

別添

## 農薬評価書

# フェノチオカルブ

2014年12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	3
○ 要 約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	11
(3) ラット③	13
(4) ラット肝酵素による <i>in vitro</i> 代謝試験	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) なつみかん	14
(2) みかん	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的土壌中運命試験	15
(2) 土壌吸着試験	16
(3) 薄層板上での光分解試験	17
4. 水中運命試験	17
(1) 加水分解試験	17
(2) 水中光分解試験	17
5. 土壌残留試験	18
6. 作物等残留試験	18
(1) 作物残留試験	18
(2) 乳汁移行試験	18
(3) 家畜残留試験	19
7. 一般薬理試験	20

8. 急性毒性試験	22
(1) 急性毒性試験	22
(2) 急性遅発性神経毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	26
(4) 6週間亜急性毒性試験(イヌ)〈参考資料〉	27
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	27
(6) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 発生毒性試験(ラット)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	36
(1) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生試験	36
(2) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験	36
(3) 3系統のラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度の比較試験	37
(4) ラットの肝内門脈枝の内膜肥厚の生体機能に及ぼす影響検討試験	37
(5) イヌを用いた肝内門脈枝の内膜肥厚の発生検討試験	38
(6) ラットの肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用検討試験	38
III. 食品健康影響評価	40
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	46
・別紙2: 検査値等略称	47
・別紙3: 作物残留試験成績	49
・参照	51

## <審議の経緯>

1986年	4月	14日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	9月	9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0909第15号）
2010年	9月	13日	関係書類の接受（参照2、3）
2010年	9月	16日	第348回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	2月	14日	第24回農薬専門調査会評価第四部会
2014年	7月	23日	追加資料受理（参照4、5）
2014年	8月	18日	第37回農薬専門調査会評価第四部会
2014年	10月	8日	第114回農薬専門調査会幹事会
2014年	10月	21日	第534回食品安全委員会（報告）
2014年	10月	22日	から11月20日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	11月	27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
2014年	12月	2日	第540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>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

\*：2009年7月9日から      \*：2011年1月13日から

## <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司

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

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

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

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)  
三枝順三 (座長代理\*\*)  
赤池昭紀

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友恵

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳\* (座長)  
長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*)  
山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

川口博明  
代田眞理子  
玉井郁巳

根本信雄  
森田 健  
與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

- 幹事会
  - 西川秋佳 (座長)                      小澤正吾                      林 真
  - 納屋聖人 (座長代理)                三枝順三                      本間正充
  - 赤池昭紀                              代田眞理子                    松本清司
  - 浅野 哲                                永田 清                        與語靖洋
  - 上路雅子                              長野嘉介                      吉田 緑
- 評価第一部会
  - 上路雅子 (座長)                      清家伸康                      藤本成明
  - 赤池昭紀 (座長代理)                林 真                        堀本政夫
  - 相磯成敏                              平塚 明                        山崎浩史
  - 浅野 哲                                福井義浩                      若栗 忍
  - 篠原厚子
- 評価第二部会
  - 吉田 緑 (座長)                        腰岡政二                      本間正充
  - 松本清司 (座長代理)                佐藤 洋                        根岸友恵
  - 小澤正吾                              杉原数美                      山本雅子
  - 川口博明                              細川正清                      吉田 充
  - 桑形麻樹子
- 評価第三部会
  - 三枝順三 (座長)                      高木篤也                      中山真義
  - 納屋聖人 (座長代理)                田村廣人                      八田稔久
  - 太田敏博                              中島美紀                      増村健一
  - 小野 敦                                永田 清                        義澤克彦
- 評価第四部会
  - 西川秋佳 (座長)                      佐々木有                      本多一郎
  - 長野嘉介 (座長代理)                代田眞理子                    山手丈至
  - 井上 薫                                玉井郁巳                      森田 健
  - 加藤美紀                              中塚敏夫                      與語靖洋

＜第24回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿＞

太田敏博

中塚敏夫

## 要 約

殺ダニ剤「フェノチオカルブ」(CAS No. 62850-32-2) について、農薬抄録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(なつみかん及びみかん)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、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、フェノチオカルブ投与による影響は主に肝臓(肝内門脈枝の内臓肥厚等)及び血液(貧血)に認められた。発がん性は認められなかった。

ラットを用いた繁殖試験において黄体数の減少及び着床率の低下が認められた。また、ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性が認められる用量で胎児に外表奇形(脳瘤等)が認められた。

遺伝毒性試験では、DNA修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経路試験では陰性であったが、代謝活性化系存在下の *in vitro* 染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄小核試験で陽性の結果が得られた。しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もあり、いずれにせよ、本剤に発がん性は認められないことから、これらの遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられ、ADI 及び ARfD の設定は可能と考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェノチオカルブ(親化合物のみ)と設定した。

食品安全委員会は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1年間慢性毒性試験の 1.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェノチオカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の 13 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.13 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺ダニ剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フェノチオカルブ

英名：fenothiocarb

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：S<sup>4</sup>-フェノキシブチル=ジメチル(チオカルバマート)

英名：S<sup>4</sup>-phenoxybutyl dimethyl(thiocarbamate)

#### CAS (No.62850-32-2)

和名：S<sup>4</sup>(4-フェノキシブチル)=ジメチルカルバモチオエート

英名：S<sup>4</sup>(4-phenoxybutyl) dimethylcarbamoithioate

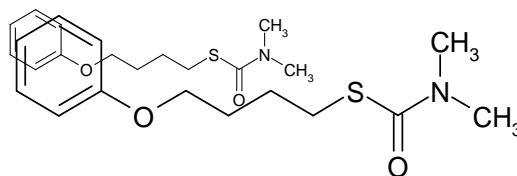
### 4. 分子式

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S

### 5. 分子量

253.4

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フェノチオカルブは、チオカーバマート系の殺ダニ剤であり、生体内で変化したスルホキシドが酵素等をカルバモイル化し、種々の代謝経路を阻害すると考えられている。国内では1986年に初回農薬登録された。諸外国では中国及び台湾で登録されている。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。



## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009 及び 2014 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2、5）

各種運命試験 [II.1~4] は、フェノチオカルブのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブ」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比放射能（質量放射能）からフェノチオカルブに換算した値（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物等略称及び検査値/原体混在物略称は別紙 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

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Fischer ラット（雌雄各 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中濃度は、雌では投与 30 分後、雄では投与 1 時間後に最高値に達し、その後投与 12 時間後までは、雄は雌に比べて 1.4~1.8 倍高い濃度で推移する消失パターンを示した。（参照 2、5）

表 1 薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	1	0.5
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.87	1.13
$T_{1/2}$ (hr)	7	7
$\text{AUC}_{0-48}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$ )	15.1	10.4

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④ b.] における胆汁及び尿中放射能の合計から、フェノチオカルブの経口投与後 48 時間における体内吸収率は 89.6~93.9% と算出された。（参照 2）

##### ② 分布

Fischer ラット（雄 3 匹、雌 5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

$T_{\max}$  における残留放射能濃度は、雌雄ともに胃腸管、肝臓及び腎臓で高かった。肺、副腎、脂肪等における濃度は、雌に比べて雄では低く、これらの組織へ

の移行量に性差が認められた。その後は主要臓器及び組織中放射能は経時的に減衰し、蓄積性を示唆する所見は認められなかった。（参照 2）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

性別	$T_{\text{max}}$ 付近 <sup>a</sup>	投与 24 時間後
雄	胃(62.4)、空腸(26.3)、肝臓(23.3)、回腸(21.6)、十二指腸(7.58)、腎臓(5.87)、直腸(4.16)、血漿(2.67)	肝臓(1.72)、盲腸(1.36)、回腸(1.03)、結腸(0.825)、空腸(0.710)、腎臓(0.343)、十二指腸(0.264)、直腸(0.109)、その他(0.1 未満)
雌	空腸(28.9)、肝臓(27.8)、肺(18.9)、腎臓(14.9)、脂肪(14.5)、十二指腸(12.1)、副腎(12.1)、心臓(9.68)、甲状腺(9.68)、胃(6.81)、回腸(6.12)、卵巣(5.73)、血漿(3.91)	盲腸(2.16)、回腸(1.83)、肝臓(1.44)、脂肪(1.10)、空腸(1.01)、結腸(1.00)、十二指腸(0.489)、腎臓(0.438)、直腸(0.296)、胃(0.138)、肺(0.116)、副腎(0.106)、その他(0.1 未満)

<sup>a</sup>：雄では投与 1 時間後、雌では投与 0.5 時間後。

### ③ 代謝

排泄試験[1. (1)④ a. 及び b.]で得られた尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (1)②]で得られた血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中の酵素処理後の代謝物は表 3 に示されている。

尿、糞及び胆汁中では未変化のフェノチオカルブは認められなかった。尿中では、酵素処理（ $\beta$ -グルクロニダーゼ/サルファターゼ）して分析した結果、尿中放射能の 50～60%が有機溶媒に抽出され、主要代謝物 O のほか F、H 及び I が検出されたが、酵素処理を行わない場合、同定可能な成分は抽出されなかった。胆汁中の代謝物は尿中とほぼ同じであった。糞中ではメタノールにより 60～90%の放射能が抽出された。血漿及び肝臓中では、酵素処理の有無にかかわらず、雌で未変化のフェノチオカルブが微量検出された。（参照 2）

