

（案）

農薬評価書

フェンヘキサミド

（第2版）

2015年6月17日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1		頁
2		
3	○審議の経緯.....	3
4	○食品安全委員会委員名簿.....	3
5	○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
6	○要約.....	6
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	7
9	1. 用途.....	7
10	2. 有効成分の一般名.....	7
11	3. 化学名.....	7
12	4. 分子式.....	7
13	5. 分子量.....	7
14	6. 構造式.....	7
15	7. 開発の経緯.....	7
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	9
18	1. 動物体内運命試験.....	9
19	(1) ラット.....	9
20	(2) 畜産動物（ヤギ）.....	13
21	2. 植物体内運命試験.....	13
22	(1) ぶどう.....	13
23	(2) りんご.....	14
24	(3) トマト.....	14
25	(4) レタス.....	15
26	(5) えんどう.....	15
27	3. 土壌中運命試験.....	16
28	(1) 好氣的土壌中運命試験.....	16
29	(2) 土壌吸着試験.....	17
30	(3) エージング土壌におけるカラムリーチング試験.....	17
31	4. 水中運命試験.....	17
32	(1) 加水分解試験.....	17
33	(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	18
34	(3) 水中光分解試験（自然水）.....	18
35	5. 土壌残留試験.....	19
36	6. 作物残留試験.....	19
37	(1) 作物残留試験.....	19
38	(2) 推定摂取量.....	19

1	7. 一般薬理試験.....	20
2	8. 急性毒性試験.....	21
3	(1) 急性毒性試験.....	21
4	(2) 急性神経毒性試験.....	22
5	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
6	10. 亜急性毒性試験.....	23
7	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	23
8	(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	24
9	(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	25
10	(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	26
11	(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	26
12	(6) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	27
13	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	28
14	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	28
15	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	28
16	(3) 2年間発がん性試験(マウス).....	29
17	12. 生殖発生毒性試験.....	31
18	(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	31
19	(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	32
20	(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	32
21	(4) 発生毒性試験(ウサギ).....	32
22	13. 遺伝毒性試験.....	33
23		
24	Ⅲ. 食品健康影響評価.....	34
25		
26	・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	40
27	・別紙2: 検査値等略称.....	41
28	・別紙3: 作物残留試験成績.....	43
29	・別紙4: 推定摂取量.....	45
30	・参照.....	46
31		
32		

1 <審議の経緯>

2 ー第1版関係ー

- 1999年 8月 24日 初回農薬登録
- 2005年 7月 19日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ホップ）
- 2005年 8月 3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0803001号）（参照1）
- 2005年 8月 5日 関係書類の接受（参照2～47）
- 2005年 8月 18日 食品安全委員会第107回会合（要請事項説明）（参照48）
- 2005年 10月 12日 農薬専門調査会第37回会合（参照49）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照50）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請、同接受（厚生労働省発食安第0718014号）（参照51）
- 2006年 7月 20日 食品安全委員会第153回会合（要請事項説明）（参照52）
- 2006年 10月 20日 追加資料受理（参照53）
- 2007年 2月 19日 農薬専門調査会総合評価第二部会第8回会合（参照54）
- 2007年 3月 28日 農薬専門調査会幹事会第14回会合（参照55）
- 2007年 5月 10日 食品安全委員会第189回会合（報告）
- 2007年 5月 10日 より6月8日 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 6月 18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
- 2007年 6月 21日 食品安全委員会第195回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照57）
- 2008年 4月 30日 残留農薬基準告示（参照58）

3

4 ー第2版関係ー

- 2014年 11月 6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設定依頼（適用拡大：りんご）
- 2015年 1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0108第7号）
- 2015年 1月 13日 関係書類の接受（参照60～66）
- 2015年 1月 20日 第545回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 4月 27日 第44回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 6月 17日 第124回農薬専門調査会幹事会

5

6 <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
本間清一
見上 彪

野村一正
畑江敬子
本間清一

畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

1

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

2

3 <食品安全委員会農薬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 真

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 真

平塚 明

吉田 緑

* : 2005年10月1日から

4

(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 真

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

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

布柴達男

根岸友恵

林 真

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

5

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

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

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****

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

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清
長野嘉介

林 眞
本間正充
松本清司
與語靖洋
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
浅野 哲
篠原厚子

