3	1.4	2.2	2.5	6.5	10.1
ケージ洗浄液	0.6	0.7	0.4	0.8	0.6	0.9	0.5	0.6

(3) ヤギ

泌乳ヤギ (系統不明、1 頭) に ¹⁴C-フェンチオンを 20 mg/kg 体重で 1 日 1 回、3 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

初回投与から 2 回目の投与の間に、血漿中放射能濃度推移について検討された結果、T_{max} は 3 時間、T_{1/2} は約 2.2 時間であり、半減期以降は緩やかに減衰した。

と殺時(最終投与 3.5 時間後)における臓器及び組織中の放射能濃度は、腎臓で最も高く (24.1 µg/g)、次いで肝臓 (3.3 µg/g) 及び腎周囲脂肪 (2.7 µg/g) で比較的高かったが、臓器及び組織中の放射能残留量は全体で 1% TAR 未満であり、蓄積性は認められなかった。初回投与 24 時間後における乳汁中放射能濃度は 2.9 µg/g であった。

臓器及び組織並びに乳汁中の代謝物は表 6 に示されている。いずれの試料においても親化合物は認められず、主要代謝物は肝臓で H、I、L 及び M、腎臓で H 及び I、筋で H 及び O、脂肪で H、M、B 及び C、乳汁中で H、I 及び O であった。主要代謝反応は、O-脱メチル化、メチルチオ基の酸化、リン酸エステルの加水分解及びオキソンの生成であると考えられた。

と殺時までに 50.6% TAR が体外に排泄され、そのうち尿中排泄量は 44.1% TAR、糞中排泄量は 6.3% TAR、乳汁中排泄量は 0.2% TAR であった。なお、最終投与からと殺までの時間が 3.5 時間と短く、消化管内容物に相

当量の放射能が残存していたものと考えられた。(参照 8)

表 6 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	肝臓	腎臓	円回内筋	脇腹筋	腰部筋肉	脂肪	乳汁
B	0.9	0.5	0.8	—	—	17.9	1.2
C	—	—	—	—	—	11.9	—
G	0.7	—	0.6	—	—	—	0.6
H	23.5	62.2	12.4	24.0	23.5	32.6	21.5
I	10.0	22.9	—	8.0	11.0	9.5	46.7
K	5.9	—	1.6	—	—	—	—
L	14.7	2.5	8.5	6.5	4.0	7.0	4.8
M	10.5	1.2	9.1	6.2	1.8	11.0	2.8
N	5.3	—	11.8	8.4	—	—	0.9
O	8.9	7.5	37.2	29.4	38.6	—	14.0

—: 検出されず

1) 初回投与 24 時間後採取試料

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

砂質シルト質壤土を充填したポットに移植し温室内で栽培した水稲(品種: 日本晴)の乳熟初期から中期(収穫 28 日前)及びその 7 日後(収穫 21 日前)に、¹⁴C-フェンチオンの乳剤希釈液を 1,480 g ai/ha の用量で処理し、移植 149 日後に収穫して、植物体内運命試験が実施された。

水稲の各部位における代謝物分布は表 7 に示されている。いずれの試料においても親化合物は検出されず、主要代謝物は B、H 及び L であった。(参照 8)

表 7 水稲の各部位における代謝物分布

試料	稲わら		もみ殻		玄米	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能 (TRR)	100	45.5	100	38.9	100	6.3
B	38.8	17.6	51.3	20.0	26.4	1.6
C	2.5	1.1	2.0	0.8	—	—
E	9.1	4.2	5.2	2.0	7.0	0.4
F	2.5	1.2	4.0	1.5	2.6	0.2
H	19.9	9.0	8.8	3.4	11.1	0.7
I	7.6	3.4	1.8	0.7	1.6	0.1
L	5.3	2.4	12.6	4.9	31.8	2.0
O	2.0	0.9	4.8	1.9	0.7	0.04
Q	1.2	0.6	2.7	1.1	3.7	0.2
未抽出残留物	7.0	3.2	3.3	1.3	3.6	0.2

—: 検出されず

(2) アルファルファ

アルファルファ(品種: Luna)の播種 41 日後に、¹³C-フェンチオン及び ¹⁴C-フェンチオンの乳剤希釈液を 6 ヲズ ai/エーカー(約 420 g ai/ha)の用量で散布処理し、処理 7 及び 30 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 7 及び 30 日後のアルファルファにおける代謝物分布は表 8 に示されている。親化合物の割合は低く、主要代謝物は B 及び L であった。(参照 8)

表 8 処理 7 及び 30 日後のアルファルファにおける代謝物分布

試料採取日	処理 7 日後		処理 30 日後	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	13	100	6.6
フェンチオン	2.4	0.3	1.0	0.08
B	41.8	5.4	19.7	1.5
C	6.1	0.9	5.9	0.5
E	3.6	0.5	0.7	0.05
G	0.3	0.04	0.5	0.04
H	1.1	0.1	2.2	0.2
I	0.3	0.04	1.4	0.1
L	20.9	2.7	29.9	2.3
M	2.3	0.3	6.1	0.5
O	1.9	0.3	2.2	0.2
Q	9.3	1.2	5.0	0.4
R	4.6	0.6	3.7	0.3
未抽出残留物	3.7	0.5	7.6	0.5

(3) グアバ

グアバの果実生育期に ¹⁴C-フェンチオンの乳剤希釈液を 0.06 又は 0.24% の濃度で、散布液が滴り落ちるまでハンドスプレーを用いて果実に 1 回散布処理し、処理 0、1、3、7、14、21、28 及び 32 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。処理 0 日後試料は、散布液の乾燥後速やかに採取された。

グアバ果実の各部位における代謝物分布は表 9 に示されている。

処理 0 日後において、11.3%TRR が表面洗浄液に存在し、87.9%TRR が洗浄後の果皮で検出され、フェンチオンの果皮への吸収は速やかであった。

果実(果皮及び果肉)における主要成分は、親化合物(最大 60%TRR、処理 0 日後)、代謝物 B(最大 43.9%TRR、処理 4 日後)、H(最大 18.8%TRR、処理 28 日後)及び L(最大 60%TRR、処理 32 日後)であった。果肉では 10%TRR を超える代謝物は認められず、最大値は処理 14 日後に認め

られた L の 8.0%TRR であった。(参照 8)

表 9 グアバ果実の各部位における代謝物分布 (%TRR)

試料 採取日 (処理後日数)	果実			果皮			果肉		
	0	7	32	0	7	32	0	7	32
フェンチオン	60.0	7.0	0.5	58.9	6.5	0.5	<0.1	0.1	<0.1
B	34.9	28.5	8.3	26.2	23.0	5.5	<0.1	3.1	1.1
C	0.3	2.2	1.5	0.3	1.8	1.0	<0.1	0.2	0.2
E	0.2	8.7	6.3	—	6.0	4.6	<0.1	1.7	1.1
G	1.1	1.0	0.6	1.1	0.5	0.3	<0.1	0.5	0.3
H	0.1	13.0	15.7	—	8.5	11.3	<0.1	2.7	1.9
I	0.4	1.3	3.7	0.3	0.8	2.0	<0.1	0.4	0.8
L	1.7	35.1	60.0	1.1	24.4	52.8	<0.1	5.4	5.1
未抽出	0.2	4.3	3.5	—	—	—	0.2	4.3	3.5
合計	98.9	101	100	87.9	71.5	78.0	1.1	18.4	14.0

—: 検出されず

以上より、植物体における主要代謝経路は、メチルチオフェノールの硫黄の酸化によるスルホキシド (B) 及びスルホン (C) への酸化、オキソン体 (D) の酸化によるスルホキシド (E) 及びスルホン (F) への酸化、加水分解によるフェノールスルホキシド (H) の生成とその後の抱合体 (Q) の生成、リン酸エステルの脱メチル化による L の生成又は O の生成であると考えられた。代謝物 F は水稻のみに検出されたが、10%TRR 未満であった。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

湛水した壤質砂土 (オランダ、リンデン) 及びシルト質壤土 (米国カンザス州、スタンレー) に ^{14}C -フェンチオンを 1,500 g ai/ha の濃度で添加し、好氣的条件下、 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所で 66 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

各土壌の各抽出画分における放射能分布は表 10 に、抽出放射能の主要成分は表 11 に示されている。

いずれの土壌においてもフェンチオンは速やかに分解し、好氣的湛水土壤中におけるフェンチオンの推定半減期は、壤質砂土で 8.3 日、シルト質壤土で 7.3 日であった。

分解物の消長は両土壌で類似していた。処理 0~14 日後には主要分解物として B が最大量検出されたが、その後減少した。分解物 B の推定半減期は、壤質砂土で 16 日、シルト質壤土で 12.7 日であった。時間の経過に伴って P が主要分解物となり、培養終了時には H 及び I が主要分解

物となった。好氣的湛水土壤中において、フェンチオンは $^{14}\text{CO}_2$ まで分解された。試験終了時まで継続的に $^{14}\text{CO}_2$ が増加したことから、結合性残留物も無機化により減少すると推定された。

推定分解経路は、①フェンチオンのメチルチオフェノールの硫黄の酸化による B の生成と B の更なる酸化による C の生成、②B の加水分解による H 及び L の生成、③C の加水分解による I 及び M の生成、④H の酸化による I の生成、⑤L 及び C の酸化による O 及び P の生成、⑥ $^{14}\text{CO}_2$ への無機化及び未抽出残留物への取り込みであると考えられた。(参照 8)

表 10 各土壌の各抽出画分における放射能分布 (%TAR)

処理後 日数	壤質砂土					シルト質壤土				
	水相	土壌		揮発性物質		水相	土壌		揮発性物質	
		抽出	未抽出	$^{14}\text{CO}_2$ ¹⁾	その他		抽出	未抽出	$^{14}\text{CO}_2$ ¹⁾	その他
0 日	77.8	20.9	0.4	—	—	81.8	17.0	0.5	—	—
31 日	47.1	12.4	42.2	3.5	0.4	18.3	10.3	70.3	4.9	0.2
66 日	28.5	7.6	55.6	9.8	0.3	6.6	5.3	74.6	11.5	0.4