表 3 尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中の酵素処理後の代謝物（%TAR）

試料	性別	採取時間	フェノチオカルブ	代謝物
尿	雄	投与後 24 時間	ND	O(20.0)、F(0.8)、I(0.2)、H(0.1)
	雌	投与後 24 時間	ND	O(23.8)、F(1.0)、H(0.8)、I(0.8)
糞 <sup>a</sup>	雄	投与後 24 時間	ND	I(2.8)、F(0.7)、H(0.4)、O(0.4)、D(0.1)
	雌	投与後 24 時間	ND	I(1.2)、H(0.5)、F(0.4)、O(0.3)、D(0.2)
胆汁	雄	投与後 24 時間	ND	I(11.1)、O(5.7)、D(1.0)、F(0.9)、H(0.8)
	雌	投与後 24 時間	ND	I(9.2)、O(5.6)、H(0.9)、F(0.6)、D(0.3)
血漿	雄	投与 1 時間後	ND	O(0.31)、E(0.08)、F(0.08)、L(0.06)
	雌	投与 0.5 時間後	0.70	O(0.24)、L(0.14)、F(0.13)、E(0.11)
肝臓	雄	投与 1 時間後	<0.1	O(1.0)、D(0.5)、I(0.4)、H(<0.1)、L(<0.1)、E(<0.1)
	雌	投与 0.5 時間後	0.1	O(1.2)、D(0.7)、I(0.3)、L(0.3)、E(0.2)、H(<0.1)

a：糞中放射能については酵素処理を行っていない。  
 ND：検出されず

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（雌雄 4 匹、雌 3 匹）に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

尿及び糞中への排泄は雌雄とも速やかであり、主に尿中に排泄された。雌の尿中排泄率は雄よりやや高い傾向を示した。（参照 2）

表 4 尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料採取時間	投与後 12 時間		投与後 48 時間		投与後 96 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	53.9	57.3	78.6	90.9	80.1	93.5
糞	1.3	1.5	12.0	9.8	12.5	10.7
ケージ洗浄液+カーカス <sup>1</sup>	-	-	-	-	2.5	2.5

-：測定せず

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（雌雄 4 匹、雌 3 匹）に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は、雄で 59.1%TAR、雌で 60.8%TAR であり、胆管カニューレを施した場合は胆汁中排泄量が多く、通常は尿中回収量が多い（表 4 参照）ことから、フェノチオカルブは腸肝循環されていると考えられた。（参照 2、5）

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料採取時間	投与後 24 時間		投与後 48 時間	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	51.8	49.3	59.1	60.8
尿	18.5	23.3	30.5	33.1
糞	1.1	1.1	1.6	1.9

##### c. 腸肝循環試験

Fischer ラット（雌雄各 4 匹）に、胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b.] で得られた投与後 24 時間の胆汁の一部を十二指腸内投与し、腸肝循環について検討された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

<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。

投与放射能の多くが尿中及び胆汁中に回収されたことから、フェノチオカルブは腸肝循環を受けると考えられた。(参照 2)

表 6 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	投与後 24 時間		投与後 48 時間	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	60.5	46.6	63.5	54.2
尿	19.3	22.6	25.1	35.9
糞	1.1	2.2	3.6	5.9

## (2) ラット②

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

Fischer ラット (雄 3 匹) に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

血中濃度は、投与 30 分後に最高値を示し、その後二相性を示して減少した。(参照 2、5)

表 7 薬物動態学的パラメータ

$T_{\max}$ (hr)	0.5	
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	3.99	
$T_{1/2}$ (hr)	実測値	2
	$\alpha$ 相	0.54
	$\beta$ 相	6.79
$\text{AUC}_{0-48}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	22.5	

#### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2)④ b.] における胆汁及び尿中放射能の合計から、フェノチオカルブの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、少なくとも 69.0% と算出された。(参照 2)

## ② 分布

Fischer ラット (一群雄 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、Fischer ラット (雄 4 匹) に 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィによる分析が行われた。さらに、Fischer ラット (一群雌 3 匹) の妊娠 19 日に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、胎盤移行性について検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

組織中濃度測定及びオートラジオグラフィ分析の結果、フェノチオカルブは

高濃度で肝臓及び腎臓に移行し、その後速やかに消失した。また、フェノチオカルブの胎児への移行はほとんど認められなかった。（参照 2）

表 8 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

雄	投与 1 時間後	投与 48 時間後
	胃(61.3)、肝臓(28.8)、回腸(20.9)、十二指腸(11.4)、空腸(10.6)、腎臓(8.39)、血漿(3.35)	肝臓(1.24)、盲腸(0.37)、甲状腺(0.33)、腎臓(0.22)、脂肪(0.30)、空腸(0.18)、結腸(0.12)、その他(0.1 以下)
妊娠雌	投与 1 時間後	投与 4 時間後
	胃(59.1)、回腸(29.0)、空腸(20.6)、肝臓(18.9)、十二指腸(11.0)、腎臓(8.85)、結腸(3.85)、直腸(3.31)、副腎(3.17)、血漿(3.05)	回腸(54.0)、空腸(14.8)、胃(13.7)、肝臓(12.2)、十二指腸(10.2)、盲腸(10.0)、腎臓(4.49)、結腸(3.68)、直腸(3.38)、血漿(2.38)
	胎盤(1.56)、胎児(0.95)、羊水(0.36)	胎盤(1.15)、胎児(0.82)、羊水(0.30)

### ③ 代謝

Fischer ラット（一群雄 3 匹）に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを  $10 \text{ mg/kg}$  体重で単回経口投与し、試料として尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の主要代謝物は表 9 に示されている。

代謝物として D、I 及び O が同定された。投与 1 時間後の血漿中に未変化のフェノチオカルブは検出されず、フェノチオカルブは肝臓で初回通過効果を受けやすい化合物であると考えられた。尿及び胆汁中の代謝物（構造が特定できなかったものを含む。）は、それぞれ 73.8 及び 41.0% TAR が抱合体、4.3 及び 0.4% TAR が遊離体として検出された。（参照 2）

表 9 尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中の主要代謝物（%TAR）

試料	採取時間	フェノチオカルブ	主要代謝物
尿	投与後 48 時間	ND	O(38.9)、I(0.1)
糞	投与後 48 時間	ND	D(4.4) <sup>a</sup> 、O(0.6/0.1) <sup>c</sup> 、I(0.8) <sup>a</sup>
胆汁	投与後 48 時間	ND	O(14.2)、D(12.2)、I(3.8)
血漿	投与 1 時間後	ND	O(0.75) <sup>b</sup>
肝臓	投与 1 時間後	ND	O(0.4/1.0) <sup>c</sup> 、D(0.4/0.1) <sup>c</sup>

a : 遊離体のみ、b : 抱合体のみ、c : 遊離体/抱合体、ND : 検出されず

### ④ 排泄

#### a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（雄 6 匹）に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを  $10 \text{ mg/kg}$  体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

投与後 24 時間で約 89%TAR が尿及び糞中に排泄された。呼気への排泄は認められなかった。（参照 2）

表 10 尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料採取時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間
尿	75.8	82.8
糞	12.9	14.2

#### b. 胆汁中排泄

Fischer ラット（雄 3 匹）に  $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

胆汁中への排泄が糞中への排泄よりも多いことから、一部が腸肝循環されると考えられた。（参照 2）

表 11 胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料採取時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間
胆汁	39.7	49.4
尿	11.7	19.6
糞	0.03	0.16

### (3) ラット③

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、2 年間の投与終了後に各群雌雄各 3 匹を用いて、血清、肝臓、腎臓、筋肉及び体脂肪中のフェノチオカルブの残留濃度を測定し、検体の臓器及び組織中の蓄積性に関する分析が行われた。

その結果、600 ppm 以上投与群で体脂肪に 0.03~0.4  $\mu\text{g/g}$ 、1,200 ppm 投与群で筋肉に 0.02~0.24  $\mu\text{g/g}$  の残留が認められたが、肝臓、腎臓及び血清では 0.04  $\mu\text{g/g}$  未満であった。（参照 2）

### (4) ラット肝酵素による *in vitro* 代謝試験

Fischer ラット（雌雄各 3 匹）の肝臓から調製したミクロゾーム及び可溶性分画を酵素源とし、 $^{14}\text{C}$ -フェノチオカルブの *in vitro* 代謝試験を行い、チトクローム P450 阻害剤 (SKF-525A、PIBU) 又は GSH 添加の影響について検討された。

反応液の組成及び主要代謝物の割合は表 12 に示されている。

フェノチオカルブは、チトクローム P450 により大部分が代謝され、主要代謝反応は N-メチル基の酸化と脱メチル化反応であった。代謝パターンは雌雄で類似していた。（参照 2）

表 12 反応液の組成及び主要代謝物の割合 (%TAR)

反応液の組成 <sup>a</sup>								
ミクロゾーム	—	+	+	+	+	+	—	—
NADPH	—	—	+	+	+	+	—	—
SKF-525A	—	—	—	+	—	—	—	—
PIBU	—	—	—	—	+	—	—	—
可溶性分画	—	—	—	—	—	+	+	—
GSH	—	—	—	—	—	+	+	—
雄	フェノチオカルブ	100	77.6	0.3	47.9	13.7	ND	95.1
	I	ND	0.3	22.2	13.2	23.8	26.0	0.6
	D	ND	ND	15.0	7.4	20.4	5.3	ND
	Q	ND	ND	5.4	0.3	2.5	7.3	ND
	J	ND	ND	4.8	0.2	1.5	5.3	ND
	H	ND	ND	1.0	2.6	3.2	0.6	ND
	K	ND	ND	3.0	1.6	3.6	ND	ND
雌	フェノチオカルブ	95.6	72.6	0.5	44.7	13.2	ND	91.5
	I	ND	0.4	26.6	12.2	25.6	39.1 <sup>b</sup>	0.8
	D	ND	ND	27.5	8.9	28.1	11.9	ND
	Q	ND	ND	4.0	ND	0.8	6.2	ND
	J	ND	ND	5.0	0.2	1.5	5.5	ND
	H	ND	ND	1.5	1.6	3.1	1.2	ND
	K	ND	ND	2.6	4.7	4.8	ND	ND