清家伸康
林 眞
平塚 明
福井義浩

藤本成明
堀本政夫
山崎浩史
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
小澤正吾
川口博明
桑形麻樹子

腰岡政二
佐藤 洋
杉原数美
根岸友恵

細川正清
本間正充
山本雅子
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
井上 薫
加藤美紀

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

要 約

ヒドロキシアニリド系殺菌剤である「フェンヘキサミド」(CASNo.126833-17-8)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(りんご)の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(ぶどう、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、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、フェンヘキサミド投与による影響は、主に血液(ハインツ小体増加、RBC減少等：イヌ松本専門委員修文)及び腎臓(腎尿細管拡張)に認められた。神経毒性、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェンヘキサミド(親化合物のみ)と設定した。

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1年間慢性毒性試験の17.5 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0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

また、フェンヘキサミド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、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた630 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

【松本専門委員より】

ハインツ小体、貧血はイヌのみで認められているようです。要約と食品健康影響評価に「イヌ」を追記してはどうでしょうか。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：フェンヘキサミド

7 英名：fenhexamid (ISO名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：N-(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサン
12 カルボキサミド

13 英名：N-(2,3-dichloro-4-hydroxyphenyl)-1-methylcyclohexane
14 carboxamide

15

16 **CAS(No.126833-17-8)**

17 和名：N-(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサン
18 カルボキサミド

19 英名：N-(2,3-dichloro-4-hydroxyphenyl)-1-methylcyclohexane
20 carboxamide

21

22 **4. 分子式**

23 $C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$

24

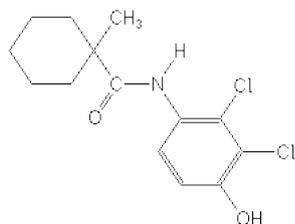
25 **5. 分子量**

26 302.20

27

28 **6. 構造式**

29



30

31

32 **7. 開発の経緯**

33 フェンヘキサミドは、現バイエルクロップサイエンス株式会社によって開発された
34 ヒドロキシアニリド系の殺菌剤であり、灰色かび病菌等の発芽管伸長を抑制すること又

- 1 は菌糸伸長を阻害することにより植物体への感染を阻害するものと考えられている。
- 2 国内では、1999年に初回登録が取得され、みかん、もも、きゅうり、トマト等に
- 3 登録されている。海外では米国、EU、韓国等において登録されている。今回、農
- 4 薬取締法に基づく適用拡大申請（りんご）がなされている。
- 5

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フェンヘキサミドのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -フェンヘキサミド」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）からフェンヘキサミドの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。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吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -フェンヘキサミドを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に ^{14}C -フェンヘキサミドを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中の薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 3）

表 1 血漿中の薬物動態学的パラメータ¹⁾

投与群	単回		単回		反復	
	1		100		1	
投与量(mg/kg 体重)	1		100		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	0.167	0.167	1.5	0.667	0.167	0.167
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) ²⁾	0.071	0.064	3.3	2.5	0.079	0.104
$T_{1/2}$ (hr)	10.4	10.2	10.1	11.9	10.1	9.5
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$)	0.903	0.569	57.9	35.0	0.58	0.74

¹⁾：血漿中濃度曲線から算出された。

²⁾：血漿中最高濃度は、相対濃度（血漿中放射能濃度/単位重量当たりの投与放射能濃度）に投与量を乗じることにより算出された。）

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で得られた単回投与後の胆汁、尿及び動物体中放射能の合計から、フェンヘキサミドの吸収率は投与後 48 時間で少なくとも 97.0% と考えられた。（参照 3）

②分布

血中濃度推移の検討 [1. (1)①a] に用いた動物の試験終了時（単回投与では投与 48 又は 72 時間後、反復投与では最終投与 48 時間後）の体内分布が検討され

1 た。

2 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。いずれの臓
3 器及び組織中でも残留放射能濃度は低値であったが、胃・腸管、肝臓及び腎臓で
4 比較的高い分布が認められた。

5 また、Wistar ラット(各時間雄1匹)に低用量の¹⁴C-フェンヘキサミドを単
6 回経口投与し、投与1、4、8、24及び72時間後の全身オートラジオグラフィー
7 並びに定量的解析が実施された。

