

# 農薬評価書

# フェントエート

2011年10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.....	3
○ 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) 吸収.....	9
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) 水稻（土壌処理）.....	11
(2) 水稻（水耕液処理）.....	12
(3) 水稻（茎葉処理）.....	12
(4) 水稻（代謝試験）.....	12
(5) みかん.....	13
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的及び湛水土壌中運命試験.....	14
(2) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験.....	15
(2) 水中光分解試験.....	16
5. 土壌残留試験.....	16
6. 作物残留試験.....	17
7. 一般薬理試験.....	17
8. 急性毒性試験.....	19

(1) 急性毒性試験	19
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	20
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	23
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②<参考データ>	23
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	24
(2) 発生毒性試験 (ラット)	24
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	24
13. 遺伝毒性試験	25
14. その他の試験	26
(1) 解毒試験 (マウス)	26
(2) 解毒試験 (ラット)	26
(3) 解毒試験 (ラット: 追加試験)	27
Ⅲ. 食品健康影響評価	28
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	33
▪ 別紙2: 検査値等略称	34
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	35
▪ 参照	47

## <審議の経緯>

### ー清涼飲料水関連ー

- 1963年 2月 26日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から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）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）  
（フェントエートを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

### ー適用拡大申請及びポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2009年 3月 23日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ）
- 2009年 6月 8日 厚生労働大臣から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0608006号）
- 2009年 6月 9日 関係書類の接受（参照4～6）
- 2009年 6月 11日 第289回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 10月 21日 第35回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2010年 12月 2日 追加資料受理（参照7、8）
- 2011年 4月 27日 第7回農薬専門調査会評価第一部会
- 2011年 7月 20日 第74回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 8月 25日 第396回食品安全委員会（報告）
- 2011年 8月 25日 から9月23日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2011年 10月 4日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 10月 6日 第402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  
見上 彪

畑江敬子  
本間清一

廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

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

\*: 2011年1月13日から

#### <食品安全委員会農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)

廣瀬雅雄 (座長代理)

石井康雄

江馬 眞

太田敏博

小澤正吾

高木篤也

武田明治

津田修治\*

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

林 眞

平塚 明

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)

廣瀬雅雄 (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

三枝順三

佐々木有

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

根岸友恵

林 眞

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

小林裕子

布柴達男

(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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三\*\*\*

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一\*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子\*\*\*

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介\*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

## 要 約

有機リン系殺虫剤である「フェントエート」(CAS No. 2597-03-7)について、農薬抄録、JMPR 資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻及びみかん)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フェントエート投与による影響として、主に ChE 活性阻害が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた2年間慢性毒性試験の0.29 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.0029 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：フェントエート、PAP

英名：phenthoate (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：*S*αエトキシカルボニルベンジル=O,Oジメチル=ホスホロジチオアート

英名：*S*αethoxycarbonylbenzyl O,Odimethyl phosphorodithioate

#### CAS (No. 2597-03-7)

和名：エチル=α[(ジメトキシホスフィノチオイル)チオ]ベンゼンアセタート

英名：ethyl α[(dimethoxyphosphinothioly)thio]benzeneacetate

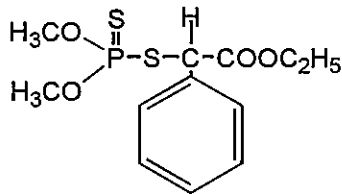
### 4. 分子式

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>PS<sub>2</sub>

### 5. 分子量

320.4

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フェントエートは、モンテカチーニ社（イタリア）及びバイエル社（ドイツ）によって開発された有機リン系殺虫剤である。アセチルコリンエステラーゼ（AChE）活性を阻害することにより殺虫活性を発揮する。

わが国では、日産化学工業株式会社によって導入され、1963年に初めて農薬登録が取得された。海外では韓国、ブラジル等で登録が取得されている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（かんきつ）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）、JMPR資料（1984年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照5、7、8）