<sup>a</sup> : 37°C、40 分間反応させた。<sup>b</sup> : 未分離の未知物質を含む。ND : <0.1

## 2. 植物体内運命試験

### (1) なつみかん

なつみかん (品種不明) の実生苗 (3 年生) の葉面又は茎表面に、<sup>14</sup>C-フェノチオカルブを 84 µg/10 µL の用量で塗布処理し、処理 30 日後に植物体全体の放射能分布が全身オートラジオグラフィーにより分析された。

葉面処理では、処理葉から他の葉、茎及び根への移行はほとんど認められなかった。茎表面処理では、処理部位より上部の茎及び葉への移行が少量認められた。(参照 2)

### (2) みかん

結実期のみかん (品種：早生温州) の成木 (5 年生) に、果実を無袋状態又は有袋状態で、<sup>14</sup>C-フェノチオカルブを 606 g ai/ha の用量で全面散布し、葉及び果実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、処理 30 及び 60 日後に植物体全体の放射能分布が全身オートラジオグラフィーにより分析された。

葉、果皮及び果肉中残留放射能濃度の推移は表 13 に、処理 60 日後の葉、果皮及び果肉中の代謝物は表 14 に示されている。

無袋状態での散布処理 60 日後における残留放射能濃度は、葉で 10.5 mg/kg、果皮で 2.57 mg/kg、果肉で 0.04 mg/kg であった。葉における残留放射能の主要

成分は代謝物 I (31.0%TRR、うち 21.1%TRR が抱合体)、フェノチオカルブ (18.7%TRR) 及び代謝物 F (13.4%TRR) であり、果皮ではフェノチオカルブが 49.7%TRR を占め、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。果肉中では代謝物 F のみが微量 (2.1%TRR) 検出された。

オートラジオグラフィーによる分析の結果、有袋状態での散布においても散布後の経過時間に伴い果肉中の放射能は増加する傾向にあったことから、フェノチオカルブは茎葉部からも果肉へ移行すると考えられた。

主要代謝経路は、①N-メチル基の酸化とこれに続く糖及びマロン酸との抱合化 (葉の主要経路)、アルデヒドへの酸化 (果皮の主要経路) 及び脱メチル化、②4-フェノキシブチルの 4 位の酸化により生じるヘミアセタール中間体からのフェノールの生成と考えられた。(参照 2)

表 13 葉、果皮及び果肉中残留放射能濃度の推移 (mg/kg)

試料		処理 1 時間後	処理 30 日後	処理 60 日後	
葉 (無袋)		26.3	9.23	10.5	
果実	無袋	果皮	4.74	2.94	2.57
		果肉	<0.001	0.031	0.043
	有袋	果皮	0.020	0.166	0.229
		果肉	<0.001	0.038	0.046

表 14 処理 60 日後の葉、果皮及び果肉中の代謝物

試料	葉 (無袋)		果実 (無袋)			
			果皮		果肉	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
フェノチオカルブ	18.7	1.96	49.7	1.42	<0.1	<0.01
B	1.1	0.12	7.0	0.20	ND	ND
D	0.6	0.06	1.5	0.04	ND	ND
F	13.4	1.41	5.5	0.16	2.1	0.01
H	1.3	0.13	0.6	0.02	ND	ND
I <sup>a</sup>	31.0 (21.1)	3.27 (2.22)	2.3 (0.2)	0.07 (0.01)	ND	ND
K	1.6	0.17	0.3	0.01	ND	ND
未同定代謝物	30.5	3.21	22.1	0.63	7.8	0.03
抽出残渣	1.8	0.19	0.8	0.02	0.2	<0.01
合計	100	10.5	89.9	2.57	10.1	0.04

<sup>a</sup>: 表中の上段は抱合体を含む値を、()内は抱合体の値を示す。

ND: 検出されず。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

畑状態、湛水状態、滅菌状態及び非標識フェノチオカルブによる前処理状態の 4 条件に調製した砂壤土 (静岡) 及び砂土 (茨城) に、<sup>14</sup>C-フェノチオカルブを



1.75 mg/kg 乾土となるように混合し、29°Cの暗条件下で、最長 112 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的畑状態土壤における放射能分布は表 15 に示されている。

畑状態では、いずれの土壤においても抽出放射エネルギーは経時的に減少し、 $^{14}\text{CO}_2$ が増加した。抽出放射エネルギーの大部分は未変化のフェノチオカルブであった。分解物として、N が砂壤土で処理 7 日後に 13.3%TAR、砂土で処理 28 日後に 5.3%TAR、D が砂土で処理 28 日後に 5.7%TAR 検出されたが、その後減少した。そのほかの分解物はいずれも 4%TAR 以下であった。畑条件におけるフェノチオカルブの半減期は砂壤土で 8 日、砂土で 15 日であった。

湛水状態では、畑状態に比べて放射エネルギーの減衰は緩やかで、フェノチオカルブの半減期は砂壤土で 30 日、砂土で 25 日であった。検出された分解物は畑状態で検出された化合物と同様であった。

滅菌状態では、いずれの土壤においてもフェノチオカルブの分解は大きく低下し、試験期間内で半減期を求められなかったことから、フェノチオカルブの分解には土壤微生物が関与していることが推察された。

前処理状態では、フェノチオカルブの半減期は砂壤土で 5 日、砂土で 13 日となり、非標識フェノチオカルブを前処理しておくことによって短縮された。

畑状態の処理 56 日後における砂壤土の残渣をアルカリ又は酸抽出した結果、フェノチオカルブ (7%TAR) 並びに分解物 E 及び H (いずれも 1%TAR 以下) が検出された。畑状態では  $^{14}\text{CO}_2$  の発生量は試験期間中増加し続けたことから、残渣中の放射エネルギーは最終的に  $^{14}\text{CO}_2$  まで分解されるものと考えられた。(参照 2)

表 15 好氣的畑状態土壤における残留放射エネルギー分布 (%TAR)

土壤	砂壤土			砂土		
	7 日	28 日	112 日	7 日	28 日	112 日
フェノチオカルブ	53.8	15.9	6.6	65.3	31.5	9.1
B	<0.1	0	0	0	0	0
D	3.4	1.1	0.4	2.3	5.7	1.4
E	2.6	1.2	0.1	0.6	1.7	2.1
G	0.1	0	0	0.2	0.1	0
H	0.5	0.2	0	0.3	0.3	0
K	1.4	0.3	0.1	3.0	1.3	0.3
L	0.9	0.2	0	0.5	0.7	1.0
M	1.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
N	13.3	9.0	1.2	3.3	5.3	0.7
$^{14}\text{CO}_2$	11.7	31.6	48.0	6.9	33.6	65.2
抽出残渣	15.9	30.1	26.5	5.1	5.6	4.3

## (2) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (茨城及び高知)、シルト質埴壤土 (茨城) 及び壤

質砂土（宮崎）] を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K^{ads}$  は 11.1~38.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K^{ads}_{oc}$  は 740~1,500 であった。（参照 2）

### （3）薄層板上での光分解試験

シリカゲル薄層板に  $^{14}C$ -フェノチオカルブを  $10.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  の用量で処理し、最長 72 時間太陽光に暴露し、光分解試験が実施された。

薄層板上における放射能分布は表 16 に示されている。

薄層板に残存する放射エネルギーは経時的に減少し、フェノチオカルブの半減期は 45 時間と推定された。

薄層板に残存する放射能の大部分はフェノチオカルブであり、分解物として B、C、D、K、N 及び P が同定された。

推定分解経路として、硫黄原子の酸化（K の生成）、メチル基の酸化（B の生成）及び脱メチル（D の生成）が起こり、これらは最終的に N に変化すると考えられた。（参照 2）

表 16 薄層板上における放射能分布 (%TAR)

照射後の経過時間	9 時間	72 時間
フェノチオカルブ	86.0	34.2
B	0.21	0.63
C	0.85	1.13
D	0.32	0.49
K	1.16	3.55
N	3.97	25.5
P	0.36	1.09
未同定化合物群	2.33	10.3

## 4. 水中運命試験

### （1）加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、フェノチオカルブを約  $16 \text{ mg}/\text{L}$  となるように添加し、 $50^\circ\text{C}$  で 5 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液においても、フェノチオカルブの分解はみられなかった。（参照 2）

### （2）水中光分解試験

滅菌蒸留水（pH 5.8）及び滅菌模擬自然水（フミン酸ナトリウム水溶液、pH 6.4）に、 $^{14}C$ -フェノチオカルブを  $10 \text{ mg}/\text{L}$  となるように添加した後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 120 時間キセノンアークランプ（光強度： $59.0 \text{ W}/\text{m}^2$ 、波長： $290 \text{ nm}$  以下を

フィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 120 時間後の蒸留水及び模擬自然水において、未変化のフェノチオカルブがそれぞれ 84.4 及び 72.2% TAR 検出された。分解物として K、I 及び D が検出されたが、いずれも 4% TAR 以下であった。

蒸留水及び模擬自然水中におけるフェノチオカルブの推定半減期は、それぞれ 578 時間及び 277 時間、太陽光換算でそれぞれ 165 日及び 78.9 日と算出された。

(参照 2)

## 5. 土壌残留試験

洪積土・埴壤土（静岡）、火山灰土・砂壤土（鹿児島）、沖積土・砂壤土（静岡）及び火山灰土・砂壤土（茨城）を用いて、フェノチオカルブを分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 17 に示されている。（参照 2）

表 17 フェノチオカルブの土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）
ほ場試験	2,800 g ai/ha <sup>a</sup>	洪積土・埴壤土	約 7
		火山灰土・砂壤土	約 16
容器内試験	4 mg/kg 乾土 <sup>b</sup> (試験温度：30℃)	洪積土・埴壤土	約 28
		火山灰土・砂壤土	約 16
	1.75 mg/kg 乾土 <sup>c</sup> (試験温度：29℃)	沖積土・砂壤土	約 8
		火山灰土・砂壤土	約 15