8 投与4及び72時間後の定量的オートラジオグラフィーの結果は表3に示され
9 ている。各臓器とも投与4時間後の残留放射能が最も高く、その後、経時的に減
10 少し、72時間後の残留放射能は僅かであった。特定の臓器又は組織への蓄積は
11 認められなかった。(参照3)

12

13

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度(μg/g)^a

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与48又は72時間後
単回	1	雄 ^b	胃・腸管(0.0272)、肝臓(0.0027)、腎臓(0.0018)、骨(0.0008)、心臓(0.0008)、カーカス ¹ (0.0006)、脾臓(0.0005)、赤血球(0.0005)、精巣(0.0003)、筋肉(0.0003)、肺(0.0003)、脳(0.0003)、皮膚(0.0003)、血漿(0.0002)
		雌	胃・腸管(0.124)、肝臓(0.0062)、腎臓(0.0048)、カーカス(0.0018)、脾臓(0.0005)、筋肉(0.0005)、血漿(0.0004)、肺(0.0004)、皮膚(0.0004)、赤血球(0.0002)
単回	100	雄	胃・腸管(12.0)、肝臓(0.947)、腎臓(0.415)、腎脂肪(0.294)、カーカス(0.137)、血漿(0.0767)、脾臓(0.0628)、皮膚(0.0496)、肺(0.0476)、骨(0.0440)、赤血球(0.0377)
		雌	胃・腸管(8.53)、肝臓(0.507)、腎臓(0.285)、カーカス(0.113)、脾臓(0.0428)、筋肉(0.0394)、皮膚(0.0351)、血漿(0.0324)、赤血球(0.0289)
反復	1	雄	胃・腸管(0.149)、肝臓(0.0107)、腎臓(0.0048)、腎脂肪(0.0035)、血漿(0.0011)、骨(0.0008)、肺(0.0007)、カーカス(0.0007)、脾臓(0.0006)、赤血球(0.0005)
		雌	胃・腸管(0.113)、肝臓(0.0052)、腎臓(0.0042)、子宮(0.0011)、脾臓(0.0005)、皮膚(0.0005)、血漿(0.0003)、赤血球(0.0002)

14 ^a: 臓器/組織中の放射能濃度は、相対濃度(臓器/組織中放射能濃度/単位重量当たりの投与放射能濃度)
15 に投与量を乗じることにより算出された。

16 ^b: 試料採取は投与72時間後

17

18 表3 投与4及び72時間後の定量的オートラジオグラフィー(μg/g)

¹ 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。)

投与 4 時間後	投与 72 時間後
肝臓(0.210)、腎皮質(0.0952)、褐色脂肪(0.0494)、腎髄質(0.0428)、心臓(0.0316)、副腎(0.0291)、血液(0.0277)	肝臓(0.0027)、腎皮質(0.0018)、腎髄質(0.0018)、骨(0.0008)、心臓(0.0008)、血液(0.007)

③代謝

血中濃度推移の検討 [1. (1)①a] で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で得られた尿、糞及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 4 に示されている。

尿中には未変化のフェンヘキサミド、フェンヘキサミドのグルクロン酸抱合体(代謝物Ⅱ)、水酸化体(代謝物Ⅲ、Ⅴ及びⅦ)及び水酸化体の抱合体(代謝物Ⅳ、Ⅵ及びⅧ)が認められた。糞中には主に未変化のフェンヘキサミドが認められ、ほかにフェンヘキサミドのグルクロン酸抱合体(代謝物Ⅱ)及び水酸化体(代謝物Ⅲ、Ⅴ及びⅦ)が認められた。胆汁中には主にフェンヘキサミドのグルクロン酸抱合体(代謝物Ⅱ)が認められたほか、未変化のフェンヘキサミド及びフェンヘキサミドの水酸化体の抱合体(代謝物Ⅳ、Ⅵ及びⅧ)が認められた。(参照 3)