各種運命試験[II.1~4]は、フェントエートのフェニル基の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-フェントエート」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はフェントエートに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中放射能推移

SDラット（一群雌雄各3匹）に<sup>14</sup>C-フェントエートを1 mg/kg体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は30 mg/kg体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。（参照8）

表1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1		30		
性別	雄	雌	雄	雌	
T <sub>max</sub> (hr)	2	4	4	3	
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.52	0.34	22.0	15.3	
T <sub>1/2</sub> (hr)	α相	4.1	5.9	8.7	8.7
	β相	30.8	30.4	31.0	30.5
AUC (hr · µg /mL)	6.4	8.4	609	455	

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)②]における尿中排泄率、胆汁中排泄率及びカーカス<sup>1</sup>中放射能比率の合計より算出された吸収率は、雄で87.8%、雌で79.8%であった。（参照8）

#### (2) 分布

SDラット（一群雌雄各3匹）に<sup>14</sup>C-フェントエートを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

T<sub>max</sub>時には、いずれの投与群も血液、血漿、腎臓及び肝臓で他の組織（消化管は除く）に比べ放射能濃度が高かった。低用量群では、腎臓が最も高く（1.12~1.57

<sup>1</sup> 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

µg/g)、血漿、血液及び肝臓ではそれぞれ 0.381~0.591、0.252~0.381 及び 0.289~0.580 µg/g であった。高用量群では、腎臓、血漿、血液及び肝臓でそれぞれ 27.8~32.2、22.5~28.7、14.7~20.5 及び 15.0~23.0 µg/g であった。他の組織では、低用量群で 0.01~0.18 µg/g、高用量群で 0.31~6.95 µg/g であった。

投与 72 時間後まで、各組織中の放射能濃度は血漿中放射能と同様の消失を示した。投与 72 時間後の各組織中の放射能濃度は、低用量群で 0.06 µg/g 以下、高用量群で 3.05 µg/g 以下となり、顕著な組織残留性は認められなかった。(参照 8)

### (3) 代謝

SD ラット (一群雄 2 匹) に <sup>14</sup>C-フェントエートを低用量又は高用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

雄ラットの尿及び糞中代謝物は表 2 に示されている。

尿中に親化合物は同定されなかった。尿中の主要代謝物は F であった。糞中では、親化合物が最も多い成分であった。

ラットにおけるフェントエートの主要代謝反応は、エチルエステルの加水分解、酸化的脱イオウ化 (オクソン体の生成)、脱メチル化、P-S 結合の開裂、S-メチル結合及び S の酸化 (スルホキシドの生成) であると考えられた。また、二量化 (ジスルフィドの生成) 及び C-S 結合の開裂も少量認められた。(参照 8)

表 2 雄ラットの尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1		30	
	尿	糞	尿	糞
試料				
試料中放射能	75.5	10.8	58.0	28.4
親化合物	—	5.4	—	15.5
I	7.4	0.2	3.9	0.2
B	0.5	0.4	1.3	1.5
H	0.3	—	0.4	—
E	4.1	—	2.8	—
M	1.3	—	0.8	—
J	9.6	<0.01	5.6	0.5
F	13.4	1.3	10.2	1.8
未同定画分 <sup>1)</sup>	14.5	1.5	16.6	3.5
その他 <sup>2)</sup>	24.5	2.2	16.4	5.4

<sup>1)</sup>: 9 種類以上の代謝物を含む、<sup>2)</sup>: 水画分+抽出残渣、—: 検出されず

### (4) 排泄

#### ① 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に <sup>14</sup>C-フェントエートを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

性別及び投与量にかかわらず、主要排泄経路は尿中であつた。(参照 8)

表 3 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1		30	
	雄	雌	雄	雌
尿	78.0	81.3	71.7	75.9
糞	18.7	17.5	22.1	19.1
ケージ洗浄液	0.4	0.8	0.9	1.7
カーカス	<0.6	0.8	2.0	2.6

## ② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に  $^{14}\text{C}$ -フェントエート  
を低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された

投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。(参照 8)

表 4 投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
尿	67.6	59.8
糞+胃腸管	12.6	22.8
胆汁	17.6	13.4
カーカス	2.6	6.7

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻 (土壌処理)

50%出穂期の水稻 (品種: 日本晴) の落水後に  $^{14}\text{C}$ -フェントエート水溶液を 750 g  
ai/ha の用量で土壌処理し、再び湛水条件として温室内で栽培し、処理 45 日後に採  
取した植物体 (稲わら、もみ殻及び玄米) 及び土壌を試料として、植物体内運命試  
験が実施された。

処理 45 日後の水稻及び土壌試料中の放射能分布は表 5 に示されている。

本試験の総回収率は 54.5% であり、稲わら、もみ殻及び玄米中放射能のうち、抽  
出された放射能は、それぞれ 51.0、20.3 及び 4.2%TRR であつた。いずれも、数多  
くの画分に分画されたが、代謝物の同定には至らなかつた。

土壌中放射能のうち、抽出された放射能は、0~5 cm 画分で 16.7%TRR、5~11 cm  
画分で 10.6%TRR であつた。土壌中には、親化合物 (0.4~1.4%TRR)、分解物 B、  
I、L 及び H (それぞれが 0.3~0.7%TRR) が存在した。

玄米中の放射能のうち、58.1%TRR がデンプン画分に存在した。これは、土壌中  
で生成された  $^{14}\text{CO}_2$  が取り込まれたものと考えられた。(参照 8)

表 5 処理 45 日後の水稲及び土壌試料中の放射能分布

試料		水稲				土壌	
		稲わら	もみ殻	玄米	根部	0~5 cm	5~11 cm
総残留	%TAR	2.9	0.2	1.0	1.1	26.8	19.8
放射能	mg/kg	1.39	0.80	1.43	4.09	0.28	0.22

(2) 水稲 (水耕液処理)

播種 14 日後 (2.5 葉期) の水稲 (品種: 日本晴) を、<sup>14</sup>C-フェントエートを 38 mg ai/L で含む水耕液に浸漬し、1、3、5 及び 7 日後に採取した植物体 (茎葉部、根部及び種子部) 及び水耕液を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理 1 及び 7 日後の水稲及び水耕液試料中放射能分布は表 6 に示されている。

水耕液中の放射能の吸収は速やかであった。処理 1 日後の植物体を用いたオートラジオグラフィーでも、茎葉部全体に放射能が移行したことが示された。(参照 8)

表 6 処理 1 及び 7 日後の水稲及び水耕液試料中放射能分布

試料		1				7			
		水稲			水耕液	水稲			水耕液
		茎葉部	根部	種子部		茎葉部	根部	種子部	
総残留	%TAR	4.8	7.1	0.8	82.1	30.3	25.1	2.0	23.4
放射能	mg/kg	22.3	101	9.8	1.1	112	339	24.9	0.3

(3) 水稲 (茎葉処理)

ピーカー内で生育された 3~3.5 葉期の水稲 (品種: 日本晴) の第 2 葉に、<sup>14</sup>C-フェントエートを 1 µg ai/葉で処理し、処理 2 及び 5 日後に採取した植物体 (葉及び根部) を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理 5 日後に、水稲中放射能の 72.8%TRR は、処理部位から検出された。植物体全体に存在した放射能は、処理 5 日後で 10.3%TAR であった。(参照 8)