—: 検出されず、1) 捕集管に捕集された量

表 11 抽出放射能の主要成分 (%TAR)

	壤質砂土						シルト質壤土					
	処理 0 日後		処理 31 日後		処理 66 日後		処理 0 日後		処理 31 日後		処理 66 日後	
	水相	土壌	水相	土壌	水相	土壌	水相	土壌	水相	土壌	水相	土壌
フェンチオン	62.0	6.1	0.5	1.6	—	0.5	70.0	10.1	0.1	0.9	—	0.3
B	11.9	13.8	5.3	2.3	0.6	0.9	7.3	5.3	0.2	0.9	<0.1	0.5
H	0.3	—	7.0	1.3	11.0	2.2	0.4	—	4.2	1.2	0.5	0.6
I	—	—	5.0	1.0	8.6	2.1	—	—	3.0	1.6	2.9	1.9
P	1.1	0.7	19.7	3.6	2.2	0.8	0.4	0.7	5.7	2.7	0.5	0.7
$^{14}\text{CO}_2$ ¹⁾	—	—	5.5	—	12.2	—	—	—	8.2	—	—	15
未同定	2.1	—	8.3	—	2.9	—	4.7	—	3.6	—	—	2.3
未抽出	0.4	—	42.2	—	55.6	—	0.5	—	70.3	—	—	74.6

—: 検出されず、1) 水相、土壌及び捕集管の $^{14}\text{CO}_2$ の合計

(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

シルト質壤土 (採取地不明) に ^{14}C -フェンチオンを 1 又は 10 mg/kg となるように表面処理し、好氣的試料については、好氣的条件下の暗所 (試験温度不明) で最長 120 日間インキュベート、嫌氣的試料については、好氣的条件下 (試験温度不明) で 30 日間インキュベートした後湛水し、上部空間を窒素で置換してさらに 60 日間インキュベートして、好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験が実施された。また、土壌を滅菌した後、非滅菌土壌と同様に処理し、室温の暗所で 30 日間培養して、滅菌条件下における好氣的土壌中運命試験が実施された。

1 mg/kg 処理区の土壌各画分における放射能分布は表 12 に、抽出放射

能の主要成分は表 13 に示されている。

非滅菌土壌では、好氣的条件下でフェンチオンは速やかに分解され、推定半減期は 1 日未満であった。1 mg/kg 処理区では、主要分解物として B、C、H 及び I が処理 1~7 日後に最大量検出され、その後減少した。処理 14 日後以降では分解物 J も検出され、処理 59 日後に最大に達した後減少した。¹⁴CO₂ は処理 3 日後にはその生成が顕著となり、120 日後には回収放射能の 50% に達した。10 mg/kg 処理区では、フェンチオンの分解速度は 1 mg/kg 処理区よりも緩やかであったが、分解物の分布は類似していた。

好氣的土壌における主要分解経路は、①フェンチオンのメチルチオフェノールの硫黄の酸化による B 及び C への酸化、②B の加水分解による H の生成、③C の加水分解及び H の酸化による I の生成、④I のメチル化による J の生成、⑤¹⁴CO₂ への無機化及び未抽出残留物への取り込みであると考えられた。

嫌氣的条件下では、分解物 I の分解及び ¹⁴CO₂ の生成速度は好氣的条件下より緩やかであった。

滅菌土壌では、非滅菌土壌に比べてフェンチオンはより安定であったが、分解は明らかに認められ、推定半減期は 14~21 日であった。主要分解物は B であり、30 日後に回収放射能の 34% に達した。その他には 21 日後以降に H が認められた。未抽出放射能の増加は、非滅菌土壌よりも緩やかであった。(参照 8)

表 12 1 mg/kg 処理区の土壌各画分における放射能分布 (回収放射能に対する%)

画分	処理 0 日後	処理 30 日後	処理 120 日後
有機溶媒可溶画分	98.6	30.6	7.8
水溶性画分	1.2	1.0	0.6
¹⁴ CO ₂	—	27.5	50.1
未抽出残留物	0.2	40.9	41.5

—: 検出されず

表 13 抽出放射能の主要成分 (回収放射能に対する%)

試験条件	好氣的条件							好氣的及び嫌氣的条件		滅菌条件		
	1				10			1		1		
	0	14	30	120	0	14	30	好氣的 30	嫌氣的 60	0	14	30
フェンチオン	95.2	3.0	1.9	0.4	95.6	3.8	1.9	1.9	1.0	93.8	54.7	32.6
B	2.4	3.9	1.9	0.7	2.4	4.5	1.5	1.9	0.7	4.0	30.6	34.4
C	0.4	1.5	1.8	1.2	0.2	0.9	0.4	1.8	0.6	—	—	—
H	—	7.5	2.3	0.4	—	14.8	2.7	2.3	0.5	—	—	9.5
I	—	28.2	14.2	1.1	—	31.1	26.8	14.2	9.6	—	—	—
J	—	3.3	5.4	3.8	—	1.8	3.8	5.4	2.3	—	—	—
¹⁴ CO ₂	—	13.9	27.5	50.1	—	9.9	24.3	27.5	34.5	—	—	—
未抽出残留物	0.2	37.1	40.9	41.5	—	—	—	40.9	43.1	0.3	3.9	8.9

—: 検出されず

(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

湛水したシルト質壤土 (米国カンサス州、スタンレー) に ¹⁴C-フェンチオンを 1,500 g ai/ha の濃度で添加し、嫌氣的条件下、22±2℃ の暗所で 360 日間インキュベートして、嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

試験系の各画分における放射能分布は表 14 に、試験系全体 (気相、水相及び土壌) における抽出放射能の主要成分は表 15 に示されている。試験系全体の半減期は約 4~5 日であった。

嫌氣的湛水土壌において、親化合物は水相から速やかに消失し、処理 60 日後には水相では検出されなかった。親化合物は処理 14 日後の土壌で最大 (59.5% TAR) に達した後、試験終了時には 0.2% TAR まで減少した。水相及び土壌のいずれにおいても、主要分解物は G 及び H であり、処理 30~60 日後で最大に達した後減少した。フェンチオンは嫌氣的湛水土壌において ¹⁴CO₂ 又は ¹⁴CH₄ まで分解された。¹⁴CO₂ 及び ¹⁴CH₄ 以外の揮発性放射能は検出されなかった。試験終了時まで継続的に ¹⁴CO₂ が増加し、未抽出残留物が減少したことから、結合性残留物も無機化により減少すると推定された。

推定分解経路は、①フェンチオンの加水分解による G 及び K の生成、②G 及び K の酸化による H 及び L の生成、③¹⁴CO₂ 又は ¹⁴CH₄ の生成であると考えられた。(参照 8)

表 14 各画分における放射能分布 (%TAR)

画分	処理 0 日後	処理 30 日後	処理 60 日後	処理 120 日後	処理 360 日後
気相		<0.1	0.2	17.1	a
水相	72.7	46.6	62.7	48.7	14.0
土壌	28.3	50.6	33.9	28.5	25.2

a: 揮発性放射能の捕集が定量的にできなかった。

表 15 抽出放射能の主要成分 (%TAR)

	処理 0 日後	処理 30 日後	処理 60 日後	処理 120 日後	処理 360 日後
フェンチオン	92.2	39.0	1.9	0.7	0.2
G	2.9	14.6	35.4	1.2	<0.1
H	0.8	26.1	24.5	0.8	<0.1
K	—	—	—	3.0	—
L	0.1	5.2	1.5	0.4	—
S	—	—	9.7	<0.1	—
¹⁴ CO ₂		<0.1	1.0	51.6	a
¹⁴ CH ₄				3.4	a

—: 検出されず

a: 揮発性放射能の捕集が定量的にできなかった。

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土 (茨城)、シルト質埴土 (宮崎)、埴埴土 (福島) 及びシルト質埴埴土 (茨城)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 22.3~35.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 720~2400 であった。(参照 8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、7 及び 9 のリン酸緩衝液 (滅菌) に ¹⁴C-フェンチオンを 5 mg/L となるように添加し、暗条件下、一定温度 (5、25 及び 40℃) で最長 23 週間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液におけるフェンチオンの加水分解半減期は表 16 に、試験終了時の各緩衝液における抽出放射能の主要成分は表 17 に示されている。

フェンチオンは酸性条件で比較的安定であった。いずれの緩衝液においても、フェンチオンは 5℃ で最も安定であり、試験終了時に 85~90% TAR が残存していた。各緩衝液に共通な主要分解物として、B、D 及び H が検出され、さらに pH 7 及び 9 の緩衝液では分解物 I も認められた。フェンチオンの水中における加水分解は、リン酸エステルの加水分解及び酸化により進行すると推定された。(参照 8)

表 16 各緩衝液におけるフェンチオンの加水分解半減期 (日)

試験溶液	培養条件		
	5℃	25℃	40℃
pH 5	133	69	105
pH 7	8.0	5.9	4.6
pH 9	3.7	2.8	2.4

表 17 試験終了時の各緩衝液における抽出放射能の主要成分 (%TAR)

試験溶液	培養条件 (℃)	経過日数 (週)	フェンチオン	分解物						原点物質	水溶性放射能	
				B	C	D	E	F	H			I
pH 5	5	23	90	6	1	tr	tr	—	—	—	1	1
	25	10	42	11	tr	5	2	—	3	—	6	30
	40	16	4	37	—	tr	—	5	24	—	23	7
pH 7	5	16	85	9	—	3	—	—	1	—	1	1
	25	10	31	4	2	—	—	—	2	—	2	59
	40	16	2	12	tr	15	—	—	2	36	29	3
pH 9	5	23	86	4	—	2	—	1	tr	—	6	0
	25	10	22	4	—	1	—	4	3	—	6	60
	40	16	1	12	6	30	—	—	5	24	20	2