表 4 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	投与後採取時間 (hr)	フェンヘキサミド	代謝物		
						Ⅱ	Ⅲ / Ⅴ / Ⅶ	Ⅳ / Ⅵ / Ⅷ
単回	1	雄	尿	72	4.44	10.0	1.77	6.04
			糞	72	57.5	0.26	1.14	ND
		雌	尿	48	23.1	3.82	1.87	1.46
			糞	48	52.0	ND	1.34	ND
	100	雄	尿	48	2.38	3.74	1.33	6.72
			糞	48	66.1	ND	1.61	ND
		雌	尿	48	2.41	13.1	0.17	2.09
			糞	48	65.3	ND	0.74	ND
反復	1	雄	尿	48	5.08	6.26	0.88	3.65
			糞	48	69.2	0.35	1.69	ND
		雌	尿	48	20.5	8.19	1.83	2.17
			糞	48	49.4	0.17	0.80	ND
十二指腸	1	雄	尿	48	0.37	0.96	0.08	0.47
			糞	48	7.43	ND	ND	ND
			胆汁	48	20.8	72.7	ND	1.34

ND : 検出されず

フェンヘキサミドのラット生体内での代謝経路は、フェニル基水酸基のグルクロン酸抱合化及びシクロヘキシル環の水酸化の後、グルクロン酸又は硫酸抱合化

1 であると考えられた。

3 ④排泄

4 a. 尿及び糞中排泄

5 血中濃度推移の検討 [1. (1)①a] で得られた投与後 48 又は 72 時間の尿及び糞
6 を用いて排泄試験が実施された。

7 尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

8 尿及び糞中排泄率は、投与後 24 時間で 70%以上、投与後 48 又は 72 時間で
9 85.7~95.1%であり、主に糞中へ排泄された。

10 また、Wistar ラット (雄 5 匹) に低用量の ¹⁴C-フェンヘキサミドを単回経口
11 投与し、投与後 72 時間の呼気を捕集したが、¹⁴CO₂ 及びその他の揮発性化合物
12 の量は約 0.02%TAR であり、フェンヘキサミドは二酸化炭素及びその他の揮発
13 性化合物へ代謝されないと考えられた。(参照 3)

15 表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR) 永田専門委員修正

投与後時間 (hr)	群	単回				反復	
		投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
24	尿	18.0	26.4	10.6	14.2	13.1	30.0
	糞	58.2	46.0	67.2	55.9	65.2	45.6
48	尿	21.6	30.2	14.2	17.7	16.0	30.0
	糞	68.1	63.2	74.8	73.4	79.0	56.0
72	尿	22.3					
	糞	63.4					

17 b. 胆汁中排泄

18 胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雄 6 匹) に低用量で ¹⁴C-フェ
19 ンヘキサミドを単回十二指腸投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

20 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

21 十二指腸に投与後 48 時間以内に胆汁中へ約 95.2%TAR、糞へ 8.1%TAR、尿
22 へ 1.8%TAR が排泄され、排泄速度は速やかであった。本試験並びに尿及び糞中
23 排泄試験 [1. (1)④a] の結果から、放射能は胆汁とともに十二指腸に分泌された
24 後、腸肝循環を受け、最終的に大部分が糞として体外へ排泄されると考えられた。
25 主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。(参照 3)

26 表 6 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与後時間 (hr)	24	48
胆汁	95.2	95.2
尿	1.74	1.75
糞	7.95	8.13

合計	105	105
胃・腸管		0.021
動物体		0.044
回収率		105

(2) 畜産動物(ヤギ)

泌乳期ヤギ(品種不明、雌1頭)に¹⁴C-フェンヘキサミド 10 mg/kg 体重/日(133 mg/kg 飼料相当)を3日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与6時間後の可食部の残留放射能濃度は、肝臓が4.68 µg/g、腎臓が3.27 µg/g、筋肉(円回内筋、脇腹、腰等)及び脂肪(皮下、大網等)は0.032~0.126 µg/gであった。

乳汁及び最終投与6時間後の組織における総残留放射能濃度並びに代謝物は表7に示されている。

乳汁中には未変化のフェンヘキサミドは認められず、代謝物IIが最大で70.9%TRR認められた。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中には未変化のフェンヘキサミドが19.0~54.0%TRR、代謝物III及び代謝物IIが最大で31.5及び31.1%TRR、代謝物IVが10%TRR未検出された。(参照63)