(4) 水稲 (代謝試験)

i) 水稲 (品種: 日本晴) を、<sup>14</sup>C-フェントエートを 1.09 mg ai/L 含む水耕液に 24 時間浸漬した後、フェントエートを含まない水耕液に移植した。移植 0、1、3 及び 7 日後に採取した植物体 (茎葉部及び根部) を試料として、代謝物分析が実施された。

ii) 水稲 (品種: 日本晴) を、<sup>14</sup>C-フェントエートを 5.2 mg ai/L 含む水耕液に 3 時間浸漬した後、フェントエートを含まない水耕液に移植した。移植 48 時間後までに採取した植物体 (茎葉部及び根部) を試料として、代謝物分析が実施された。

i) の試験における水稲試料中放射能分布及び代謝物は、表 7 に示されている。

水稻試料中に吸収された親化合物は速やかに代謝され、移植 1 日後には移植 0 日の約 1/5~1/6 に減少した。主要代謝物は B であったが、移植後の経過日数とともに速やかに減少した。その他の代謝物として D 及び C が検出されたが、これらも経過日数とともに減少した。ii) の試験においても同様の結果であった。

i) 及び ii) の試験で得られた酢酸エチル画分の TLC 原点部分を酵素 ( $\beta$ -グルコシダーゼ及びセルラーゼ) 処理した結果、i) では代謝物 B が、ii) では代謝物 B 及び N が酵素処理によって増加した。

以上より、水稻におけるフェントエートの主要代謝経路は、フェントエートからの B の生成であり、代謝物 B 及び B から生成された N は、時間の経過とともに糖による抱合を受けると考えられた。また、副経路として、酸化的脱イオウ化による D 又は脱メチル化による C が確認された。(参照 8)

表 7 水稻試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	茎葉部			根部		
	0	1	7	0	1	7
移植後日数 (日)						
酢酸エチル画分	73.8	65.8	44.9	52.9	30.1	20.8
親化合物	14.2	2.8	0.1	28.8	5.2	1.1
B	25.9	10.0	0.6	8.7	2.2	0.6
D	0.7	2.2	1.7	0.2	0.2	0.2
C	—	—	—	1.8	1.3	1.4
その他	33.0	50.8	42.5	13.4	18.4	17.5
水画分	19.2	26.3	36.2	16.1	18.3	11.7
未抽出残渣	7.0	7.9	18.9	31.0	51.6	67.5

— : 検出されず

## (5) みかん

温室内で栽培したみかん (品種 : 青島温州) の着色後期に、葉及び果実表面に、乳剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -フェントエートを 2,500 g ai/ha 相当量で 7 日間隔で 3 回塗布し、最終処理 0、7 及び 14 日後に採取した果実及び葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

みかん試料中放射能分布は表 8 に、みかん試料中代謝物は表 9 に示されている。

葉では、総残留放射能は経時的に減少した。葉の表面洗浄液中の放射能が減少するのに伴い内部の放射能が増加し、放射能の内部への移行が示唆された。

果実では表面洗浄液中の放射能は経時的に減少したが、果肉及び果皮では総残留放射能は処理 1 日後に増加し、その後ほぼ変化しなかった。果実内部への移行が示唆されたが、果肉への分布は少量であった。

果実及び葉において、主要成分はいずれの時点でも親化合物であった。また、果実及び葉で、代謝物 B、D 及び G が検出されたが、いずれの時点でも 10%TRR 未満であった。

また、果皮抽出画分を酵素（β-グルコシダーゼ）及びニンヒドリン処理した結果から、代謝物 L の糖及びアミノ酸抱合体の存在が示唆された。

みかんにおける主要代謝経路は、酸化的脱イオウ化（D の生成）、エチルエステルの加水分解（B の生成）、P-S 結合の開裂及びそれに続く二量化（G の生成）並びに脱メチル化（C の生成）と考えられた。また、B から C-S 結合の開裂により生じる代謝物 L の糖及びアミノ酸抱合体の存在が示唆された。（参照 8）