—: 検出されず、tr: 痕跡量

(2) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌した河川水 (茨城、pH 6.98) に ¹⁴C-フェンチオンを 1.75 mg/L となるように添加し、23±2℃ で最長 180 分間キセノン光 (光強度: 720 W/m²、波長範囲: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

フェンチオンは水中で光照射により速やかに分解され、処理 180 分後で 6.8% TAR に減少した。主要分解物は B、G、H 及び T であった。主要分解経路は、B への酸化又は G への加水分解、さらに G の酸化から H を経由して T に至ると推定された。

フェンチオンの滅菌自然水中での光分解による推定半減期は 46.8 分 [東京、4~6 月の太陽光換算で 0.24 日 (約 346 分)] と算出された。(参照 8)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)

滅菌した酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5) に ¹⁴C-フェンチオンを 7 mg/L となるように添加し、23±1℃ で最長 4 時間キセノン光 (光強度: 720 W/m²; 波長範囲: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

フェンチオンは水中で光照射により速やかに分解され、処理 4 時間後で 7.2% TAR に減少した。主要分解物は B、G 及び H であった。フェンチオンの水中における光分解は、リン酸エステルの加水分解と酸化により進行

すると推定された。

フェンチオンの滅菌緩衝液中での光分解による推定半減期は 28.8 分 (東京、4~6月の太陽光換算で 29.6~74.0分) と算出された。(参照 8)

5. 土壌残留試験

鈹質土 (愛知)、火山灰土、沖積土及び桶川土壌 (埼玉)、火山灰土・壤土 (青森)、洪積火山灰土・埴壤土 (神奈川)、洪積土・壤土 (京都)、沖積土・埴壤土 (静岡) 並びに湖沼堆積土・埴土 (愛知) を用いて、フェンチオン、①フェンチオン+B+C 及び②D+E+F を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 8)

表 18 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)		
				フェンチオン	①+②	
容器内試験	畑水分状態	10 mg/kg	鈹質土 ²⁾	約 5	約 9	
			火山灰土 ²⁾	約 2	約 13	
	圃場試験		畑地状態	沖積土 ²⁾	約 18	約 19
				桶川土壌 ²⁾	約 25	約 32
圃場試験	畑地状態	2,500 g ai/ha	火山灰土・壤土	約 4	約 10	
		3,000 g ai/ha	洪積火山灰土・埴壤土	約 2	約 4	
	水田状態	1,200 g ai/ha ^{D)}	洪積土・壤土	—	—	
		1,600 g ai/ha ^{G)}	沖積土・埴壤土	約 1.5	約 1.5	
1,200 g ai/ha ^{MG)}		湖沼堆積土・埴土	約 5	約 6		

1) 容器内試験では原体、圃場試験の畑地状態では 50%乳剤、水田状態では 3%粉剤 (D)、4%粒剤 (G) 及び 3%微粒剤 (MG) を使用。

2) 土性不明。

—: 残留値がすべて定量限界未満のため、算出されず。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

稲、あずき、だいず等を用いて、フェンチオン、酸化代謝物① (フェンチオン+B+C) 及び酸化代謝物② (D+E+F) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

フェンチオンの最大残留値は、散布 30 日後に収穫したあずき (乾燥子実) で認められた 0.002 mg/kg であった。①及び②の最大残留値は、いずれも散布 21 日後に収穫した稲わらで認められ、それぞれ 0.67 及び 0.47 mg/kg であった。可食部における最大残留値は、①では散布 100 日後に収穫したさとうきび (茎) の 0.043 mg/kg、②では散布 14 日後に収穫したあずき (乾燥子実) の 0.02 mg/kg であった。(参照 8)

(2) 魚介類における最大推定残留値

フェンチオンの公共用水域における予測濃度である水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

フェンチオンの水産 PEC は 0.58 µg/L、フェンチオン及び代謝物 B、C、D、E、F を含めた BCF は 165 (試験魚種: ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 0.479 mg/kg であった。(参照 16)

7. 一般薬理試験

フェンチオンのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 8)

表 19 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	マウス	雄 6	0、5、10、20、50、100、200 (腹腔内) ^{a)}	5	10	10 mg/kg 体重以上で認知力、運動性、正常姿勢及び筋緊張抑制、200 mg/kg 体重で全例死亡
	体温	ウサギ	3	0、50、100、150、200 (静脈内) ^{b)}	150	200	200 mg/kg 体重で直腸温上昇
呼吸・循環系	血圧	ウサギ	3-5	0、100、150、200、300 (静脈内) ^{b)}	100	150	150 mg/kg 体重以上投与群で急速に血圧下降し死亡
	呼吸数	ウサギ	5	0、100、150、200、250 (静脈内) ^{b)}	—	100	100 mg/kg 体重で呼吸数増加後に減少、150 mg/kg 体重以上で、呼吸数増加後死亡
	心電図	ウサギ	3-5	0、100、150、200、250 (静脈内) ^{b)}	100	150	150 mg/kg 体重以上で冠動脈不全症状 (ST 下降、T 波平坦化、R 棘下降)、R-R 延長又は短縮、心不全で死亡、
自律神経系	ウサギ	5	0、50、100、150、200 (静脈内) ^{b)}	—	50	50 mg/kg 体重以上で縮瞳	

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
消化器系	腸管運動	ウサギ	3~5	0, 100, 150, 200, 250 (静脈内) ^b	100	150	150 mg/kg 体重以上で腸管の収縮
腎機能	Wistar ラット	雄 6	0, 25, 50, 100, 200, 250 (皮下) ^b	200	250	250 mg/kg 体重で、ナトリウム量減少及びカリウム量増加	
血液系	溶血	ウサギ		1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} , 1×10^{-3} , 1×10^{-2} , 1×10^{-1} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-4} g/mL	-	影響なし
	血液凝固	ウサギ	5	0, 50, 100, 150, 200 (静脈内) ^b	150	200	200 mg/kg 体重で血液凝固時間短縮
ChE 活性	ウサギ	雄 6	0, 50, 100, 150, 200 (静脈内) ^b	-	50	50 mg/kg 体重以上で血漿及び赤血球 ChE 活性阻害、50 mg/kg 体重で24時間後に回復傾向、150 mg/kg 体重以上で死亡例	

注) 溶媒として、a はオリーブオイルを、b はポリエチレングリコール 400 を用いた。
- : 最大無作用量又は最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フェンチオン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。(参照 8)

表 20 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	405	566	活動性低下、流涎、流涙、線維束性収縮、下痢 活動性低下、振戦、流涎、流涙、呼吸数減少
	SD ラット 雌雄各 15 匹	320	509	
	ICR マウス 雌雄各 15 匹	272	273	
経皮	SD ラット 雌雄各 15 匹	2,000	≥2,000	
	ICR マウス 雌雄各 15 匹	約 2,000	約 2,000	
腹腔内	SD ラット 雌雄各 15 匹	479	672	
	ICR マウス 雌雄各 15 匹	215	227	
皮下	SD ラット 雌雄各 15 匹	658	757	
	ICR マウス 雌雄各 15 匹	224	252	
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		振戦、筋攣縮、流涎、呼吸困難、目及び鼻からの分泌物、粗毛 行動抑制、ChE の抑制症状、呼吸抑制
		0.507 ^b	0.454 ^b	
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1.2 ^a	>1.2 ^a	
		約 1.2 ^b	約 0.8 ^b	
		約 0.212 ^c	>0.055、 <0.212 ^c	

a : 1 時間暴露、b : 4 時間暴露、c : 4 時間/日 × 5 回暴露

フェンチオンの代謝物 (B~I) のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 8)

表 21 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
B	経口	125	
	腹腔内		250
C	経口	125	
	腹腔内		250
D	経口	125	
	腹腔内		26
E	経口	50	
	腹腔内		22
F	経口	30	
	腹腔内		9
G	経口		6,500
H	経口		3,500
I	経口		7,000

表 22 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 (雄) / 225 (雌) mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・後肢足伸展低下	・死亡 (4 例) ・体重増加抑制
50 (雄) / 75 (雌) mg/kg 体重/日 以上	・歩行失調、痙攣性歩行、跳躍痙攣、振戦、咀嚼運動、流涙、流涎、下痢、立毛、運動量減少、反応性低下、努力呼吸、筋緊張低下、低体温、不随意性間代性運動、活動性低下、縮瞳、正向反射乱れ、握力低下、接触に対する反応亢進 (20%以上)	・歩行失調、痙攣性歩行、跳躍痙攣、振戦、咀嚼運動、流涙、流涎、下痢、立毛、運動量減少、反応性低下、努力呼吸、筋緊張低下、低体温、不随意性間代性運動、活動性低下、縮瞳、正向反射乱れ、握力低下 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
1 mg/kg 体重/日 以上	1 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット [主群: 雌雄各 12 匹、衛星群 (ChE 活性測定用): 雌雄各 6 匹] を用いた単回経口 [原体: 0、1、50 及び 125 mg/kg 体重 (雄)、0、1、75 及び 225 mg/kg 体重 (雌)] 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に、投与 5.5 時間後における ChE 活性阻害率は表 23 に示されている。

臨床症状観察及び FOB において、50 (雄) / 75 (雌) mg/kg 体重以上投与群の雌雄で急性的なコリン作動性の毒性による作用が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。

ChE 活性測定では、1 mg/kg 体重投与群の雌で脳 ChE 活性阻害率 (9%) に有意差が認められたが、生物学的に意味のある毒性とは考えられなかった。雌では全投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) がみられたため、半対数グラフを用いて無影響量推定値が求められた。ChE 活性阻害率 20%を生物学的に意味のある阻害の指標として用いた場合、無影響量は 0.7 mg/kg であると推定された。

本試験において、50 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1 mg/kg 体重以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は、雄で 1 mg/kg 体重、雌で 1 mg/kg 体重未満 (無影響量推定値: 0.7 mg/kg 体重) であると考えられた。(参照 8)

