

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 + 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、筋萎縮等 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)