注) <sup>a</sup> は 35% 乳剤、<sup>b</sup> は原体、<sup>c</sup> は <sup>14</sup>C-フェノチオカルブを使用。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

フェノチオカルブ並びに代謝物 B、D 及び I 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。フェノチオカルブ並びに代謝物 B、D 及び I の最大残留値は、いずれも最終散布 3 日後に収穫したみかん（果皮）に認められ、それぞれ 11.1（フェノチオカルブ）、0.34（代謝物 B）、0.34（代謝物 D）及び 0.15（代謝物 I） mg/kg であった。（参照 2）

### (2) 乳汁移行試験

乳用雄子牛（一群 2 頭）及びホルスタイン種泌乳牛（一群 2 頭）に、フェノチオカルブ原体を 3 若しくは 30 mg/kg 体重で単回経口投与、又は 3 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、フェノチオカルブ並びに代謝物 E 及び L を分析対象化合物とした乳汁移行試験が実施された。

血液及び乳汁中濃度は表 18 に示されている。経口投与後の泌乳牛の血液及び乳汁中で検出されたものの大部分が代謝物 E であった。（参照 2）

表 18 血液及び乳汁中濃度 (µg/mL)

投与方法		経口投与						静脈内投与			
投与量		3 mg/kg 体重			30 mg/kg 体重			3 mg/kg 体重			
投与後経過時間		15分	1時間	48時間	15分	1時間	48時間	15分	1時間	48時間	
血液	乳用雄子牛	フェノチオカルブ	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.70	0.14	<0.01
			0.02	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	<0.01	1.1	0.19	<0.01
		E	0.01	0.06	<0.01	0.15	0.41	<0.01	0.25	0.10	<0.01
		0.10	0.07	0.01	0.21	0.47	<0.01	0.31	0.16	<0.01	
	L	<0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.21	<0.01	0.14	0.02	<0.01	
		0.07	0.05	<0.01	0.19	0.27	<0.01	0.19	0.03	<0.01	
泌乳牛	フェノチオカルブ	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	7.0	0.41	<0.01	
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	7.6	0.85	<0.01	
	E	0.02	0.04	<0.01	0.01	0.11	0.01	0.23	0.07	<0.01	
	0.01	0.02	<0.01	0.03	0.18	0.04	0.30	0.14	<0.01		
L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
乳汁	泌乳牛	フェノチオカルブ	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.16	2.8	<0.01
			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.95	4.3	<0.01
		E	<0.01	0.02	<0.01	0.01	0.10	<0.01	0.02	0.11	<0.01
	0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.07	0.03	0.03	0.16	<0.01		
L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01		

注) 表中の数値は各群 2 頭の値。

### (3) 家畜残留試験

乳用雄子牛 (対照群: 1 頭、投与群: 一群 7 頭) 及びホルスタイン種泌乳牛 (対照群: 1 頭、投与群: 一群 2 頭) に、フェノチオカルブ原体を 0、5 及び 50 mg/kg 飼料の用量で 28 日間混餌投与し、7 日間の休薬期間を設けて、臓器及び組織ではフェノチオカルブ並びに代謝物 D、E 及び L を、乳汁ではフェノチオカルブ並びに代謝物 E 及び L を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

50 mg/kg 飼料投与群の乳用雄子牛における臓器及び組織中濃度は表 19 に示されている。

5 mg/kg 飼料投与群では、乳用雄子牛の組織中にフェノチオカルブ及び代謝物は検出されなかった (0.01 µg/g 未満)。50 mg/kg 飼料投与群では、投与開始 15 及び 28 日後において、肝臓及び脂肪組織からフェノチオカルブ並びに代謝物 D、E 及び L が検出され、さらに代謝物 E は他の臓器からも検出された。休薬 3 日後には各種臓器及び脂肪組織からフェノチオカルブ及び代謝物は検出されなかった。

乳汁中では、いずれの投与群においてもフェノチオカルブ及び代謝物 L は検出されなかった。5 mg/kg 飼料投与群の乳汁中で代謝物 E が約 0.001 µg/g 検出されたが、休薬により検出限界 (0.001 µg/g) 未満となった。50 mg/kg 飼料投

与群の乳汁中では、代謝物 E が投与期間を通じて微量（0.003～0.01 µg/g）検出されたが、休薬 3 日後には検出されなかった。（参照 2）

表 19 50 mg/kg 飼料投与群の乳用雄子牛における臓器及び組織中濃度（µg/g）

分析対象化合物	フェノチオカルブ		D		E		L	
	15	28	15	28	15	28	15	28
肝臓	0.07	0.06 0.03	0.32	0.14 0.09	0.04	0.05 0.08	0.08	0.08 0.04
血清	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01 <0.01	0.02	0.01 0.01	<0.01	<0.01 <0.01
腎臓	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01 <0.01	0.02	0.02 0.01	<0.01	0.01 <0.01
小腸	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01 <0.01	0.01	0.02 0.01	<0.01	<0.01 <0.01
筋肉	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01 <0.01	<0.01	0.01 0.01	<0.01	<0.01 <0.01
脂肪	0.01	0.01 0.02	0.05	0.01 <0.01	0.02	0.02 0.05	0.02	0.04 0.03

注) 表中の投与開始 15 日後の数値は 1 頭、28 日後の数値は 2 頭の値。

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 2）

表 20 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)	B6C3F <sub>1</sub> マウス	雄 10	0、140、700、 3,500 (経口)	140	700	700 mg/kg 体重以上で自発運動及び洗顔運動の低下、痛反応、触反応、懸垂力及び腹筋緊張度の低下 3,500 mg/kg 体重で正向反射消失、眼瞼下垂、体温低下

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
	自発運動量	B6C3F <sub>1</sub> マウス	雄 10	0、140、700、 3,500 (経口)	—	140	140 mg/kg 体重で 投与 110~120 分後 に低下 700 mg/kg 体重で 投与 20~130 分後 及び 190~200 分後 に低下 3,500 mg/kg 体重 で投与 20 分後以降 低下
	体温変化	Fischer ラット	雄 10	0、120、 600 (経口)	120	600	600 mg/kg 体重で 投与 2 時間後に最 大 4℃低下
呼吸・ 循環器系	呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0、0.5、1、5、10 (静脈内)	0.5	1	1 mg/kg 体重以上 で呼吸数増加 10 mg/kg 体重で血 圧及び心拍数低下
			雄 4	0.5+Adr 0.5+ACh (静脈内)	0.5	—	Adr、ACh の作用 に影響を及ぼさな い
平滑筋	摘出子宮 収縮作用	Fischer ラット	雌 5	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> g/mL	—	影響なし
			雌 5	10 <sup>-5</sup> g/mL+ ACh 又は Oxt 10 <sup>-4</sup> g/mL+ ACh 又は Oxt ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL で ACh 及び Oxt の収縮作 用を抑制
	摘出回腸 収縮作用	Hartley モルモット	雄 5	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> g/mL	—	影響なし
			雄 5	10 <sup>-5</sup> g/mL+ ACh 又は His 10 <sup>-4</sup> g/mL+ ACh 又は His ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL で ACh 及び His の収縮作 用を抑制
消化器系	消化管 輸送能 (炭末輸 送能)	B6C3F <sub>1</sub> マウス	雄 10	0、140、700、 3,500 (経口)	140	700	700 mg/kg 体重以 上で炭末輸送能低 下
肝機能	BSP 排泄能	Fischer ラット	雄 10	0、120、600 (経口)	120	600	600 mg/kg 体重で BSP 排泄能低下

注) 溶媒は 0.5%CMC 生理食塩水が用いられた。  
 - : 最大無作用量又は最小作用量は設定されない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フェノチオカルブ (原体) のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 2)

表 21 急性毒性試験概要 (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	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,150	1,200	自発運動の低下、歩行失調、呼吸数減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、流涙、呼吸困難 雌雄: 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F <sub>1</sub> マウス 雌雄各 10 匹	7,000	4,860	自発運動の低下、歩行失調、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、呼吸数減少、流涙、間欠的な四肢の痙攣 雄: 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 2,550 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌 6 匹		1,380	摂食不良、摂食廃絶、腹臥又は横臥姿勢、歩行不能、微弱呼吸 雌: 1,063 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	2,430	2,080	自発運動の低下、歩行失調、呼吸数減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、流涙、呼吸困難 雌雄: 1,600 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F <sub>1</sub> マウス 雌雄各 10 匹	>8,000	>8,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	439	428	自発運動の低下、歩行失調、呼吸数減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、流涙、呼吸困難 雌雄: 347 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F <sub>1</sub> マウス 雌雄各 10 匹	731	595	自発運動の低下、歩行失調、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、呼吸数減少、流涙、間欠的な四肢の痙攣 雄: 600 mg/kg 体重以上で死亡例

				雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	764	803	自発運動の低下、歩行失調、呼吸数減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、流涙、呼吸困難 雄：578 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：690 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F <sub>1</sub> マウス 雌雄各 10 匹	3,480	3,510	自発運動の低下、歩行失調、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥又は側臥姿勢、呼吸数減少、流涙、間欠的な四肢の痙攣 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		自発運動の低下、閉眼、流涎、不整呼吸 雄：1.11 mg/L 以上で死亡例 雌：1.79 mg/L 以上で死亡例
		>1.79	>1.79	

フェノチオカルブの代謝物 B、D、E、I、L 及び O 並びに原体混在物 S、T 及び V 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 22 に示されている。(参照 2)

表 22 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、鼻出血 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
D	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,500	1,840	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、鼻出血、下痢 雄：1,674 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,395 mg/kg 体重以上で死亡例
E	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,630	3,100	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、振戦、鼻出血、眼出血、流涙 雌雄：2,197 mg/kg 体重以上で死亡例
I	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,550	1,460	自発運動の低下、抑うつ、昏睡 雌雄：1,200 mg/kg 体重以上で死亡例
L	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	745	730	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、振戦、流涙 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：660 mg/kg 体重以上で死亡例
O	Wistar ラット	2,710	3,600	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、振戦、