表 23 投与 5.5 時間後における ChE 活性阻害率 (対照群の値に対する%)

投与群 (mg/kg 体重)	雄			雌		
	1	50	125	1	75	225
血漿 ChE	90	10**	10**	77	5**	4**
赤血球 ChE	92	11**	8**	78*	11**	10**
脳 ChE	96	20**	14**	91**	24**	19**

*: p<0.05, **: p<0.01 (adjusted Welch test)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

LSL 産卵鶏 (一群 13~20 羽) を用いた強制経口 (原体: 0 及び 40 mg/kg 体重) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体投与群では、下痢、痙攣状態、活動性及び運動性低下、横臥位、努力呼吸が観察され、有意な体重減少及び死亡 (20 例中 5 例) が認められた。また、脳 AChE 活性が有意に阻害 (投与 1~2 日後で約 80%) された。しかし、強制運動能試験では、有機リン誘発性遅発性多発神経障害で典型的な歩行異常は認められず、脳、脊髄及び坐骨神経における NTE 活性阻害はみられなかった。病理組織学的検査においても、神経組織に遅発性神経毒性に典型的な形態学的変化はみられなかった。

以上より、検体には遅発性神経毒性誘発性はないものと考えられた。(参照 8)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼に対する刺激性は認められなかったが、皮膚に対して軽微な刺激性が認められた。(参照 8)

DHPW モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(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)

Donryu ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、3、12、50 及び 200 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

200 ppm 投与群の雌雄で、腎臓、脳及び心臓の比重量²増加、さらに雄では精巣比重量、雌では肝比重量の増加が、50 ppm 投与群の雌にも脳比重量増加が認められた。しかし、いずれの臓器にも絶対重量に変化が認められなかったことから、これらは体重増加抑制に伴う変化であると考えられた。

本試験において、12 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄で 3 ppm (雄: 0.228 mg/kg 体重/日、雌: 0.256 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・摂餌量減少 ・体重増加抑制 ・TP 減少、T.Chol 減少 ・耳下腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・摂餌量減少 ・TP 減少、Glu 減少、ALT 増加 ・耳下腺絶対重量増加
50 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・耳下腺比重量増加
12 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 16 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2、3、5、25 及び 100 ppm) 投与による 16 週間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

5 ppm 投与群では、雌において軽度 (約 15%) の血清及び赤血球 ChE 活性阻害が認められたが、雄では影響はみられなかった。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球、顎下腺及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(0.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

表 25 16 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、流涎、流涙 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、流涎、流涙
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球、顎下腺及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球、顎下腺及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
5 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、3、12、50 及び 200 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

200 ppm 投与群の雄で脳、精巣及び耳下腺の比重量増加、雌で脳比重量増加、50 ppm 投与群の雄で脳比重量増加が認められたが、いずれも体重増加抑制に伴う変化であると考えられた。

本試験において、12 ppm 以上投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が、雌で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄で 3 ppm (雄: 0.304 mg/kg 体重/日、雌: 0.553 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・体重増加抑制
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	
12 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 12 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2、5 及び 50 ppm) 投与による 12 週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、50 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm (0.125 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8、9)

(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0、2、25 及び 125 ppm)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

摂餌量について、125 ppm 投与群の雄では、投与期間中の総摂餌量が減少(-4%)し、雌では投与 2 週の摂餌量が減少(-18%)した。しかし、雌の摂餌量は 4 週以降では増加し、総摂餌量も増加(12%)した。体重あたりの摂餌量は、125 ppm 投与群の雌雄ともに投与期間の大部分で増加した。

ChE 活性は、25 ppm 以上投与群で用量相関的に阻害されたが、投与 4 週と 14 週の阻害率は同程度であったことから、累積的な影響はないことが示された。

FOB では、25 ppm 以上投与群でコリン作動性の毒性徴候が用量相関的に認められ、運動能及び移動運動能試験では、125 ppm 投与群でわずかな運動量減少がみられたが、投与 13 週にはいずれの影響にも回復傾向がみられた。

中枢神経系、末梢神経、骨格筋、眼球(視神経を含む)等の組織に投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で、赤血球及び脳 ChE 活性阻害(20%以上)等が認められたので、無毒性量は雌雄で 2 ppm(雄:0.13 mg/kg 体重/日、雌:0.17 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 8)

表 27 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 非協調性及び痙性歩行、跳躍痙攣、立毛、反応性低下、下痢 体重増加抑制 総摂餌量減少 オープンフィールドにおける異常歩行(協調運動障害、強直性歩行)、持続的不随意運動(筋肉の線維束性攣縮)、正向反射の協調性低下 前/後肢握力及び開脚着地幅減少 運動量及び移動運動量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 痙性歩行、跳躍痙攣、振戦 体重増加抑制 摂餌量減少(投与 2 週のみ) オープンフィールドにおける異常歩行(協調運動障害、強直性歩行)、持続的不随意運動(筋肉の線維束性攣縮、振戦) 正向反射の協調性低下、体温低下 前/後肢握力及び開脚着地幅減少 運動量及び移動運動量減少
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> オープンフィールドにおける活動性低下 赤血球及び脳 ChE 活性阻害(20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 オープンフィールドにおける活動性低下 赤血球及び脳 ChE 活性阻害(20%以上)
2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 30日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)

HNL 系ニワトリ(一群雌 8 羽)を用いた混餌(原体:0、10、25、50 及び 100 ppm)投与による 30 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。なお、投与終了後 30 日間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

コリン作動性の中毒症状は、検体投与終了後の観察期間中に全例で回復し、神経毒性障害の症状は認められなかった。血中 ChE 活性阻害は投与終了 1 日後には認められたが、検体投与終了 4 週間後には回復していた。病理組織学的検査では、検体に起因する神経組織の変化は認められなかった。

本試験において、25 ppm 以上投与群で血中 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたので、無毒性量は 10 ppm(1.25 mg/kg 体重/日、計算値³)であると考えられた。遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 8)

表 28 30日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)で認められた毒性所見

投与群	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 死亡(1例) 体重増加抑制 摂餌量減少
50 ppm 以上	・コリン作動性の中毒症状
25 ppm 以上	・血中 ChE 活性阻害(20%以上)
10 ppm	毒性所見なし

1.1 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(ラット) <参考データ>

SD ラット(一群雌雄各 25 匹)を用いた混餌(原体:0、2、3、5、25 及び 100 ppm)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、5 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたので、無毒性量は雌雄で 3 ppm(0.15 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 8)

³ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量(参照 22)。以下同じ。

表 29 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	・摂餌量減少 ・体重増加抑制	・生存期間短縮 ・摂餌量減少 ・体重増加抑制
25 ppm 以上	・生存期間短縮 ・脳及び顎下腺 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳及び顎下腺 ChE 活性阻害 (20%以上)
5 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹、対照群：一群雌雄各 100 匹）を用いた混餌（原体：0、3、15 及び 75 ppm）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄で 3 ppm (雄：0.14 mg/kg 体重/日、雌：0.19 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8、9)

表 30 2年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 ppm	・体重増加抑制 ・死亡率増加（投与終了時）	・死亡率増加（投与終了時）
15 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20 及び 100 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm (雄：0.2 mg/kg 体重/日、雌：0.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8)

表 31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	・着色尿、脱毛、背彎姿勢、軟便、粗毛 ・体重増加抑制 ・角膜変性、角膜血管新生 ・涙鼻管空胞変性 ・胃(筋層又は漿膜)鉍質沈着 ・精巣上体体部空胞変性 ・尾及び足の慢性活動性皮膚炎	・着色尿、脱毛、背彎姿勢、軟便、粗毛 ・体重増加抑制 ・網膜変性、後嚢下白内障、角膜変性、角膜血管新生 ・肉芽腫性肺炎 ・胃(筋層又は漿膜)鉍質沈着 ・尾及び足の慢性活動性皮膚炎
20 ppm 以上	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害(20%以上) ・肉芽腫性肺炎 ・精巣上体頭部空胞変性	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害(20%以上) ・網膜電位図抑制状態、網膜萎縮(両側性) ・涙鼻管空胞変性
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10 及び 50 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、50 ppm 投与群の雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm (雄：0.258 mg/kg 体重/日、雌：0.262 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

(5) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10 及び 30/50/60 ppm）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。最高用量群では、投与 1～64 週までは 30 ppm、65～67 週までは 50 ppm、68～104 週までは 60 ppm の濃度の混合飼料が与えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が、30 ppm 投与群の雌で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 3 ppm (0.09 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

表 32 2年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30/50/60 ppm	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
10 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)	10 ppm 以下
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 2年間慢性毒性試験（サル）

アカゲザル（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.02、0.07

及び 0.2 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄で 0.07 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8、9)

(7) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (投与群: 一群雌雄各 60 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.1、1、5 及び 25 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

25 ppm 投与群の雄で、肝絶対重量の有意な増加 (約 31%) 及び肝比重量の統計学的に有意ではないが約 20%の増加が認められた。同群の最終と殺動物では対照群に比して大きな肝腫瘍を持つ動物が多く、この肝重量増加は肝腫瘍本体の重量が影響している可能性が考えられたが、担腫瘍動物の発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、25 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 及び体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm (雄: 1.95 mg/kg 体重/日、雌: 2.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、9)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

FB30 ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、15 及び 75 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では 75 ppm 投与群の P 雌雄及び F₁ 雄で体重増加抑制が認められ、児動物ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は親動物で 15 ppm (0.75 mg/kg 体重/日、計算値)、児動物で本試験の最高用量 75 ppm (3.75 mg/kg 体重/日、計算値) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 8)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、2、14 及び 100 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

100 ppm 投与群の P 及び F₁ 親動物で、妊娠動物数 (F₁ 世代のみ)、平均着床痕数及び平均同腹児数の低値傾向、F₁ 及び F₂ 児動物では死産児数の増加傾向、総死亡児率及び生後 0~4 日の死亡児数の増加傾向、生後 4 日の生存率及び離乳率の低値傾向が、F₂ 児動物では低体重傾向がみられた。これらの変化には統計学的な有意差は認められなかったが、背景デー