表 8 みかん試料中放射能分布

散布後 日数 (日)	果実						葉			
	総残留 放射能	表面 洗浄液	果肉		果皮		総残留 放射能	表面 洗浄液	内部	
			抽出 画分	未抽出 残渣	抽出 画分	未抽出 残渣			抽出 画分	未抽出 残渣
0	100 (1.66)	64.7 (1.08)	0.7 (0.01)	0.0 (0.0)	33.3 (0.55)	1.3 (0.02)	100 (49.6)	64.9 (32.2)	33.5 (16.6)	1.6 (0.77)
7	100 (1.05)	13.5 (0.14)	1.0 (0.01)	0.1 (0.0)	81.1 (0.85)	4.3 (0.05)	100 (23.2)	16.9 (3.92)	78.4 (18.2)	4.7 (1.10)
14	100 (0.92)	10.8 (0.10)	1.1 (0.01)	0.1 (0.0)	81.7 (0.75)	6.4 (0.06)	100 (17.8)	13.7 (2.48)	79.8 (14.2)	6.5 (1.16)

注) 数値は%TRR、( ) 内は濃度 (mg/kg) を示す。

表 9 みかん試料中代謝物

試料	果実表面及び果皮				葉			
	0		14		0		14	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
親化合物	88.0	1.46	46.8	0.43	91.5	45.4	58.2	10.4
B	0.2	0.003	0.5	0.005	0.0	0.01	0.1	0.02
D	0.5	0.009	2.2	0.02	0.3	0.15	0.9	0.17
G	0.0	0.001	0.2	0.002	0.2	0.12	0.2	0.03
その他	5.8	0.097	25.7	0.236	4.6	2.27	25.0	4.45
合計	94.6	1.57	81.7	0.86	96.7	48.0	84.3	15.0

注) 果実は、表面洗浄液及び果皮抽出画分中、葉は表面洗浄液及び抽出画分中代謝物

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的及び湛水土壌中運命試験

<sup>14</sup>C-フェントエートを砂壤土（群馬）及び壤土（千葉）に 1 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的畑地条件下又は湛水深 1 cm の湛水条件下、25±1℃、暗所で 60 日間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出物中の親化合物及び主要分解物は表 10 に示されている。主要分解物はいずれの土壌中も <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及び B であった。他に分解物 H、I、L 及び M も検出されたが、いずれも 2.5% TAR 未満であった。

土壌中のフェントエートの推定半減期は、畑地条件、湛水条件いずれも1日以内と算出された。

また、滅菌した土壌を用いて、同条件（湛水条件では砂壌土のみ）で試験が実施された。

いずれの土壌中も分解は遅く、試験終了時に親化合物は60.3～78.5% TAR 存在した。滅菌土壌におけるフェントエートの推定半減期は60日以上と算出された。土壌中の分解物はBが最大0.5% TAR 検出されたのみであった。

土壌中におけるフェントエートの主要分解経路は、エチルエステルの加水分解、P-S結合及びC-S結合の開裂によるものと考えられ、最終的にはCO<sub>2</sub>にまで無機化されるものと考えられた。（参照8）

表10 土壌抽出物中親化合物及び主要分解物 (%TAR)

試験条件	畑地条件							
	砂壌土				壤土			
処理後日数 (日)	0	1	15	60	0	1	15	60
親化合物	96.9	40.9	6.2	2.9	99.1	26.4	4.6	2.3
B	0.1	6.4	0.2	0.2	<0.1	13.2	0.5	0.2
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	-	-	47.6	57.3	-	-	48.4	56.7
未抽出残留物	0.1	10.9	32.9	25.0	0.1	23.8	30.8	26.4
合計	97.1	58.2	86.9	85.4	99.3	63.4	84.3	85.6
試験条件	湛水条件							
土壌	砂壌土				壤土			
処理後日数 (日)	0	1	15	60	0	1	15	60
親化合物	86.0	25.5	1.1	0.4	83.1	19.9	2.2	1.1
B	5.3	37.1	11.4	0.2	8.4	41.4	10.2	0.6
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	-	-	19.4	45.1	-	-	14.6	36.4
未抽出残留物	<0.1	1.1	31.6	34.4	<0.1	4.0	27.8	32.7
合計	91.4	63.7	63.5	80.1	91.6	65.3	54.8	70.8

