

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) 水稻.....	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) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	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

<食品安全委員会農薬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
白井健二
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 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
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 眞 (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
白井健二
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。

1. 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-methy-4-(methylthio)phenyl]
phosphorothioate

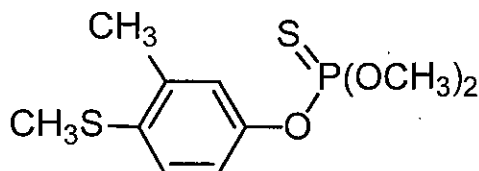
4. 分子式

$C_{10}H_{15}O_3PS_2$

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스에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[1.(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[1.(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雄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		
性別										
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、呼気中に放射能は排泄されなかつた。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つたが、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 ^{14}C -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 $\mu\text{g/g}$)、次いで肝臓 (3.3 $\mu\text{g/g}$) 及び腎周囲脂肪 (2.7 $\mu\text{g/g}$) 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 $\mu\text{g/g}$ 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。

と殺時までには 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 ¹⁾
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) 水稻

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稻(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。

水稻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 水稻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 ml/a/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) 好氣的湛水土壌中運命試験

湛水した壤質砂土 (オランダ、リンデン) 及びシルト質壤土 (米国カンサス州、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、好氣的湛水土壌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 各土壤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	土壤		揮発性物質		水相	土壤		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	土壤	水相	土壤	水相	土壤	水相	土壤	水相	土壤	水相	土壤
-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、土壤及び捕集管の $^{14}\text{CO}_2$ の合計

(2) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

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壤中運命試験が実施された。また、土壤を滅菌した後、非滅菌土壤と同様に処理し、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壤中運命試験が実施された。

1 mg/kg 処理区の土壤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。 $^{14}\text{CO}_2$ 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、⑤ $^{14}\text{CO}_2$ 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。

嫌氣的条件下では、分解物 I の分解及び $^{14}\text{CO}_2$ 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
$^{14}\text{CO}_2$	—	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	好气的条件						好气的及び嫌气的条件		滅菌条件			
	1				10		1		1			
処理量 (mg/kg)												
処理後 日数(日)	0	14	30	120	0	14	30	好气的 30	嫌气的 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) 嫌气的湛水土壤中運命試験

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、嫌气的条件下、22±2℃の暗所で 360 日間インキュベートして、嫌气的湛水土壤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。

嫌气的湛水土壤中において、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。フェンチオンは嫌气的湛水土壤中において 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)、埴土 (福島) 及びシルト質埴土 (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°C) 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°C 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 (°C)	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 ^{14}C -フェンチオンを 1.75 mg/L となるように添加し、 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 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 ^{14}C -フェンチオンを 7 mg/L となるように添加し、 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 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

鉍質土（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	鉍質土 ²⁾	約 5	約 9
			火山灰土 ²⁾	約 2	約 13
	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波平定化、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^{-1} 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
		0.507 ^b	0.454 ^b	
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1.2 ^a	>1.2 ^a	行動抑制、ChE の抑制症状、呼吸抑制
		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

(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 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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・後肢足伸展低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (4 例) ・体重増加抑制
50 (雄) / 75 (雌) mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・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)

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系産卵鶏（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)。