タの範囲から外れていたことから、投与の影響であると考えられた。

本試験において、親動物では 14 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 雌雄で赤血球又は脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められ、児動物では 100 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 児動物で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 2 ppm (0.16 mg/kg 体重/日)、児動物で 14 ppm (1.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、100 ppm 投与群において受胎率低下が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 14 ppm (1.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	100 ppm	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・精巣上体絶対重量増加	・体重増加抑制 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・受胎率低下	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・精巣上体比重量増加	・体重増加抑制 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・受胎率低下
	14 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・精巣上体管上皮空胞化	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・精巣上体管上皮空胞化	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	2 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm	・低体重 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)		・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	
	14 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

FB30 ラット (一群雌 19~20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%クレモフォア水溶液) 投与して、発生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母動物及び胎児に対して検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 10 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 8、9)

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 33 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、1、4.2 及び 18 mg/kg 体重/日、溶媒: 5%エムルフォア水溶液) 投与して、発生

毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

18 mg/kg 体重/日投与群において、母動物あたりの平均吸収胚数のわずかな増加 (1.1) がみられ、統計学的に有意ではなかったが、背景データの範囲 (0.2~1.0) よりわずかに高かった。しかし、吸収胚を持つ母動物の割合及び胚吸収率に差は認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 18 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 8)

表 34 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
18 mg/kg 体重/日	・流涎、流涙、振戦、眼球突出、 自発運動低下 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少	毒性所見なし
4.2 mg/kg 体重/日以上	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	
1 mg/kg 体重/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

チンチラウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~27 日に強制経口 (原体: 0、2、6 及び 18 mg/kg 体重/日、溶媒: 2%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で後期吸収胚数増加、18 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重が認められたため、無毒性量は母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で 6 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 8)

表 35 発生毒性試験 (ウサギ) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
18 mg/kg 体重/日	・腹臥姿勢、呼吸困難、流涎、 下痢、流産、死亡 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・低体重
6 mg/kg 体重/日以上	・後期吸収胚数増加	毒性所見なし
2 mg/kg 体重/日以	毒性所見なし	

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

American Dutch ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、1、2.75 及び 7.5 mg/kg 体重/日、溶媒: 5%エムルフォア水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

7.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、統計学的に有意ではないが、体重増加抑制及び吸収胚数のわずかな増加がみられた。

本試験において、母動物では 2.75 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 7.5 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 8、12、14)

表 36 発生毒性試験 (ウサギ) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
7.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし
2.75 mg/kg 体重/日以上	・軟便 ・脳及び赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上)	
1 mg/kg 体重/日以	毒性所見なし	

1.3. 遺伝毒性試験

フェンチオン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) 又は肺由来細胞 (CHL) を用いた HPRT 座前導突然変異試験及び染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウス又はラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、UDS 試験、小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。細菌を用いた復帰突然変異試験 4 試験のうち 1 試験において、TA1535 株にのみ弱い変異原性が認められたが、他の 3 試験では陰性であった。また、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験の結果は陽性であったが、*in vivo* 試験では陰性であった。その他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果はすべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 8、9)

表 37 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M45, H17 株)	3~300 µg/7 ⁺ 日	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (M45, H17 株)	250~25,000 µg/7 ⁺ 日	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	1,000 µg/7 ⁺ レット (-S9) 0.1~1,000 µg/7 ⁺ レット (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvr)	10~5,000 µg/7 ⁺ レット (+/-S9)	TA1535 のみ+S9で弱陽性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	20~12,500 µg/7 ⁺ レット 750~12,000 µg/7 ⁺ レット	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	8~5,000 µg/7 ⁺ レット (+/-S9)	陰性
	HPRT 座前進突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	12.5~75.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL)	23.5~94.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	25~188 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	5~30 µg/mL	陽性
in vivo	染色体異常試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	0, 43.8, 87.5, 175 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	0, 50, 200 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	0, 20, 40, 80 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回、腹腔内投与)	陰性
	優性致死試験	MRI マウス (一群雄 50~60 匹)	0, 30, 60 mg/kg 体重/日 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) ヒトにおける 4 週間反復投与試験

ヒト (ボランティア、一群男性 4 名) へのカプセル経口 (原体 : 0, 0.02 及び 0.07 mg/kg 体重/日) 投与による 4 週間反復投与試験が実施された。

0.07 mg/kg 体重/日投与群で有意な血漿 ChE 活性阻害が認められたが、赤血球 ChE への影響はみられず、臨床症状も認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。無毒性量は本試験の最高用量 0.07 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8, 9)

(2) ChE 活性測定試験

Fischer ラット (一群雄 10 匹) にフェンチオン (原体 : 0, 1, 5 及び 25 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) を経口、経皮 (6 時間塗布) 及び皮下の 3 経路で単回投与して、ChE 活性測定試験が実施された。

各投与群の ChE 活性阻害率は表 38 に示されている。

経口及び皮下投与では、25 mg/kg 体重投与群において毒性学的に有意な ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は 5 mg/kg 体重であると考えられた。経皮投与では毒性学的に有意な ChE 活性阻害は認められず、無毒性量は本試験の最高用量 25 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 8)

表 38 ChE 活性阻害率 (対照群の値に対する%)

投与経路	投与量 (mg/kg)	赤血球 ChE				脳 ChE
		投与-7 日後	投与 1 日後	投与 4 日後	投与 14 日後	投与 14 日後
経口	1	98	107	101	97	99
	5	97	92*	91*	93*	91*
	25	102	64*	75*	83*	81*
経皮	1	98	100	98	97	99
	5	96	89*	99	98	103
	25	91*	97	82*	91*	90*
皮下	1	97	97	95*	96	100
	5	94*	94	88*	94	99
	25	98	101	68*	75*	75*

* : p<0.05 (ANOVA + Dunnett's test)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェンチオン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したフェンチオンの動物体内運命試験では、ラットに経口投与されたフェンチオンの吸収率は100%に近いと推定された。吸収及び排泄は速やかであり、臓器及び組織中への残留性は認められなかった。尿中の主要代謝物はH及びIとそれらの抱合体並びに脱メチル化代謝物Nであった。主要排泄経路は尿中であった。ヤギにおいても臓器及び組織中への蓄積性は認められず、主要排泄経路は尿中であった。乳汁中排泄量は少なく(0.2% TAR)、乳汁中の主要代謝物はH、I及びOであった。

¹⁴Cで標識したフェンチオンの水稲、アルファルファ及びグアバを用いた植物体内運命試験では、いずれの植物においてもフェンチオンは速やかに代謝され、主要代謝物としてB、H(抱合体Qを含む)及びLが検出された。3種の植物で代謝様式は共通であり、主要代謝経路は、メチルチオフェノールの硫黄の酸化によるスルホキシド(B)及びスルホン(C)への酸化、オキシソニド(D)の酸化によりスルホキシド(E)及びスルホン(F)への酸化、加水分解によるフェノールスルホキシド(H)の生成とその後の抱合体(Q)の生成、リン酸エステルの脱メチル化によるLの生成又はOの生成であると考えられた。代謝物Fは水稲のみに検出された。

フェンチオン、酸化代謝物①(フェンチオン+B+C)及び酸化代謝物②(D+E+F)を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フェンチオンの最大残留値は、散布30日後に収穫したあずき(乾燥子実)の0.002 mg/kgであった。酸化代謝物①及び②の可食部における最大残留値は、①では散布100日後に収穫したさとうきび(茎)の0.043 mg/kg、②では散布14日後に収穫したあずき(乾燥子実)の0.02 mg/kgであった。また、フェンチオン並びに代謝物B、C、D、E及びFを含めた魚介類における最大推定残留値は0.479 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、フェンチオン投与による影響は、主にChE活性阻害であった。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。繁殖試験において、高用量群で受胎率の低下が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では繁殖能に対する影響はみられなかった。

代謝物B、C、D、E及びFは、親化合物より急性経口毒性が強い傾向が認められる。また、代謝物の分析は「①フェンチオン+B+C」と「②D+E+F」が一括して行われることから、食品中の暴露評価対象物質をフェンチオン(親化合物)並びに代謝物B、C、D、E及びFと設定した。

各試験における無毒性量等は表39に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がヒトの4週間

反復投与試験及びサル2年間慢性毒性試験における0.07 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数30[ヒトの試験結果を用いることから種差:1、個体差:10、ヒトのデータが不完全である(例数が少なく、女性のデータが欠如している)ことによる追加係数:3]で除した0.0023 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.0023 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	反復投与試験
(動物種)	ヒト
(期間)	4週間
(投与方法)	経口
(無毒性量)	0.07 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	サル
(期間)	2年間
(投与方法)	経口
(無毒性量)	0.07 mg/kg 体重/日
(安全係数)	30

【国民からの御意見・情報の募集終了後の再検討】

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ヒトの4週間反復投与試験及びサル2年間慢性毒性試験における0.07 mg/kg 体重/日であった。ヒトの試験は投与期間が4週間と短かったが、サルの2年間慢性毒性試験において、ヒトの試験と共通のエンドポイントであるChE活性阻害の程度が、投与期間を通じて一定であったことから、ヒトへの長期投与の影響は担保できると考えられた。よって、ADIの設定にあたっては、サルの2年間慢性毒性試験を参考とし、ヒトの4週間反復投与試験の無毒性量0.07 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数30で除した0.0023 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.0023 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	反復投与試験
(動物種)	ヒト
(期間)	4週間
(投与方法)	経口
(無毒性量)	0.07 mg/kg 体重/日
(安全係数)	30

※ (ADI 設定参考資料) 慢性毒性試験
 (動物種) サル
 (期間) 2年間
 (投与方法) 経口
 (無毒性量) 0.07 mg/kg 体重/日
 ※ ヒトへの長期投与の影響を担保するために、サルの2年間慢性毒性試験を参考とした。