## (2) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌〔軽埴土（石川）、シルト質埴壤土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）及び軽埴土（和歌山）〕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 13.1～33.2、有機炭素含有率により補正した  $K_{oc}$  は 770～1,960 であった。（参照8）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

<sup>14</sup>C-フェントエートを pH 5、7 及び 9（ブリットン-ロビンソン緩衝液）の各滅菌



緩衝液に 1 mg/L の濃度で添加し、25℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

フェントエートの pH 5 及び 7 における推定半減期は 105 及び 24 日、pH 9 における推定半減期は 1 日以内と算出された。

いずれの pH でも、主要分解物は B で、pH 5 では試験 7～14 日後に最大 5.5% TAR、pH 7 では試験終了時に最大 31.4% TAR、pH 9 では試験 3 日後に最大 76.3% TAR 存在した。また分解物 M が pH 7 及び 9 の試験終了時に 6.2～6.6% TAR 存在したほか、H 及び L が検出された（最大 3.3% TAR）。（参照 8）

## (2) 水中光分解試験

<sup>14</sup>C-フェントエートを、滅菌蒸留水及び自然水（河川水、埼玉、pH 6.5、非滅菌）に 1 mg/L の濃度で添加し、27～29℃で 30 日間、ブラックライトブルー光（波長 365 nm の光強度：2.70～4.05 W/m<sup>2</sup>、波長 254 nm の光強度：0.06～0.09 W/m<sup>2</sup>）を照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中の推定半減期は、光照射区で約 60 日、暗所対照区で約 43 日、自然水中の推定半減期は光照射区、暗所対照区とも 7 日以内と算出された。いずれも、光照射区と暗所対照区で推定半減期の差が小さかったことから、水中の分解は加水分解によるもので、光に対してフェントエートは安定であることが示唆された。自然水中の分解が速やかであったことは、自然水中の微生物等による影響と考えられた。

主要分解物は B 及び M であった。水中の親化合物及び主要分解物は表 11 に示されている。また、非滅菌自然水のみ、揮発性物質の検討が行われ、試験終了時までには <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 30.4% TAR 発生した。（参照 8）

表 11 水中の親化合物及び主要分解物 (%TAR)

水条件	滅菌蒸留水						自然水					
	光照射区			暗所対照区			光照射区			暗所対照区		
処理後日数 (日)	0	14	30	0	14	30	0	14	30	0	14	30
親化合物	97.3	84.8	67.9	97.3	80.9	59.8	100	6.0	0.3	100	6.0	0.5
B	0.2	3.6	5.6	0.2	9.5	17.0	0.2	10.0	8.7	0.2	67.5	51.0
M	0.4	4.4	10.1	0.4	2.8	8.5	<0.1	2.1	1.1	<0.1	2.3	1.2

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）、沖積・軽埴土（茨城）、沖積・埴壤土（茨城）を用い、フェントエート、分解物 B 及び M 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。推定半減期は表 12 に示されている。（参照 8）

表 12 土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
				フェントエート	フェントエート + 分解物 (B+M)
容器内 試験	湛水状態	5 mg/kg	火山灰・軽埴土	0.3	2.5
			沖積・軽埴土	0.2	1.1
	畑状態		火山灰・軽埴土	0.3	1.7
			沖積・埴壤土	0.5	7.5
圃場 試験	水田	1,200 g ai/ha	火山灰・軽埴土	0.9	2.7
			沖積・軽埴土	0.5	0.9
	畑地		火山灰・軽埴土	1.0	3.0
			沖積・埴壤土	3.1	3.1

\*: 容器内試験では純品、圃場試験では粉剤を使用

## 6. 作物残留試験

水稻、豆類、果実及び茶などを用い、フェントエート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。フェントエートの可食部における最高値は最終散布 28 日後に収穫した温州みかん(果皮)の 4.65 mg/kg であった。また、その他の可食部における最高値は、最終散布 21 日後のすだち(果実全体)の 2.04 mg/kg であった。(参照 8)