	雌雄各 10 匹			横転、鼻出血 雄：2,009 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,894 mg/kg 体重以上で死亡例
S	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	620	622	自発運動低下、抑うつ、昏睡 雌雄：518 mg/kg 体重以上で死亡例
T	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	3,400	2,600	自発運動の低下、抑うつ、昏睡、流涙 雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,083 mg/kg 体重以上で死亡例
V	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

## (2) 急性遅発性神経毒性試験

白色レグホン種雌成鶏（一群 10 羽）を用いたカプセル経口（原体：0 及び 3,000 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。投与は 2 回（第 1 回投与 21 日後に第 2 回投与）とし、観察は第 2 回投与 21 日後まで行われた。陽性対照として TOCP を 1,000 mg/kg 体重で 1 回経口投与した。

検体投与群では、第 1 回及び第 2 回投与の 1～6 日後に軟便がほぼ全例に認められ、体重の低値及び摂餌量の低下がみられたが、遅発性神経毒性を示す臨床症状及び病理所見は認められなかった。TOCP 投与群では、投与 11 日後から開脚姿勢を伴った失調性歩行が認められ、投与 21 日後の病理組織学的検査では坐骨神経に脱髄及び軸索変性が認められた。

本試験において、フェノチオカルブに急性遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フェノチオカルブ原体の日本白色種ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、結果はいずれも陰性であった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Draize 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 900 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	100	300	900
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	6.5	19.9	59.8
	雌	2.1	7.0	21.1	63.4

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で TP 減少等が、雌で RBC 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.5 mg/kg 体重/日、雌：7.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ カリウム増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ 下垂体絶対及び比重量増加</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TP 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 及び Ht 減少</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## （2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、900 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300	900	1,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	21.2	63.1	85.1
	雌	2.2	22.7	67.7	87.8

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で尿酸増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：2.1 mg/kg 体重/日、雌：2.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（肝臓の肝内門脈枝の内膜肥厚に関しては [14.] 参照）

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ 腸間膜リンパ節：髄索のプラズマ細胞増生</li> <li>・ 脾臓の髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ PLT 及び Lym 増加</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝内門脈枝の内膜肥厚</li> <li>・ 腸間膜リンパ節：髄索の出血、肥満細胞浸潤及びプラズマ細胞増生</li> </ul>
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 粗毛</li> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ ALP 減少</li> <li>・ 肝内門脈枝の内膜肥厚</li> <li>・ 腸間膜リンパ節：髄索の出血<sup>§</sup>及び肥満細胞浸潤<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 粗毛</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ ALP 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ BUN 及び尿酸増加</li> <li>・ Cre 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿酸増加</li> <li>・ Ret 増加</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：900 ppm 投与群では有意差は認められないが毒性影響と判断した。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 900 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	100	300	900
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.8	20.3	60.7	191
	雌	8.5	27.7	82.0	242

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：20.3 mg/kg 体重/日、雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 28 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
900 ppm	・脾絶対及び比重量増加	・副腎絶対及び比重量減少
300 ppm 以上	・T.Chol 増加	・T.Chol 及び Glu 増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### （４）6 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>3</sup>＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、4 及び 8 mg/kg 体重/日）投与による 6 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験は 1 年間慢性毒性試験の予備試験として実施されたものであり、病理組織学的検査は行われなかった。

8 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で、投与 15～22 日及び 25 日の投与後に、流涎、振戦、強直性痙攣、横臥、歩行困難等が認められた。これらの症状は投与 4～5 時間後に発現し、5～10 分間持続した後消失した。この 1 例を除き、いずれの投与群の動物にも検体投与によると考えられる影響は認められなかった。（参照 2）

#### （５）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、30、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.02	19.6	65.8
	雌	2.32	23.1	76.9

いずれの投与群においても投与に起因すると考えられる臨床症状及び神経病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で統計学的に有意な体重増加抑制及び摂餌量減少が、雌で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少傾向が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：19.6 mg/kg 体重/日、雌：23.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

<sup>3</sup> 本試験は、検査項目、検査動物数が不足しており、評価に必要な科学的知見が十分に得られていないため、参考資料とした。

## (6) 28日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた吸入（原体：0、40、120及び360 mg/m<sup>3</sup>、6時間/日、6日/週）暴露による28日間亜急性吸入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。

360 mg/m<sup>3</sup>投与群では、暴露開始10日後から雌雄ともに死亡が認められ、試験終了時における死亡率（切迫と殺を含む）は雄で90%、雌で100%であった。360 mg/m<sup>3</sup>投与群の切迫と殺動物及び生存動物においてもRBC、Ht及びHb減少が認められ、生化学検査値にも120 mg/m<sup>3</sup>投与群と同様の傾向がみられた。

本試験において、120 mg/m<sup>3</sup>以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌でHb減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも40 mg/m<sup>3</sup>であると考えられた。（参照2）

表30 28日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
360 mg/m <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（9例）</li> <li>・自発運動低下、流涎、鼻汁増加、被毛粗剛</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・心筋炎</li> <li>・胸腺萎縮</li> <li>・脾髄外造血</li> <li>・肝うっ血及び小葉中心性肝細胞壊死</li> <li>・腎尿細管内顆粒状物質</li> <li>・肺うっ血、水腫及び出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（全例）</li> <li>・自発運動低下、流涎、鼻汁増加、被毛粗剛、筋緊張低下、立毛、貧血、尿失禁</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・心筋炎</li> <li>・胸腺萎縮</li> <li>・脾髄外造血</li> <li>・肝うっ血及び小葉中心性肝細胞壊死</li> <li>・腎尿細管内顆粒状物質</li> <li>・肺うっ血、水腫及び出血</li> </ul>
120 mg/m <sup>3</sup> 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻汁増加</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・Ht減少</li> <li>・ALT増加</li> <li>・PL及びカルシウム減少</li> <li>・脾絶対、比重量及び対脳重量比減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎、鼻汁増加</li> <li>・Hb減少、WBC増加</li> <li>・AST及びALT増加</li> <li>・ALP、T.Chol、PL、TP及びAlb減少</li> </ul>
40 mg/m <sup>3</sup>	毒性所見なし	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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1.5、3及び6 mg/kg 体重/日）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31に示されている。

6 mg/kg 体重/日投与群の雌で、投与26週及び52週にカリウム減少が認められたが、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査等で腎障害を示唆する結果が得ら

れていなことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び6 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重減少等が認められたので、無毒性量は雄で1.5 mg/kg 体重/日、雌で3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 31 1 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
6 mg/kg 体重/日	・振戦（投与 3~5、35、45 週）、よろめき歩行（投与 4、44 週）、強直性痙攣（投与 35、45 週）、流涎（投与 4、35、45 週）、横臥（投与 35、45 週）、呼吸促迫（投与 35、45 週）及び歩行困難（投与 35、45 週） <sup>a</sup>	・振戦（投与 35、44 週）、強直性痙攣（投与 35、44 週）、間代性痙攣（投与 26 週）、流涎（投与 26、35、44、49 週）、横臥（投与 35、44 週）、呼吸促迫（投与 35、44 週）及び歩行困難（投与 35、44 週） <sup>a</sup> ・体重減少（投与 17~52 週） <sup>c</sup>
3 mg/kg 体重/日以上	・異臭（投与 41~52 週） <sup>b</sup> 、被毛の汚れ/光沢の消失（投与 41~52 週） <sup>b</sup> ・体重減少（3 mg/kg 体重で 29~52 週、6 mg/kg 体重で 41~52 週） <sup>c</sup>	3 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
1.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

a：臨床所見について統計学的解析は実施されていないが、毒性影響と判断した。

b：3 mg/kg 体重/日投与群のみの所見。統計学的解析は実施されていないが、毒性影響と判断した。

c：統計学的有意差は認められないが毒性影響と判断した。

## （2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット [主群（104 週と殺群）：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群（52 週及び 78 週と殺群）：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌（原体：0、30、600 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）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。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	600	1,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.86	37.3	83.7
	雌	1.94	39.9	88.2

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変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 33 に示されている。

1,200 ppm 投与群の雄では死亡率が上昇したため、同群雄の生存例の全て（8 例）が投与 103 週でと殺され、各検査に供された。

600 ppm 以上投与群の雄に精巣重量の低下がみられたが、検体投与の影響を示す病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、肝内門脈枝の内膜肥厚等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.86 mg/kg

体重/日、雌：1.94 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 2)

(肝臓の肝内門脈枝の内膜肥厚に関しては [14.] 参照)

表 33-1 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
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率上昇</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC、Ht 及び Hb 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝臓壊死</li> <li>・膵臓外分泌腺萎縮</li> <li>・尿ケトン体及び Bil 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Ht 及び Hb 減少</li> <li>・TP 減少</li> <li>・尿ケトン体及び Bil 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝臓壊死</li> <li>・膵臓外分泌腺萎縮</li> <li>・心臓線維化</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・TP 及び Alb 減少</li> <li>・尿酸及び BUN 増加</li> <li>・精巢絶対及び比重量減少</li> <li>・肝内門脈枝の内膜肥厚、肝臓萎縮</li> <li>・胃浮腫</li> <li>・小腸色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・尿酸増加</li> <li>・肝内門脈枝の内膜肥厚、肝臓萎縮</li> <li>・腎臓再生上皮</li> <li>・胃浮腫</li> <li>・小腸色素沈着</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 33-2 52 週と殺群 (1 年間慢性毒性試験群) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC 及び Ht 減少</li> <li>・好中球百分率上昇</li> <li>・リンパ球百分率低下</li> <li>・肝臓萎縮</li> <li>・小腸色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・Ht 及び Hb 減少</li> <li>・PLT 及び WBC 増加</li> <li>・TP 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・肝臓萎縮</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・TP 及び Alb 減少</li> <li>・尿酸増加</li> <li>・尿ケトン体及び Bil 増加</li> <li>・肝内門脈枝の内膜肥厚</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿酸増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝内門脈枝の内膜肥厚</li> <li>・胃浮腫</li> <li>・小腸色素沈着</li> </ul>
30 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 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub> マウス [主群 (104 週と殺群) : 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群 (52 週及び 78 週と殺群) : 一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌 (原体 : 0、100、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 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。