表7 乳汁及び最終投与6時間後の組織における総残留放射能濃度並びに代謝物

試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	フェンヘキサミド		代謝物 (%TRR)
		%TRR	µg/g	
乳汁 ^a	0.189	ND	ND	II(70.9)
乳汁 ^b	0.044	ND	ND	II(59.3)
肝臓	4.68	54.0	2.53	III(28.1)
腎臓	3.27	21.0	0.687	II(31.1)、III(24.0)、IV(9.4)
筋肉	0.035	19.0	0.007	II(23.9)、III(18.1)、
脂肪	0.085	36.0	0.031	III(31.5)、II(9.0)

^a: 午後採取(投与6~8時間後)

^b: 午前採取(投与前)

ND: 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

ぶどう(品種: Müller-Thurgau)の房に水和剤に調製した¹⁴C-フェンヘキサミドを375及び560 g ai/haの用量で2週間間隔で2回散布し、最終処理0、10及び14日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、房への散布日と同日に房直上及び直下の葉、各1又は2枚に2回(合計で483 µg ai)塗布し、最終処理14日後に、塗布した葉及び果実を採取して移行性試験が実施された。

移行性試験の結果、塗布14日後の塗布葉及び果実からそれぞれ54.1~60.0%TAR及び約0.01%TARの残留放射能が回収された。放射能は葉から果

1 実への移行性は低い~~し~~ないことが示唆された。 上路専門委員修文

2 果実中の総残留放射能は、2房の平均で処理0日に5.88(5.70~6.06) mg/kg
3 であり、うち表面洗浄液中に約93%TRRが分布していた。処理14日後では5.11
4 mg/kgの残留放射能が検出され、97.5%TRRが有機溶媒相から検出された。

5 果実中の残留放射能のほとんどは未変化体のフェンヘキサミドで87.9%TRR
6 (4.49 mg/kg)を占めた。代謝物は、IIが2.7%TRR(0.14 mg/kg)、VIが3.2%TRR
7 (0.17 mg/kg)が認められたほか、III、V等がそれぞれ0.5%TRR以下(0.03 mg/kg
8 以下)認められた。(参照4)

9 **【上路専門委員より】**

果実で残留放射能が僅かながら回収されたことから修正しました。ご検討下さい。りんご、
トマトでも同様。

10
11 **(2) りんご**

12 りんご(品種: James Grive)表面に水和剤に調製した¹⁴C-フェンヘキサミド
13 を収穫1及び3週間前に、0.3 mg ai/果実(1回当たり750 g ai/haで4回処理し
14 た場合と同等)の用量で2回塗布し、最終処理0及び7日後の果実を採取して植
15 物体内運命試験が実施された。また、りんご表面への塗布日と同一日に標的とす
16 る果実の直上及び直下の葉各2枚に0.3 mg aiで塗布し、最終処理7日後に、果
17 実を採取して移行性試験が実施された。

18 移行性試験の結果、処理7日後に果実から0.03~0.04%TRRが回収された。

19 放射能のは葉から果実への移行性は低いことが示唆された。~~しなかつた。~~ 上路專
20 門委員修文

21 塗布処理後の 與語専門委員のコメントに基づき事務局修文 果実の総残留放射
22 能は、処理0日に2.10 mg/kg、処理7日後で1.34 mg/kgであった。放射能は主
23 に表面洗浄液中に認められ、処理0日で96.8%TRR(2.03 mg/kg)、処理14日
24 後で94.0%TRR(1.26 mg/kg)が検出された。

25 残留放射能中の成分のほとんどは未変化のフェンヘキサミドで、処理0及び7
26 日後でそれぞれ89.0%TRR(1.87 mg/kg)及び89.5%TRR(1.20 mg/kg)であっ
27 た。ほかに、代謝物V及びVIが合計で処理0日及び7日後に0.7%TRR(0.01
28 mg/kg)及び1.5%TRR(0.01 mg/kg)、代謝物III及びIVが合計で処理0日及び7
29 日後に0.6%TRR(0.01 mg/kg)及び1.3%TRR(0.01 mg/kg)認められた。(参
30 照5)