## 7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット、ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 8)

表 13 一般薬理試験概要

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)	ICR マウス	雄 5 雌 5	0、30、100、300 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上で振戦、下痢、300 mg/kg 体重で喘ぎ、歩行失調、筋弛緩等。300 mg/kg 体重で 1 例死亡。
		日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、30、100 (経口)	10	30	30 mg/kg 体重以上で振戦、歩行異常、自発運動の減少。
	ヘキサバルビタール 睡眠時間	ICR マウス	雄 10	0、30、100、300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重以上で麻酔増強(対照群の 4 倍に延長)。
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5	0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-6}$ g/mL	$10^{-5}$ g/mL	単独では、 $10^{-5}$ g/mL で収縮高に対して軽度基線の上昇。Agonist に対しては、 $10^{-5}$ g/mL で ACh、BaCl <sub>2</sub> 収縮に対して有意に収縮高抑制、His に対しては $10^{-5}$ g/mL で収縮高は減少したが有意ではなかった。
	摘出輸精管	SD ラット	雄 5	0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-6}$ g/mL	$10^{-5}$ g/mL	単独では作用なし。NA 収縮に対しては $10^{-5}$ g/mL で、有意ではないが 15%程度収縮高の減少を認めた。
末梢神経系	横隔膜・神経筋	SD ラット	雄 5	0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-5}$ g/mL	—	影響なし

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
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・血流量・心拍数 心電図	ビーグル犬	雌雄 3	0, 30, 100, 300 (十二指腸内)	300	—	影響なし
消化器系	炭末輸送能	ICRマウス	雄 10	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし
水・電解質	尿量、尿中電解質	SDラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重で 1 例死亡。生存例でナトリウム/カリウム比の有意な上昇あり。
血液系	血液凝固作用	SDラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし
	溶血作用	SDラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし

注) 検体は、*in vitro*の試験はDMSOに、その他の試験ではコーン油に懸濁して用いた。

—: 最大無作用量又は最小作用量を設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フェントエート原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。

(参照 8)

表 14 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Donryu ラット 雄 10 匹	410	/	自発運動低下、振戦、流涎 257 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	270	249	自発運動低下、振戦、流涎、流涙、間代性痙攣 雌雄: 200 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	軽度の流涙、自発運動低下 全投与群で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		口腔内を舐める動作、流涎、呼吸困難、うずくまり姿勢、振戦、運動失調 3.48 mg/L 投与群で死亡例
		3.17	3.17	

代謝物 B を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 8)

表 15 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口	SD ラット 雌雄各 8 匹	2,460	2,180	自発運動低下、四肢の脱力、腹臥位、流涙、うずくまり姿勢、削瘦 雄：2,170 mg/kg 体重以上、雌：1,980 mg/kg 体重以上で死亡例

### (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、150、300 及び 600 mg/kg 体重、溶媒：オリーブ油) 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 16 に示されている。

本試験において、600 mg/kg 体重投与群の雌雄で活動度の低下、呼吸緩徐等が認められ、また同群の雄で大脳に神経細胞壊死 (軽度) が認められたので、神経毒性的無毒性量は、雌雄とも 300 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 8)

表 16 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
600 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・一般状態：活動度の低下、呼吸緩徐、縮瞳、流涎、振戦、流涙、下腹部汚染</li> <li>・詳細な状態の観察：振戦、取り扱いが容易、呼吸不全、縮瞳、覚醒状態の低下、流涎</li> <li>・後肢握力低下</li> <li>・自発運動量低下</li> <li>・大脳皮質、海馬及び視床の神経細胞壊死 (軽度)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (1 例)</li> <li>・一般状態：活動度の低下、呼吸緩徐、縮瞳、流涎、振戦、下腹部汚染</li> <li>・詳細な状態の観察：振戦、取り扱いが容易、呼吸不全、縮瞳、覚醒状態の低下、姿勢異常、歩行が見られない</li> <li>・視覚反応及び痛覚反応の低下</li> <li>・後肢握力低下</li> <li>・自発運動量低下</li> </ul>
300 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