表 34 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	2,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.7	313	812
	雌	17.5	356	930

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変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 35 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：14.7 mg/kg 体重/日、雌：17.5 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 2）

表 35-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎糸球体硬化</li> <li>肝脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝脂肪変性</li> <li>前胃粘膜角化亢進及び線維化</li> <li>腺胃胃小窩拡張</li> <li>食道粘膜角化亢進</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>RBC 及び Ht 減少</li> <li>MCV、MCH 及び MCHC 増加</li> <li>WBC 減少</li> <li>BUN 増加</li> <li>脾臓色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>RBC 減少</li> <li>MCV、MCH 及び MCHC 増加</li> <li>尿酸減少</li> <li>前胃浮腫</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35-2 52 週と殺群（1年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>RBC 及び Ht 減少</li> <li>MCH 及び MCHC 増加</li> <li>WBC 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>MCV 及び MCH 増加</li> <li>尿酸減少</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、各世代の 2 産目の母動物の一部（P 世代：各群雌 5 匹、F<sub>1</sub> 世代：各群雌 10 匹）については、妊娠 21 日に帝王切開して胎児の奇形学的検査が行われた。



また、F<sub>2b</sub> 児動物については、離乳後 13 週間成育状況の観察が行われた。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	800	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.4	13	54
		雌	4.0	16	64
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.6	14	59
		雌	4.3	17	70
	F <sub>2</sub> 世代	雄	3.7	15	60
		雌	4.1	17	66

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群の P、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雄で体重増加抑制等、200 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌で胎盤重量増加等、児動物では 800 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 200 ppm (P 雄: 13 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 14 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 15 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (P 雌: 4.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 4.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 4.1 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (P 雄: 13 mg/kg 体重/日、P 雌: 16 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 14 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 17 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 15 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、200 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌で着床率低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 50 ppm (P 雄: 3.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 4.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 3.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 4.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 3.7 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 4.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、5)

(肝臓の肝内門脈枝の内膜肥厚に関しては [14.] 参照)

表 37 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		F <sub>2</sub> （離乳後 13 週まで観察）		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制（投与 1~26 週）及び摂餌量減少（投与 1~10 週）</li> <li>肝内門脈枝の内膜肥厚による狭窄</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制（投与 1~6 週）及び摂餌量減少（投与 1~4 週）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>肝内門脈枝の内膜肥厚による狭窄</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>肝内門脈枝の内膜肥厚による狭窄</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>肝内門脈枝の内膜肥厚による狭窄</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>
		<着床所見> ・着床率低下	<着床所見> ・黄体数減少 ・着床数減少				
	200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし	<着床所見> ・胎盤重量増加 ・着床率低下	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm				毒性所見なし			
児動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存率低下</li> <li>体重増加抑制</li> <li>発育分化（耳介展開、切歯萌出、毛生、眼瞼開裂）遅延</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>発育分化（眼瞼開裂）遅延</li> </ul>		/	
		<F <sub>1b</sub> 胎児所見> 毒性所見なし		<F <sub>2b</sub> 胎児所見> ・生存胎児数減少 ・死胚率上昇			
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし			

/：該当なし

## （2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%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 38 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で自発運動の低下等の一般状態の変化及び体重増加抑制が、300 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重及び骨化遅延等の変異の増加に加え、低頻度ではあるが検体投与に関連したと考えられる外表奇形（脳瘤等）が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 38 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>失調性歩行<sup>a</sup></li> <li>流涎（妊娠 13~16 日）</li> <li>膣分泌物（妊娠 15 日）</li> <li>体重増加抑制（妊娠 6~16 日）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重</li> <li>外表奇形（脳瘤、胸壁破裂、腹壁破裂）</li> <li>骨化遅延</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>自発運動の低下<sup>a</sup></li> <li>頭部の不随意運動<sup>a</sup></li> <li>被毛汚染（妊娠 17、18 日）</li> </ul>	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

<sup>a</sup>: 投与 30 分後から 1~1.5 時間にわたり、10~100%の動物において繰り返し観察された。300 mg/kg 体重/日投与群の自発運動の低下（妊娠 16~18 日に認められた）を除き、観察時期及び頻度は不明。

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 12 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 100<sup>4</sup> mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 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、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 100 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 2）

## 1 3. 遺伝毒性試験

フェノチオカルブ（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-K1）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験並びに小核試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されている。DNA 修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経路試験では陰性であったが、代謝活性化系存在下の *in vitro* 染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄小核試験で陽性の結果が得られた。しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もあり、いずれにせよ、本剤に発がん性は認められないことから、これらの遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられた。

食品安全委員会は、これらのことを総合的に検討し、フェノチオカルブの ADI 及び ARfD の設定は可能であると判断した。（参照 2）

<sup>4</sup> 予備試験において、295 mg/kg 体重/日投与群で母動物全例が死亡し、109 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児に低体重が認められたことから、本試験における最高用量は 100 mg/kg 体重/日と設定された。

表 39 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> (H-17、M-45 株)	500~10,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-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-K1)	50~200 µg/mL (-S9) 10~40 µg/mL (+S9)	+S9 で陽性
宿主経路	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群雄 5 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
in vivo	小核試験	BDF <sub>1</sub> マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陽性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B 及び K (植物及び土壌由来)、D 及び H (動物、植物及び土壌由来)、E 及び L (動物及び土壌由来)、I (動物及び植物由来)、N (土壌由来) 並びに O (動物由来) 並びに原体混在物 R、S、T、U 及び V の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 40 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2)

表 40 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、T1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
D			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
E			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
H			1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
I			0.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
K			0.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
L			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
N			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
O			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
S			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
T			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
U			1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
V			5~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

Fischer ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験② [10. (2)]、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において認められた肝内門脈枝の内膜肥厚に関して、種々の検討試験が実施された。

##### (1) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生試験

Fischer ラット（一群雄 20 匹）にフェノチオカルブを 8 週間混餌 [原体：0、1,200、2,400 及び 3,600 ppm（平均検体摂取量：0、87.6、163 及び 220 mg/kg 体重/日）] 投与し、肝内門脈枝の内膜肥厚が誘発される投与量及び投与期間並びに肥厚内膜の組織性状について検討された。また、門脈内圧亢進による影響を受けることが推察される脾臓についても病理組織学的検査が実施された。

いずれの投与群においても、投与期間を通して体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。投与群では、投与 4 週以降に肝内門脈枝の内膜肥厚の発生がみられ、6 週以降には全例に認められた。発生時期及びグレードには投与量との相関はみられなかった。肥厚内膜の組織性状について各種染色法を用いて検討した結果、膠原線維の増殖が主体で、動脈硬化症の場合に知られているカルシウム、酸性粘液多糖類又は脂質の沈着及び平滑筋細胞の増殖は認められなかった。脾臓に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。（参照 2）

##### (2) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に、フェノチオカルブを 7 週間混餌 [原体：0 及び 1,200 ppm（平均検体摂取量：107 mg/kg 体重/日）] 投与した後、検体無添加飼料で 12 週間飼育して回復性試験が実施された。なお、回復群は 4 週間間隔で 3 区間に分け、それぞれ回復第 I 期、第 II 期及び第 III 期とされた。

投与群における肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験結果は表 41 に示されている。

検体投与によって発生した肝内門脈枝の内膜肥厚のグレード及び内膜肥厚部の面積率は、投与終了後経時的に低下し、回復の傾向が認められた。（参照 2）

表 41 投与群における肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験結果

検査時期	検査動物数	体重増加量	摂餌量	BSP濃度 <sup>1)</sup>	肝重量 <sup>2)</sup>	肝内門脈枝の内膜肥厚のグレード別発生頻度			内膜肥厚部の面積率(%) <sup>3)</sup>
						±	+	++	
投与期間(7週間)	5	対照群の21%減	対照群の10~17%減	35%**	116* 136**	0/5	3/5	2/5	77.8
回復第I期(4週間)	5	有意な増加	NS	59%**	NS	0/5	3/5	2/5	55.7*
回復第II期(8週間)	5	有意な増加	NS	NS	NS	1/5	4/5	0/5	42.8**
回復第III期(12週間)	5	NS	NS	NS	NS	1/5	4/5	0/5	42.5**

1)：表中の数値は対照群を 100 とした値。

2)：上段は絶対重量、下段は比重量、いずれも数値は対照群を 100 とした値。

3)：内膜肥厚部の面積率 [(内膜肥厚部の面積/肝内門脈枝の内腔面積)×100] を算出し、投与期間終了時の値と各回復期間終了時の値が比較された。

\*：p<0.05、\*\*：p<0.001 (Student の t 検定)

NS：有意差なし。

### (3) 3系統のラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度の比較試験

Fischer ラット、Wistar ラット及び SD ラット (いずれも雌雄各 10 匹) に、フェノチオカルブを 6 週間混餌 [1,200 ppm (平均検体摂取量: 96.3~113 mg/kg 体重/日)] 投与し、各系統における肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度が比較された。

各系統及び同週齢の背景データと比較して、いずれの系統においても雌雄ともに、体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下傾向並びに肝絶対及び比重量増加傾向が認められた。

各系統における肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度は表 42 に示されている。いずれの系統の雌雄においても検体投与によると考えられる肝内門脈枝の内膜肥厚が認められたが、その発生頻度及びグレードはともに Fischer ラットで最も高かった。(参照 2)

