

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

鉾質土（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	鉾質土 ²⁾	約 5	約 9
			火山灰土 ²⁾	約 2	約 13
	桶川土壌 ²⁾		約 18	約 19	
			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
	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	活動性低下、振戦、流涎、流涙、呼吸数減少
	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	振戦、筋攣縮、流涎、呼吸困難、目及び鼻からの分泌物、粗毛
	ICR マウス 雌雄各 15 匹	215	227	
皮下	SD ラット 雌雄各 15 匹	658	757	行動抑制、ChE の抑制症状、呼吸抑制
	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)		行動抑制、ChE の抑制症状、呼吸抑制
		0.507 ^b	0.454 ^b	
	>1.2 ^a	>1.2 ^a		
	約 1.2 ^b	約 0.8 ^b		
Wistar ラット 雌雄各 10 匹	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)。

(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	・下痢、流涎、流涙 ・体重増加抑制	・下痢、流涎、流涙
25 ppm 以上	・赤血球、顎下腺及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・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	・摂餌量減少 ・体重増加抑制	・摂餌量減少 ・体重増加抑制
50 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	
12 ppm 以上	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・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"> ・非協調性及び痙攣性歩行、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"> ・痙攣性歩行、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	・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・着色尿、脱毛、背彎姿勢、軟便、粗毛 ・体重増加抑制 ・網膜変性、後囊下白内障、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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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ので、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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	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 座前進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	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M45、H17 株)	3~300 µg/7 [°] 1 試	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (M45、H17 株)	250~25,000 µg/7 [°] 1 試	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	1,000 µg/7 [°] V-ト (-S9) 0.1~1,000 µg/7 [°] V-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 [°] V-ト (+/-S9)	TA1535 のみ+S9で 弱い陽性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	20~12,500 µg/7 [°] V-ト 750~12,000 µg/7 [°] V-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 [°] V-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	
<i>in vivo</i>	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ため、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 + Dunnetts 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稻、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、オキソン体(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は水稻のみに検出された。

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の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の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