Lohmann brown 種ニワトリ (対照群：雌 14 羽、投与群：雌 25 羽) を用いた単回強制経口 (0 及び 450 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与群では、1 例が切迫と殺された。また、体重増加抑制、沈うつ及びよろめきが認められた。遅発性神経毒性を示す症状は認められず、神経病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の結果から、本剤は急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられた。(参照 8)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フェントエートは眼及び皮膚に対し刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では感作性が認められた。(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、5、10、30、100、300 及び 1,000 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 17 に示されている。

本試験において、30 ppm 投与群の雌雄で赤血球 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 10 ppm (雄:0.69 mg/kg 体重/日、雌:0.66 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

表 17 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC 増加、リンパ球比減少、桿状球及び分葉球増加</li> <li>・BUN 及びナトリウム増加、クロール減少</li> <li>・尿中ナトリウム増加</li> <li>・胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び精囊の絶対及び比重量<sup>2</sup>減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC 増加、好酸球比減少</li> <li>・BUN 増加、クロール減少</li> <li>・尿中ナトリウム減少、尿 pH 上昇</li> <li>・胸腺、副腎、卵巣及び子宮の絶対及び比重量減少</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・A/G 比、Glu 及び TP 増加、カリウム減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 増加 (300 ppm 投与群のみ)</li> </ul>
100 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glu 増加 (100 及び 1,000 ppm 投与群)、カリウム減少</li> </ul>
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・A/G 比増加</li> <li>・Chol 増加 (30 及び 1,000 ppm 投与群)</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

## (2) 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、5、10、30、100、300 及び 1,000 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 18 に示されている。

本試験において、100 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 30 ppm (雄 : 4.16 mg/kg 体重/日、雌 : 4.43 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

表 18 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"><li>・体重増加抑制</li><li>・RBC 及び Hb 増加、好酸球比減少</li><li>・Glu 増加</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・体重増加抑制</li><li>・好酸球比減少</li><li>・A/G 比及び Glu 増加</li><li>・TP、Chol 及びカリウム減少</li><li>・尿タンパク増加</li></ul>
100 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)
30 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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、30 及び 100 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

30 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。脳 ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。その他の検査項目に、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄で 10 ppm (雄 : 0.32 mg/kg 体重/日、雌 : 0.33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

## (4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (約 20%以上) が認められた。

一般状態、機能観察総合検査 (FOB)、神経病理組織学的検査その他の検査項目には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雌雄で 100 ppm (雄 : 5.70 mg/kg 体重/日、雌 : 6.46 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 8)

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、30 及び 100 ppm)

投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

10 ppm 投与群の雌1例が偶発的に死亡した。

本試験において、30 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 10 ppm (雄: 0.29 mg/kg 体重/日、雌: 0.33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、10、100 及び 300 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。

死亡率に検体投与の影響は認められず、脳及び赤血球 ChE 活性を含む検査項目すべてにおいて、検体投与の影響は認められなかった。検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄で本試験の最高用量 300 ppm (雄: 16.2 mg/kg 体重、雌: 22.0 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)

## (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②<参考データ><sup>3</sup>

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、100 及び 500 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。

本試験において、死亡率に検体投与の影響は認められなかった。500 ppm 投与群で、脳 ChE 活性が対照群に対し約 20%阻害された。赤血球 ChE 活性は、20 ppm 投与群の雌で対照群に対し 22~25%阻害された。検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験の結果から、フェントエートに発がん性は認められなかった。(参照 5)

## (4) 18か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 75 匹) を用いた混餌 (原体: 0、32、320 及び 1,000 ppm) 投与による18か月間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、320 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 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 32 ppm (雄: 5.4 mg/kg 体重/日、雌: 6.7 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)

<sup>3</sup> 本試験の詳細は不明であるが、ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験① [11. (2)] における用量設定の妥当性の参考として記載した。