表 42 各系統における肝内門脈枝の内膜肥厚の発生頻度

性別	グレード	系統		
		Fischer	Wistar	SD
雄	軽度	5/10	7/10	4/10
	中等度	5/10	1/10	2/10
雌	軽度	6/10	7/10	3/10
	中等度	3/10	0/10	0/10

### (4) ラットの肝内門脈枝の内膜肥厚の生体機能に及ぼす影響検討試験

Fischer ラット (一群雄 10 匹) に、フェノチオカルブを 7 週間混餌 [原体: 0、

30 及び 1,200 ppm（平均検体摂取量：0、2.3 及び 86.9 mg/kg 体重/日）] 投与し、生体機能（血圧、心拍数及び BSP 排泄能）に及ぼす影響について検討された。

1,200 ppm 投与群では、体重増加抑制、摂餌量減少並びに肝臓及び脾臓の絶対及び比重量増加が認められた。

血圧及び心拍数について、投与 5 週には 5 日間、投与 6 週には毎日測定されたが、いずれの投与群においても有意な差はみられなかった。投与期間終了時に実施された BSP 排泄能の測定では、1,200 ppm 投与群で BSP の排泄促進が認められ、肝機能の亢進が示唆された。病理組織学的検査では、いずれの投与群においても脾臓、腹部大動脈、腹部大静脈及び肝外門脈には異常は認められなかった。肝臓では、1,200 ppm 投与群の全例に中等度～重度の肝内門脈枝の内膜肥厚が認められたが、30 ppm 投与群ではこの病変は認められなかった。

以上の結果から、フェノチオカルブの投与によって発生した肝内門脈枝の内膜肥厚が循環器系に及ぼす影響はないものと考えられた。（参照 2）

#### **（5）イヌを用いた肝内門脈枝の内膜肥厚の発生検討試験**

ビーグル犬（雌雄各 3 匹、対照群は雌雄各 2 匹）にフェノチオカルブを 6 週間カプセル経口（原体：0 及び 8 mg/kg 体重/日）投与して、肝内門脈枝の内膜肥厚の発生検討試験が実施された。なお、雌 1 例が投与開始 10～13 日後に強直性痙攣を示したため、本例についてのみ、投与開始 14 日後以降の投与量が 4 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

投与群の雄 1 例に嘔吐（投与 40、41 日）、雌 1 例に自発運動の減少（投与 8 日～投与終了日）及び嘔吐（投与 18、20 及び 35 日）、別の雌 1 例に強直性痙攣（投与 10、11 及び 13 日）が認められたが、死亡例はなく、体重、摂餌量及び臓器重量（腎臓、肝臓及び脾臓）に検体投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査においても、肝内門脈枝に異常は認められなかった。（参照 2）

#### **（6）ラットの肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用検討試験**

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に、フェノチオカルブ及び抗動脈硬化剤であるエラスチーム®を単独又は同時に混餌投与して、肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用について検討された。群構成は表 43 に、結果は表 44 に示されている。

フェノチオカルブ投与によって生じた肝内門脈枝内膜肥厚の発生頻度及び肥厚面積率には、エラスチーム®の同時投与による明確な軽減効果は認められなかった。内膜肥厚部の吸光度は、エラスチーム®の同時投与により用量相関性を伴って減少した。この減少は膠原線維密度の低下を示唆するもので、肝内門脈枝内膜肥厚病変は、エラスチーム®の投与によりその線維密度が軽減されるものと考えられた。（参照 2）

表 43 肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用検討試験の群構成

試験群	飼料中の設定濃度 (ppm)		平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	
	フェノチオカルブ	エラスチーム®	フェノチオカルブ	エラスチーム®
対照群				
F	1,200		106	
F+E1	1,200	1,100	104	95.1
F+E2	1,200	2,200	101	185
F+E4	1,200	4,400	104	380
E1		1,100		94.9
E2		2,200		198
E4		4,400		392

表 44 肝内門脈枝の内膜肥厚の軽減作用検討試験結果

試験群	体重	摂餌量	肝重量 <sup>1)</sup>		肝病変発生頻度		内膜肥厚部の面積率 (%) <sup>2)</sup>	内膜肥厚部の吸光度
			絶対重量	比重量	肝内門脈枝内膜肥厚	小葉間結合組織疎鬆化		
F	増加抑制	有意な減少	121**	137***	5/5	0/5	74.3	100
F+E1	増加抑制	有意な減少	115**	131***	5/5	0/5	55.4***	75***
F+E2	増加抑制	有意な減少	113*	134***	5/5	1/5	69.3	70***
F+E4	増加抑制	有意な減少	118**	133***	5/5	5/5	75.1	59***
E1	対照群と同等	対照群と同等	NS	NS	0/5	2/5		
E2	対照群と同等	対照群と同等	NS	NS	0/5	2/5		
E4	対照群と同等	対照群と同等	NS	NS	0/5	5/5		

<sup>1)</sup> : 表中の数値は対照群を 100 とした値。

<sup>2)</sup> : 内膜肥厚部の面積率 [(内膜肥厚部の面積/肝内門脈枝の内腔面積)×100] を算出し、フェノチオカルブ単独投与群の値と比較した。

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (Student の t 検定)

NS : 有意差なし。



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェノチオカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>Cで標識したフェノチオカルブのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェノチオカルブの体内吸収率は、投与後48時間で69.0～93.9%と算出された。臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。排泄は速やかであり、腸肝循環を受け最終的には主に尿中に排泄された。尿、糞及び胆汁中に未変化のフェノチオカルブは検出されず、尿中の主要代謝物はOで、そのほかにF、H及びIが認められた。糞中及び胆汁中の代謝物も尿中とほぼ同じであった。

<sup>14</sup>Cで標識したフェノチオカルブのみかんを用いた植物体内運命試験の結果、果皮ではフェノチオカルブが49.7%TRRを占め、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。果肉中では代謝物Fのみが微量(2.1%TRR)検出された。

フェノチオカルブ並びに代謝物B、D及びIを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フェノチオカルブ並びに代謝物B、D及びIの最大残留値はいずれもみかん(果皮)に認められ、それぞれ11.1(フェノチオカルブ)、0.34(代謝物B)、0.34(代謝物D)及び0.15(代謝物I) mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、フェノチオカルブ投与による影響は、主に肝臓(肝内門脈枝の内臓肥厚等)及び血液(貧血)に認められた。発がん性は認められなかった。

ラットを用いた繁殖試験において黄体数の減少及び着床率の低下が認められた。また、ラット発生毒性試験において、母動物に毒性が認められる用量で胎児に外表奇形(脳瘤等)が認められた。

遺伝毒性試験では、DNA修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経路試験では陰性であったが、代謝活性化系存在下の*in vitro*染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄小核試験で陽性の結果が得られた。しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もあり、いずれにせよ、本剤に発がん性は認められないことから、これらの遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられ、ADI及びARfDの設定は可能と考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェノチオカルブ(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量等は表45に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表46にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェノチオカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の13 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.13 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

