

## 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

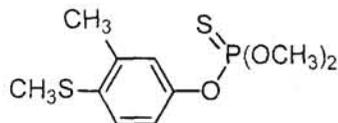
### 4. 分子式

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>PS<sub>2</sub>

### 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 <sup>14</sup>C で標識したもの (以下「<sup>14</sup>C-フェンチオン」という。) 又は <sup>13</sup>C で標識したもの (以下「<sup>13</sup>C-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) <sup>14</sup>C-フェンチオンを 2 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与、(ii) <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-フェンチオンを同用量で単回投与、(iv) <sup>14</sup>C-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<sub>max</sub> に達し、T<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> (時間)	0.33	0.33	0.3~0.5	0.5~0.75	2~3	≤3	0.75	0.75
C <sub>max</sub> (µg/mL)	18.2	20.4	4.2~4.4	2.9	約3	約4~6	23.1	50.1
T <sub>1/2</sub> (時間)	3.01	3.46	8.66	9.90	—	—	—	11.6
吸収速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	—	—	4.18	2.73	—	—	—	3.15
消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	0.23	0.20	0.08	0.07	—	—	—	0.06
分布速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	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<sup>1</sup>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)

<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)。

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) <sup>14</sup>C-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) <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-フェンチオンを同用量で単回投与、(iv) <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>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<sub>max</sub> は 3 時間、T<sub>1/2</sub> 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