表 39 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	米国 ²⁾	豪州 ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 1, 3, 12, 50, 200 ppm 雄: 0, 0.077, 0.228, 1, 404, 18.9 雌: 0, 0.088, 0.256, 1.14, 467, 20				雄: 0.228 雌: 0.256 雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雄: 0.228 雌: 0.256 雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
	16週間 亜急性 毒性試験	0, 2, 3, 5, 25, 100 ppm 0, 0.1, 0.15, 0.25, 1.25, 5	0.25 ChE 活性阻害		0.15 血清、赤血球、顎 下腺及び脳 ChE 活 性阻害	雌雄: 0.25 雌雄: 赤血球、顎 下腺及び脳 ChE 活 性阻害 (20%以上)	雌雄: 0.25 雌雄: 赤血球、顎 下腺及び脳 ChE 活 性阻害 (20%以上)
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 2, 25, 125 ppm 雄: 0, 0.13, 1.63, 8.5 雌: 0, 0.17, 2.19, 12.6		神経毒性 雄: 0.13 雌: 0.17 体重増加抑制、筋 攣縮等 ChE 活性 雄: 0.13 未満 雌: 0.17 未満 血漿 ChE 活性阻害		雄: 0.13 雌: 0.17 雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等	雄: 0.13 雌: 0.17 雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等
	2年間 慢性毒性 試験	0, 3, 15, 75 ppm 雄: 0, 0.14, 0.72, 3.74 雌: 0, 0.19, 0.93, 4.64	雄: 0.14 雌: 0.19 雌雄: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)			雄: 0.14 雌: 0.19 雌雄: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	雄: 0.14 雌: 0.19 雌雄: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国 ²⁾	豪州 ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0, 5, 20, 100 ppm 雄: 0, 0.2, 0.8, 5.2 雌: 0, 0.3, 1.3, 7.3	— 全投与群で脳 ChE 活性阻害 (10%超) (発がん性は認められない)	雄: 0.2 雌: 0.3 雄: 精巣上体への影響等 雌: 眼への影響等 (発がん性は認められない)	— 全投与群で血漿 ChE 活性阻害 (発がん性は認められない)	雄: 0.2 雌: 0.3 雌雄: 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められない)	雄: 0.2 雌: 0.3 雌雄: 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められない)
	3世代繁殖試験	0, 3, 15, 75 ppm 0, 0.15, 0.75, 3.75 (計算値)	/	/	/	親動物 雌雄: 0.75 児動物: 3.75 親動物 雌雄: 体重増加抑制 児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雌雄: 0.75 児動物: 3.75 親動物 雌雄: 体重増加抑制 児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代繁殖試験	0, 1, 2, 14, 100 ppm 0, 0.08, 0.16, 1.16, 8.3	母体: 0.16 繁殖能: 1.16 母体: 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以	親動物: 0.1 児動物: 0.1 親動物: 精巣上体管上皮空胞化、血漿 ChE 活性阻害等	親動物 雄: 0.16 雌: 0.08 児動物: 1.16 親動物 雄: 精巣上体の変化等	親動物 雌雄: 0.16 児動物: 1.16 繁殖能: 1.16 親動物、児動物: 赤血球又は脳 ChE 活性阻害 (20%以	親動物 雌雄: 0.16 児動物: 1.16 繁殖能: 1.16 親動物、児動物: 赤血球又は脳 ChE 活性阻害 (20%以

44

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国 ²⁾	豪州 ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会
			上) 繁殖能: 受胎率低下等 (受胎率低下等)	児動物: 血漿 ChE 活性阻害 (受胎率低下等)	雌: 血漿 ChE 活性阻害 児動物: 新生児死亡増加、低体重	上) 等 (受胎率低下等)	上) 等 (受胎率低下等)
	発生毒性試験①	0, 1, 3, 10	母動物: 10 胎児: 10 母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	/	/	母動物: 10 胎児: 10 母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物: 10 胎児: 10 母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0, 1, 4.2, 18	母動物: — 胎児: 18 母動物: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%超)、脳 ChE 活性阻害 (10%超) 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物、胎児: 4.2 ChE 活性: — 母動物: 嚔状腫瘍等 胎児: 吸収胎数増加 ChE: 血漿、赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (催奇形性は認められない)	母動物: — 胎児: 4.2 母動物: 赤血球 ChE 活性阻害等 胎児: 吸収胎数増加、骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物: — 胎児: 18 母動物: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物: — 胎児: 18 母動物: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0, 1, 3, 12, 50, 200 ppm 雄: 0, 0.153, 0.304, 1.87, 7.89, 30.1 雌: 0, 0.175, 0.553, 2.16, 8.61, 38.7	/	/	/	雄: 0.304 雌: 0.553 雄: 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 雌: 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雄: 0.304 雌: 0.553 雄: 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 雌: 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)

45

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国 ²⁾	豪州 ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会
	2年間 発がん性 試験	0, 0.1, 1, 5, 25 ppm	1.95	血漿 ChE 雌雄: 0.03 赤血球 ChE 雄: 1.95 雌: 2.25	0.03	雄: 1.95 雌: 2.25	雄: 1.95 雌: 2.25
		雄: 0, 0.03, 0.4, 1.95, 9.42 雌: 0, 0.03, 0.47, 2.25, 10.6	赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (発がん性は認め られない)	赤血球 ChE 活性阻害 (発がん性は認め られない)	血漿 ChE 活性阻害 (発がん性は認め られない)	雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認め られない)	雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0, 2, 6, 18	/	/	胎児: 2 胎児: 後期吸収胚 増加	母動物: 2 胎児: 6 母動物: 後期吸収 胚数増加 胎児: 低体重 (催奇形性は認め られない)	母動物: 2 胎児: 6 母動物: 後期吸収 胚数増加 胎児: 低体重 (催奇形性は認め られない)
		0, 1, 2.75, 7.5	母動物: 1 胎児: 7.5 母動物: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%超)、脳 ChE 活性阻害 (10%超) 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物: 1 胎児: 2.75 母動物: 赤血球及 び脳 ChE 活性阻害 胎児: 中手骨未骨 化増加 (催奇形性は認め られない)	母動物: 1 胎児: 2.75 母動物: 赤血球及 び脳 ChE 活性阻害 胎児: 中手骨未骨 化増加 (催奇形性は認め られない)	母動物: 1 胎児: 7.5 母動物: 赤血球及 び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物: 1 胎児: 7.5 母動物: 赤血球及 び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)

46

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国 ²⁾	豪州 ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0, 2, 10, 50 ppm	0.06	0.056	0.05	雄: 0.258 雌: 0.262	雄: 0.258 雌: 0.262
		雄: 0, 0.056, 0.258, 1.23 雌: 0, 0.056, 0.262, 1.18	脳 ChE 活性阻害 (10%超)	血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	血漿 ChE 活性阻害	雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
	2年間 慢性毒性 試験	0, 3, 10, 30, 50, 60 ppm	0.09	/	0.08	雄: 0.09 雌: 0.33	雄: 0.09 雌: 0.33
		雄: 0, 0.09, 0.31, 1.23 雌: 0, 0.1, 0.33, 1.25	雄: 赤血球 ChE 活 性阻害 (20%超) 雌: 脳 ChE 活性阻 害 (10%超)	/	血漿 ChE 活性阻害	雄: 赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上) 雌: 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雄: 赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上) 雌: 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
ニワトリ	30日間 亜急性 遅発性 神経毒性 試験	0, 10, 25, 50, 100 ppm	/	/	/	1.25	1.25
		0, 1.25, 3.13, 6.25, 12.5 (計算値)	/	/	/	血中 ChE 活性阻害 (20%以上) (遅発性神経毒性 は認められない)	血中 ChE 活性阻害 (20%以上) (遅発性神経毒性 は認められない)
サル	2年間 慢性毒性 試験	0, 0.02, 0.07, 0.2	0.07	0.02 (LOEL)	0.07	雌雄: 0.07	雌雄: 0.07
			赤血球 ChE 活性阻 害 (20%超)	血漿 ChE 活性阻害	血漿 ChE 活性阻害	雌雄: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以 上)	雌雄: 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以 上)
ヒト	4週間 反復投与 試験	0, 0.02, 0.07	0.07	0.02 (LOEL)	血漿 ChE: 0.02 赤血球 ChE: 0.07	男性: 0.07	男性: 0.07
			毒性所見なし	血漿 ChE 活性阻害	血漿 ChE 活性阻害	毒性所見なし	毒性所見なし

47

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) 1)				
			JMPR	米国 2)	豪州 2)	農業抄録	食品安全委員会
	ADI (cRfD)		NOAEL : 0.07 SF : 10 ADI : 0.007	NOAEL/LOAEL (境界値) : 0.02 UF : 300 cRfD : 0.00007	NOEL : 0.02 SF : 10 ADI : 0.002	NOAEL : 0.07 SF : 10 ADI : 0.007	NOAEL : 0.07 SF : 30 ADI : 0.0023
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		ヒト4週間反復 投与試験	サル2年間慢性 毒性試験	ヒト4週間反復 投与試験	ヒト4週間反復 投与試験	ヒト4週間反復 投与試験

/: 試験記載なし。

一: 無毒性量は設定できなかった。

NOAEL: 無毒性量 NOEL: 無影響量 LOAEL: 最小毒性量 LOEL: 最小影響量 SF: 安全係数 UF: 不確実係数 ADI: 一日摂取許容量
cRfD: 慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2) 米国及び豪州ではすべて無影響量が示されている。