<b>ADI</b>	0.015 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	1.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
<b>ARfD</b>	0.13 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	13 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 45 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0、30、100、300、900 ppm	雄：6.5 雌：7.0	雄：6.5 雌：7.0
		雄：0、1.8、6.5、19.9、 59.8 雌：0、2.1、7.0、21.1、 63.4	雄：TP減少等 雌：RBC及びHt減少	雄：TP減少、T.Chol 増加 雌：Ht及びRBC減少
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、30、300、900、 1,200 ppm	雄：2.1 雌：2.2	雄：2.1 雌：2.2
		雄：0、2.1、21.2、 63.1、85.1 雌：0、2.2、22.7、 67.7、87.8	雌雄：尿酸増加等	雌雄：尿酸増加等
90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、30、300、1,000 ppm	雄：19.6 雌：23.1	雄：19.6 雌：23.1	
	雄：0、2.02、19.6、 65.8 雌：0、2.32、23.1、 76.9	雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 雌：体重増加抑制傾向 及び摂餌量減少傾向  (亜急性神経毒性は認 められない)	雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 雌：体重及び摂餌量の 減少傾向  (亜急性神経毒性は認 められない)	
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、30、600、1,200 ppm	雄：1.86 雌：1.94	雄：1.86 雌：1.94	
	雄：0、1.86、37.3、 83.7 雌：0、1.94、39.9、 88.2	雌雄：体重増加抑制、 肝内門脈枝の内膜肥厚 等  (発がん性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制、 生化学検査値の変動等  (発がん性は認められ ない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験	0、50、200、800 ppm	親動物 P雄：13 P雌：4.0 F <sub>1</sub> 雄：14 F <sub>1</sub> 雌：4.3 F <sub>2</sub> 雄：15 F <sub>2</sub> 雌：4.1 児動物 P雄：13 P雌：16 F <sub>1</sub> 雄：14 F <sub>1</sub> 雌：17 F <sub>2</sub> 雄：15 F <sub>2</sub> 雌：17 繁殖能 P雄：3.4 P雌：4.0 F <sub>1</sub> 雄：3.6 F <sub>1</sub> 雌：4.3 F <sub>2</sub> 雄：3.7 F <sub>2</sub> 雌：4.1	親動物 雄：3.6 雌：4.1 児動物 雄：15.1 雌：16.6
		P雄：0、3.4、13、54 P雌：0、4.0、16、64 F <sub>1</sub> 雄：0、3.6、14、59 F <sub>1</sub> 雌：0、4.3、17、70 F <sub>2</sub> 雄：0、3.7、15、60 F <sub>2</sub> 雌：0、4.1、17、66	親動物 雄：体重増加抑制等 雌：胎盤重量増加等 児動物：体重増加抑制等 繁殖能：着床率低下等	親動物(雌)：胎盤重量増加及び着床率低下 児動物：体重増加抑制等  (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：30 胎児：100  母動物：自発運動の低下等 胎児：外表奇形等	母動物：30 胎児：100  母動物：一般状態の変化 胎児：低体重等  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300、900 ppm	雄：20.3 雌：27.7	雄：20.3 雌：27.7
		雄：0、5.8、20.3、60.7、191 雌：0、8.5、27.7、82.0、242	雌雄：T.Chol 増加等	雌雄：T.Chol 増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、2,000、5,000 ppm	雄：14.7 雌：17.5	雄：14.7 雌：17.5
		雄：0、14.7、313、812 雌：0、17.5、356、930	雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、50、100	母動物：100 胎児：100  母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100  母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、1.5、3、6	雄：1.5 雌：3  雌雄：体重減少等	雄：1.5 雌：3  雌雄：一般状態の異常 及び体重減少
ADI			NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.015	NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.015
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間 慢性毒性試験	イヌ 1年間 慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 46 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	800、1,000、1,250、 1,560、1,950	雌雄：－  雌雄：自発運動の低下等
	2世代繁殖試験	0、50、200、800 ppm	P雄：13 P雌：16  雄：体重増加抑制（投与 1~26 週）及び 摂餌量減少（投与 1~10 週） 雌：体重増加抑制（投与 1~6 週）及び 摂餌量減少（投与 1~4 週）、着床率低下
		P雄：0、3.4、13、54 P雌：0、4.0、16、64 F <sub>1</sub> 雄：0、3.6、14、59 F <sub>1</sub> 雌：0、4.3、17、70 F <sub>2</sub> 雄：0、3.7、15、60 F <sub>2</sub> 雌：0、4.1、17、66	
発生毒性試験	0、30、100、300	母動物：30 胎児：100  母動物：頭部の不随意運動 胎児：外表奇形（脳瘤、胸壁破裂、腹壁 破裂）	
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、140、700、3,500	雄：140  自発運動の低下等
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、140、700、3,500	雄：－  自発運動量の低下
	急性毒性試験	雄：3,750、5,000、7,000、 13,000 雌：1,880、2,550、3,570、 5,000、7,000、9,800	雌雄：－  雌雄：自発運動の低下等
ARfD			NOAEL：13 SF：100 ARfD：0.13
ARfD 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	代謝物 III	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N</i> -formyl, <i>N</i> -methylthiocarbamate
C	代謝物 VII	bis-(4-phenoxybutyl)thiosulfinate
D	代謝物 VIII <i>N</i> -monodesmethyl fenothiocarb	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N</i> -methylthiocarbamate
E	代謝物 IX	methyl 4-phenoxybutylsulfone
F	代謝物 XI	phenol
G	代謝物 XII	<i>S</i> -4-phenoxybutylthiocarbamate
H	代謝物 XIV 4'-OH-fenothiocarb	<i>S</i> -4-(4'-hydroxyphenoxy)butyl <i>N,N</i> -dimethylthiocarbamate
I	代謝物 XV <i>N</i> -CH <sub>2</sub> OH-fenothiocarb	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N</i> -hydroxymethyl, <i>N</i> -methylthiocarbamate
J	代謝物 XVI	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N,N</i> -dihydroxymethylthiocarbamate
K	代謝物 XX	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N,N</i> -dimethylthiocarbamate sulfoxide
L	代謝物 XXI	methyl 4-phenoxybutylsulfoxide
M	代謝物 XXII	phenoxyacetic acid
N	代謝物 XXIII	4-phenoxybutylsulfonic acid
O	代謝物 XXVIII	methyl 4-(4'-hydroxyphenoxy)butylsulfone
P	代謝物 XXIX	bis-(4-phenoxybutyl)thiosulfonate
Q	代謝物 XXXI	<i>S</i> -4-phenoxybutyl <i>N</i> -hydroxymethylthiocarbamate
R	(原体混在物)	—
S	(原体混在物)	—
T	(原体混在物)	—
U	(原体混在物)	—
V	(原体混在物)	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Adr	アドレナリン
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BSP	ブromoサルファレイン
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Glu	グルコース (血糖)
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Oxt	オキシトシン
PHI	最終使用から収穫までの日数
PIBU	ピペロニルブトキシド
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網赤血球数
SKF-525A	プロアジフェン
T <sub>1/2</sub>	消失半減期



TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					フェノチオカルブ			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (露地) (果肉) 昭和 54 年	2	3,000	2	3	0.017	0.016	0.005	0.005
				7	0.011	0.010	0.004	0.004
				14	0.021	0.020	0.006	0.006
	2	2,000	2	3	0.010	0.010	0.148	0.144
				7	0.008	0.008	0.106	0.096
				14	0.006	0.006	0.131	0.120
みかん (露地) (果皮) 昭和 54 年	2	3,000	2	3	5.63	5.42	6.00	6.00
				7	6.66	6.57	8.00	7.70
				14	6.28	6.16	4.80	4.50
	2	2,000	2	3	9.54	9.45	6.20	6.20
				7	6.48	6.42	5.20	5.20
				14	5.70	5.61	6.40	6.30
みかん (露地) (果肉) 昭和 55 年	2	2,800	2	3	<0.005	<0.005	0.003	0.003
				7	<0.005	<0.005	0.009	0.008
				14	<0.005	<0.005	0.003	0.003
	2	1,750	2	3	<0.005	<0.005	0.007	0.007
				6	0.017	0.016	0.106	0.104
				14	<0.005	<0.005	0.007	0.007
みかん (露地) (果皮) 昭和 55 年	2	2,800	2	3	2.82	2.72	4.00	3.98
				7	2.53	2.42	3.50	3.46
				14	2.71	2.66	3.10	3.07
	2	1,750	2	3	7.54	7.44	7.92	7.86
				6	5.86	5.77	7.80	7.46
				14	6.07	5.74	7.40	7.20
みかん (露地) (果肉) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	0.005	0.005	0.005	0.005
				7	0.005	0.005	0.007	0.007
				14	0.005	0.005	0.010	0.010
	2		2	3	0.013	0.012	0.023	0.022
				8	0.011	0.010	0.012	0.012
				14	0.007	0.006	0.008	0.008
みかん (露地) (果皮) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	3.81	3.80	2.68	2.36
				7	3.52	3.27	1.84	1.68
				14	2.42	2.40	1.96	1.88
	2		2	3	11.1	10.8	7.68	7.44
				8	8.85	8.42	6.24	5.84
				14	8.48	8.32	5.92	5.68
みかん (露地) (果肉) 昭和 59 年	2	2,500	2	7			0.017	0.016
				14			<0.005	<0.005
				2	7			<0.005
	2		2	7			5.96	5.94
				14			3.96	3.82
				2	7			1.39
昭和 59 年	2	2,500	2	14			1.35	1.29

注)・散布には 35%乳剤が用いられた。

・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					フェノチオカルブ		B		D		I	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
公的分析機関												
みかん (露地) (果肉) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	3	0.013	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				8	0.011	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みかん (露地) (果皮) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	3.81	3.80	0.19	0.18	0.04	0.04	0.04	0.04
				7	3.52	3.27	0.16	0.16	0.03	0.03	0.08	0.08
			2	3	11.1	10.8	0.34	0.33	0.08	0.08	0.15	0.14
				8	8.85	8.42	0.31	0.30	0.06	0.06	0.08	0.08
社内分析機関												
みかん (露地) (果肉) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				7	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	3	0.023	0.022	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				8	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みかん (露地) (果皮) 昭和 57 年	2	1,750	2	3	2.68	2.36	0.24	0.23	0.18	0.18	0.09	0.09
				7	1.84	1.68	0.19	0.16	0.14	0.13	0.05	0.04
			2	3	7.68	7.44	0.32	0.31	0.34	0.32	0.14	0.12
				8	6.24	5.84	0.29	0.26	0.29	0.28	0.07	0.07
				14	5.92	5.68	0.34	0.32	0.29	0.28	0.04	0.04

注)・散布には 35%乳剤が用いられた。

・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

< 参照 >

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 フェノチオカルブ（殺ダニ剤）（平成 21 年 7 月 27 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
3. 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 15 号）
4. フェノチオカルブ 食品健康影響評価に係る追加資料（平成 26 年 3 月 20 日）：クミアイ化学工業株式会社、未公表
5. 農薬抄録 フェノチオカルブ（殺ダニ剤）（平成 26 年 3 月 20 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表

フェノチオカルブに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）  
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成26年10月22日～平成26年11月20日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
<p>1. 当物質の毒性に間にする記載は一部分かりにくいです。以下のように提案いたします。</p> <p>2. 当物質の発癌性試験においては、ラットならびにマウスで比較的高用量で毒性所見がみられたが、回復試験においてほとんどの所見は回復傾向を示していた。よってNOAELはそれぞれ30ppmならびに100ppmとした。</p> <p>3. 一方、遺伝毒性試験において、種々の試験では陰性結果であったが <i>in vivo</i> 小核試験で陽性結果がえられた。当物質の薬理所見での体温低下作用が小核誘発したものであり、長期発癌性試験における毒性所見は遺伝毒性由来ではない判断した。</p>	<p>1. ～3. について</p> <p>ラット及びマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11.(2)及び(3)] において回復群は設けられておらず、2年間の試験終了時までには、ラットでは600 ppm以上、マウスでは2,000 ppm以上投与群で毒性所見が認められていたため、無毒性量をそれぞれ30 ppm及び100 ppmと設定したものです。</p> <p>また、本剤においてはラット及びマウスを用いたいずれの試験でも発がん性は認められておらず、代謝活性化系存在下の <i>in vitro</i> 染色体異常試験及び経口投与によるマウス骨髄細胞を用いた <i>in vivo</i> 小核試験で得られた遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられました。</p> <p>これらについては、評価書のそれぞれの項目に既に記載されており、修正の必要はないと考えています。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。