<別紙1: 代謝物/分解物略称>

記号	抄録中の記号	名称 (略称)	化学名
B	II	MPP スルホキシド P=S,SO	O,Oジメチル O-(4-メチルフェニル)イニル- <i>m</i> -トリル ホスホロチオエート
C	III	MPP スルホン P=S,SO ₂	O,Oジメチル O-(4-メチルフェニル)ニル- <i>m</i> -トリル ホスホロチオエート
D	IV	MPP オキソン P=O,S	O,Oジメチル O-(4-メチルフェニル)トリルホスフエ ート
E	V	MPP オキソンスルホキシド P=O,SO	O,Oジメチル O-(4-メチルフェニル)イニル- <i>m</i> -トリル ホスフエート
F	VI	MPP オキソンスルホン P=O,SO ₂	O,Oジメチル O-(4-メチルフェニル)ニル- <i>m</i> -トリル ホスフエート
G	VII	Ph.S フェノール	4-メチルフェニル-3-メチルフェノール
H	VIII	フェノール スルホキシド Ph.SO	4-メチルフェニルフェニル-3-メチルフェノール
I	IX	フェノール スルホン Ph.SO ₂	4-メチルフェニルニル-3-メチルフェノール
J	X	Ph.SO ₂ Me フェノール メチル	3-メチル-4-(メチルフェニル)フェニル メチル
K	XI	脱メチル フェノキシ Des-Me-P=SS	O-メチル O-(4-メチルフェニル)ホスホロチオエート
L	XII	脱メチル フェニル Des-Me-P=SSO	フェニル O-(4-メチルフェニル)イニル-3-メチル フェニル
M	XIII	Des-Me-P=S,SO ₂	フェニル O-(4-メチルフェニル)ニル-3-メチル フェニル
N	XIV	脱メチル フェニル Des-Me-P=O,S	フェニル O-(4-メチルフェニル)ニル-3-メチル フェニル
O	XV	脱メチル フェニル Des-Me-P=O,SO	フェニル O-(4-メチルフェニル)ニル-3-メチル フェニル
P	XVI	Des-Me-P=O,S,SO ₂	フェニル O-(4-メチルフェニル)ニル-3-メチル フェニル
Q	XVII	Ph-SO フェニル Ph-SO-glu	フェニル O-(4-メチルフェニル)ニル-3-メチル フェニル
R	XVIII	Ph-SO ₂ フェニル Ph-SO ₂ -glu	フェニル O-(4-メチルフェニル)ニル-3-メチル フェニル
S	XIX	3-メチル フェノール 代謝物 X	3-メチルフェノール
T	XX	Ph-SO ₂ H	4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACH	アセチルコリン
ACHE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient) アラニソアミノトランスフェラーゼ [ニグルタミソ酸ピルピソ酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALT	生物濃縮係数
BCF	コリンエステラーゼ
ChE	最高濃度
C _{max}	カルボキシメチルセルロース
CMC	機能観察総合検査
FOB	グルコース (血糖)
Glu	半数致死濃度
L ₅₀	半数致死量
L _{D50}	神経障害標的エステラーゼ
NTE	環境中子濃度
PEC	消失半減期
T _{1/2}	総投与 (処理) 放射能
TAR	総コレステロール
T.Chol	最高濃度到達時間
T _{max}	総蛋白質
TP	総残留放射能
TRR	不定期 DNA 合成
UIDS	

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					フェンチオン		①フェンチオン+B+C		②D+E+F		①+② 合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
稲 (玄米) 1993年	2	1,600 ^G	2	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009
				82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009
稲 (稲わら) 1993年	2	1,600 ^G	2	60	<0.02	<0.02	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.04*
				82	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
稲 (玄米) 1993年	2	750 ^{EC} +800 ^D	2	21	<0.005	<0.005	0.016	0.01	0.01	0.006*	0.016*
				21	<0.02	<0.02	0.67	0.54	0.47	0.30	0.84
稲 (玄米) 1993年	1	800 ^D	2	21	<0.005	<0.005	0.005	0.004*	0.005	0.005*	0.009*
				30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009
稲 (稲わら) 1993年	1	800 ^D	2	21	<0.02	<0.02	0.13	0.13	0.08	0.08	0.21
				30	<0.02	<0.02	0.06	0.06	0.03	0.03	0.09
稲 (玄米) 1994年	2	1,600 ^G +800 ^D	2	20~21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009
		1,600 ^G +750 ^{EC}	2	29~30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009
		750 ^{EC} +800 ^D	2	20~21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009
		600 ^D	2	20~21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009
稲 (玄米) 1994年	4	1,600 ^G +800 ^D	2	21	<0.005	<0.005	0.009	0.006*	<0.005	<0.005	0.011*
		1,600 ^G +750 ^{EC}	2	30	<0.005	<0.005	0.014	0.010	0.009	0.006	0.016
		750 ^{EC} +800 ^D	2	21	<0.005	<0.005	0.015	0.013	0.009	0.007	0.020
	1	600 ^D	2	21	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.011*
	2	800 ^D	2	21	<0.005	<0.005	0.007	0.006*	<0.005	<0.005	0.011*

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					フェンチオン		①フェンチオン+B+C		②D+E+F		①+②
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	合計
稲 (玄米) 1994年	2	1,600 ^G +800 ^D	2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
		1,600 ^G +750 ^{EC}	2	30	<0.005	<0.005	0.010	0.008*	0.007	0.006*	0.014*
		750 ^{EC} +800 ^D	2	21	<0.005	<0.005	0.014	0.010*	0.008	0.006*	0.016*
		800 ^D	2	21	<0.005	<0.005	0.005	0.005*	0.006	0.006*	0.011*
あずき (乾燥子実) 1972年	1	500 ^{EC}	4	63	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.025
			6	21	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.025
あずき (乾燥子実) 1971年	1	500 ^{EC}	4	30	0.002	0.002	<0.002				<0.002
			6	30	<0.001	<0.001	<0.002				<0.002
あずき (乾燥子実) 1994年	2	750 ^{EC}	4	14	<0.005	<0.004	0.020	0.011*	0.020	0.011*	0.022*
			21	21	<0.005	<0.004	0.017	0.010*	0.010	0.007*	0.017*
だいた (乾燥子実) 1980年	2	900 ^{EC}	3	45	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.008	<0.008	<0.012
	2	7,500 ^{EC}	3	45	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.008	<0.008	<0.012
だいた (乾燥子実) 1994年	2	750 ^{EC}	3	21	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.009
			30	30	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.009
ばれいしょ (塊茎) 1994年	2	750 ^{EC}	2	7	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.009
			14	14	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.005	<0.004	<0.009
やまのいも (塊茎) 1979年	1	4,500 ^G	1	37	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028
			47	47	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028
			107	107	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028
			1~3	36	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028
			63	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028	
			97	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028	

52

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					フェンチオン		①フェンチオン+B+C		②D+E+F		①+②
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	合計
やまのいも (塊茎) 1994年	2	4,500 ^G	3	29~30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
					<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
かんしょ (塊根) 1973年	2	3,000 ^G	1	28	<0.002	<0.002	<0.005	<0.004	<0.01	<0.007	<0.011
				84	<0.002	<0.002	<0.005	<0.004	<0.01	<0.007	<0.011
				44	<0.002	<0.002	<0.005	<0.004	<0.01	<0.007	<0.011
				92	<0.002	<0.002	<0.005	<0.004	<0.01	<0.007	<0.011
		4,500 ^G	1	28	0.004	0.003*	0.006	0.004*	<0.01	<0.007	0.011*
				84	<0.002	<0.002	<0.005	<0.004	<0.01	<0.007	<0.011
4,500 ^G	1	97	<0.002	<0.002	<0.005	<0.004	<0.01	<0.007	<0.011		
		44	<0.002	<0.002	<0.005	<0.004	<0.01	<0.007	<0.011		
92	<0.002	<0.002	<0.005	<0.004	<0.01	<0.007	<0.011				
かんしょ (塊根) 1993年	2	800 ^D	2	30	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
		4,500 ^G	2	30	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
さとうきび (茎) 1976年	2	1,800 ^D + 18,000 ^{EC}	2	116	<0.002	<0.0014	/	/	/	/	/
				213	<0.002	<0.0014	/	/	/	/	/
				231	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022
				421	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022
		3,000 ^G	1	200	<0.002	<0.0014	/	/	/	/	
				297	<0.002	<0.0014	/	/	/	/	
		3,000 ^G	1	329	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022
				519	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022
4,500 ^G	1	200	<0.002	<0.0014	/	/	/	/			
		298	<0.002	<0.0014	/	/	/	/			
329	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022				
519	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022				

53

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					フェンチオン		①フェンチオン+B+C		②D+E+F		①+②
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	合計
さとうきび (茎) 1989年	2	2,000 EC	2	90	<0.005	<0.005	0.005	0.005*	<0.01	<0.008	0.013*
				100	<0.005	<0.005	0.009	0.006*	<0.01	<0.008	0.014*
		20,000 EC	2	90	<0.005	<0.005	0.033	0.016*	0.01	0.009*	0.025*
				100	<0.005	<0.005	0.043	0.020*	0.01	0.009*	0.029*
		4,500 D	2	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.01	<0.008	<0.012
				100	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.01	<0.008	<0.012

注) G: 粒剤, EC: 乳剤, D: 粉剤

- 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を抽出したものと計算し、*印を付した。
- すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品安全委員会に意見を求められた案件/清涼飲料水:
(URL: <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/uke-bunsoyo-20.pdf>)
- 2 7月1日付で厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項: 食品安全委員会第3回合会資料
(URL: <http://www.fsc.go.jp/hinkai/i-dai3/dai3kat-kouseisyousiryou.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について: 食品安全委員会農業専門調査会第1回合会資料6
(URL: <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryou6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農業専門調査会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農業専門調査会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農業専門調査会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号)
- 8 農薬抄録 MPP(殺虫剤)(平成21年8月3日改訂): パイエルクロツサイエンス株式会社、一部公表予定
- 9 JMPR: 895_Fenthion (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental)
- 10 JMPR: 909_Fenthion (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental)
- 11 JMPR: 931_Fenthion (Pesticide residues in food: 1997 evaluations Part II Toxicological & Environmental)
- 12 US EPA: FENTHION: The HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED) (1998)
- 13 US EPA: FENTHION: RE-EVALUATION: Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee (1998)
- 14 US EPA: Interim Reregistration Eligibility Decision for Fenthion (2001)
- 15 Australia APVMA: Australian Residues Monograph for FENTHION (1962~1997)
- 16 フェンチオンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 17 食品健康影響評価について
(URL: http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/uke-fenthion_201209.pdf)
- 18 第270回食品安全委員会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/hinkai/i-dai270/index.html>)
- 19 第31回食品安全委員会農業専門調査会総合評価第一部会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai31/index.html)

20 第 55 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai55/index.html)

21 第 61 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai61/index.html)

22 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental
Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide
Residues in Food (1990)

インダノファン (案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：インダノファン [Indanofan (ISO)]

(2) 用途：除草剤

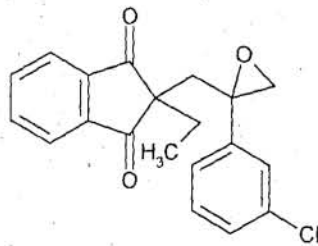
インダン骨格を有する除草剤である。作用機構として、蛋白質及び脂肪酸の生合成を阻害することで、細胞分裂・伸長を阻害し、雑草の生育を停止し枯死させると考えられている。除草活性はS体のみが存在する。

(3) 化学名：

(*RS*)-2-[2-(3-chlorophenyl)-2,3-epoxypropyl]-2-ethylindan-1,3-dione
(IUPAC)

(*RS*)-2-[[2-(3-chlorophenyl)oxiranyl]methyl]-2-ethyl-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione (CAS)

(4) 構造式及び物性



原体中組成 R:S=1:1

分子式 $C_{20}H_{17}ClO_3$
 分子量 340.8
 水溶解度 17.1 mg/L (25°C)
 分配係数 $\log_{10}P_{ow}=3.59$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の国内における使用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

なお、製剤名となっているものは、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適応拡大申請が行われたものを示している。

(1) 3.0%インダノファン・7.0%クロメプロップ・1.4%ペンシルフロメチル水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	インダノファンを含む農薬の総使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及びマツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ（東北） ヘラオモダカ クログワイ（東北） オモダカ ヒルムシロ	移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし移植後 30日まで	砂壤土 ～埴土	500mL/ 10a	1回	原液湛 水散布 又は無 人ヘリ コプタ ーによ る滴下	北海道	2回 以内
	セリ エゾノサヤスカグサ （北海道） シズイ（東北） アオミドロ・藻類によ る表層はく離	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし移植後 30日まで				水口施 用	東北	

(2) 1.4%インダノファン・3.5%クロメプロップ・4.0%ダイムロン・0.51%ペンシル
フロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	インダノファンを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及びマツバイ ホタルイ クログワイ オモダカ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日 まで	砂壌土 ～ 埴土	1kg/10 a	1回	湛水 散布	全域 (北海道、東北 を除く)の普通 期及び早期栽 培地帯	2回 以内
		移植時				田植 同時 散布 機で 施用		
直播水稻	水田一年生雑草 及びマツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ	稲1葉期～ ノビエ2.5葉 期ただし、収 穫90日前ま で	埴土～ 埴土	1kg/10 a	1回	湛水 散布	全域 (北海道、東北 を除く)	

(3) 2.8%インダノファン・7.0%クロメプロップ・1.5%ペンシルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	インダノファンを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及びマツバイ ホタルイ ヘラオモダカ クログワイ(東北) オモダカ ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後5日～ノビ エ2.5葉期 ただし 移植後30日まで	砂壌土 ～ 埴土	小包装 (パック) 10個 (500g)/ 10a	1回	水田に小 包装(パッ ク)のまま 投げ入れ る。	北海道 東北	2回 以内

(4) 4.0%インダノファン・0.70%ピラゾスルフロンエチル・20.0%プロモプチド粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	インダノファンを含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 及びマツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ セリ クログワイ (北海道を除く) アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後5日 ～ノビエ2葉 期まで ただし、移植 後30日まで	砂壌土 ～ 埴土	小包装 (パック) 10個 (300g)/10a	1回	水田に 小包装(パ ック)のま ま投げ入れ る。	北海道	2回 以内
		移植後5日～ ノビエ2.5葉 期まで ただし、移植 後30日まで					全域 (北海道 を除く)の普通 期 及び 早期栽培 地帯	

(5) 1.5%インダノファン・0.75%ペンシルフロノメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	インダノファンを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ クログワイ(東北) オモダカ(東北) ウリカワ ミズガヤツリ(東北) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後5日～ノビエ2.5葉期 ただし、移植後30日まで	壤土～埴土	1kg/10a	1回	湛水散布	北海道東北	2回以内

(6) 10%インダノファン水和剤

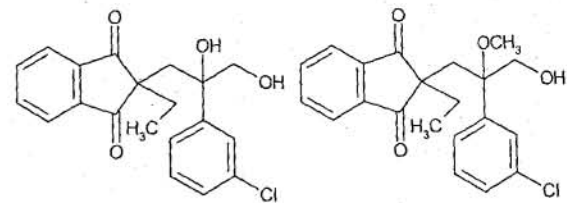
作物名	適用雑草	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	インダノファンを含む農薬の総使用回数
				葉量	希釈水量				
小麦	一年生雑草	播種後～小麦2葉期(イネ科雑草1葉期まで)	全土壌(砂土を除く)	300～500mL/10a	100L/10a	2回以内	全面土壌散布又は雑草茎葉散布	北海道を除く全域	2回以内
	カズノコグサ	播種後出芽前(雑草発生前)							
大麦	一年生雑草	播種後～大麦2葉期(イネ科雑草1葉期まで)							

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・インダノファン
- ・2-[2-(3-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン (以下、代謝物[2]とする。)
- ・2-[2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキ-2-メトキシプロピル]-2-エチルインダン-1,3-ジオン (以下、代謝物[8]とする。)



代謝物[2]

代謝物[8]

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラム等で精製した後、インダノファンについてはガスクロマトグラフ (ECD)、代謝物[2]については高速液体クロマトグラフ (UV)、代謝物[8]についてはガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) で定量する。

定量限界 各成分：0.01～0.04 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験結果については、別紙1を参照。

4. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度⁽¹⁾及び生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) から、以下の通り魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECTier2⁽²⁾及び非水田 PECTier1⁽³⁾を算出したところ、水田 PECTier2 は 0.061ppb、非水田 PECTier1 は 0.0059ppb となったことから、水田 PECTier2 の 0.061ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

インダノファン (第一濃度区: 0.02ppm、第二濃度区: 0.002ppm) を用いた8週間の取込期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。インダノファンの分析の結果から、BCFss⁽⁴⁾は46 (第一濃度区)、108 (第二濃度区) と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度: 0.061ppb、BCF: 108 とした。

$$\text{推定残留量} = 0.061\text{ppb} \times (108 \times 5) = 32.94\text{ppb} \approx 0.033\text{ppm}$$

- 注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠
- 注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。
- 注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川注に流入するものとして算出したもの。
- 注4) BCFss: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。
- (参考): 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたインダノファンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量: 0.356 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった)

(動物種) ラット
(投与方法) 混餌投与
(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験
(期間) 2年間

安全係数: 100

ADI: 0.0035 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

インダノファンとする。

作物残留試験において、インダノファン、代謝物[2]及び代謝物[8]の分析が行われているが、代謝物[2]及び代謝物[8]はいずれも定量下限未満であることから、代謝物[2]及び代謝物[8]を農産物の規制対象として含めないこととした。

また、水産物については魚介類への推定残留量を算出する際に得られた実測BCFおよび水産PECがインダノファンのみを対象としていることから、水産物の規制対象をインダノファンのみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてインダノファン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までインダノファンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	10.3
幼小児(1~6歳)	19.4
妊婦	8.7
高齢者(65歳以上)	9.3

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

インダノファン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【インダノファン/代謝物[2]/代謝物[8]]
水稻 (玄米)	2	1.5%粒剤	1kg/10a水面施用	2回	93日 101日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01(2回、93日) (注2) 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01(2回、104日)
水稻 (稲わら)	2	1.5%粒剤	1kg/10a水面施用	2回	93日 101日	圃場A:<0.04/<0.04/<0.04(2回、93日) 圃場B:<0.04/<0.04/<0.04(2回、104日)
小麦 (脱穀した種子)	2	10%フロアブル	500mL/水100L/10a 全面土壌散布及び全面処理	2回	60, 90, 120日 60, 90, 120日	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:<0.01/-/-
大麦 (脱穀した種子)	2	10%フロアブル	500mL/水100L/10a 全面土壌散布及び全面処理	2回	60, 90, 120日 57, 90, 120日	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:<0.01/-/-

(注1)最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における基準評価の精密化に関する意見書」）
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最長の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（）内に記載した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に補を付けて示している。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
小麦	0.05		申			<0.01, <0.01
大麦	0.05		申			<0.01, <0.01
魚介類	0.04	0.04				推:0.033

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

インダノファン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
大麦	0.05	0.3	0.0	0.0	0.2
魚介類	0.04	3.8	1.7	3.8	3.8
計		19.2	10.7	16.9	17.6
ADI比 (%)		10.3	19.4	8.7	9.3

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成11年 8月24日 初回農薬登録
平成19年 9月4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼 (魚介類)
平成19年 9月13日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年 1月10日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年 6月4日 残留農薬基準告示 (米、魚介類)
平成21年12月8日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係わる連絡及び基準設定依頼 (適用拡大: 小麦及び大麦)
平成21年 1月4日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年 9月9日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年12月17日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成22年12月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科特任教授
生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
斎藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所 理事・化学部部長
志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武 実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鱒淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 (○: 部会長)

答申(案)

インダノフェン

食品名	残留基準値
	ppm
米	0.05
小麦	0.05
大麦	0.05
魚介類	0.04