31
32 **(3) トマト**

33 トマト(品種: Bonset F1)表面に水和剤に調製した¹⁴C-フェンヘキサミドを
34 10.8 mg ai/果実の用量で10日間隔で3回塗布し、最終処理10日後の果実を採
35 取して植物体内運命試験が実施された。また、トマト表面への塗布日と同一日に
36 別のトマト樹の標的とする果実の直上及び直下の葉各2枚に0.79 mg aiで塗布

1 し、最終処理 10 日後に、果実、葉、茎及び花梗を採取して移行性試験が実施さ
2 れた。

3 移行性試験の結果、処理 10 日後に処理葉及び果実から処理放射能の 63.5～
4 66.7%TRR 及び 0.01%未満～0.02%TRR が回収された。放射能のは葉から果実
5 への移行性は低かしな~~った~~。 上路専門委員修文

6 果実に散布後の果実全体の総残留放射能は、処理直後及び 10 日後にそれぞれ
7 2.1 mg/kg 及び 1.67 mg/kg であった。放射能の大部分は表面洗浄液から回収さ
8 れ、その成分のほとんどは未変化のフェンヘキサミド (89.3%TRR ; 1.49 mg/kg)
9 であった。

10 抽出の結果、水相から 8.9%TRR の放射能が検出され、13 種類の成分が同定さ
11 れた。このうち、代謝物Ⅱ及び XXIV が合計で 1.6%TRR (0.03 mg/kg) 検出さ
12 れた。主要代謝物は、代謝物Ⅲ及びⅣで合計 4.2%TRR (0.07 mg/kg) 検出され
13 た。また、代謝物Ⅵ及びⅤがそれぞれ 0.4%TRR (0.01 mg/kg) 検出された。そ
14 の他の同定できなかった代謝物は 0.2～0.8%TRR の範囲であった。(参照 6)

15 (4) レタス

16 レタス(品種: Victoria King)に顆粒水和剤に調製した¹⁴C-フェンヘキサミド
17 を 843 g ai/ha の用量で 5 葉期に第 1 回、収穫期の大きさの 1/2 の作物ステージ
18 (収穫 7 日前)に第 2 回の合計 2 回散布し、最終処理 7 日後(第 1 回処理 35 日
19 後)のレタスを採取して植物体内運命試験が実施された。

20 98.1%TRR の放射能が抽出され、そのうちジクロロメタン相に 92.2%TRR
21 (18.3 mg/kg) 及び水相に 5.9%TRR (1.16 mg/kg) が存在した。ジクロロメタ
22 ン相の大部分は未変化のフェンヘキサミド(90.7%TRR ; 18.0 mg/kg)であった。
23 水相からは代謝物 XXIV 及びⅡがそれぞれ 2.6%TRR (0.51 mg/kg) 及び 0.3%TRR
24 (0.06 mg/kg) 検出された。ほかに代謝物Ⅳが 0.7%TRR (0.13 mg/kg) 及び代
25 謝物Ⅵが 0.1%TRR (0.01 mg/kg 未満)認められた。(参照 7)

26 (5) えんどう

27 えんどう(品種: Edula)に水和剤に調製した¹⁴C-フェンヘキサミドを、1,690
28 g ai/ha の用量で第 1 回は開花開始時、第 2 回は花の満開時に散布し、最終処理 9
29 日後の青刈り体、最終散布 21 日後のつる及びさや並びに最終散布 77 日後の乾燥
30 子実を採取して植物体内運命試験が実施された。

31 最終処理 上路専門委員修文 9 及び 21 日後の総残留放射能は、青刈り体に 24.0
32 mg/kg、つる及びさやに 14.3 mg/kg 及び 0.23 mg/kg であり、90%TRR 以上がジ
33 クロロメタン相(通常抽出)に抽出された。

34 一方、最終散布 77 日後に採取された乾燥子実の総残留放射能は 0.20 mg/kg で
35 あり、通常抽出では 31.0%TRR にとどまった。

36 ジクロロメタン相(通常抽出)から回収された放射能のうち、青刈り体、さや
37
38

及びつるでは、それぞれ 85.7、84.5 及び 77.5%TRR が未変化のフェンヘキサミドであった。乾燥子実では、ジクロロメタン相から回収された放射能 (17.0%TRR) のうち 9.5%TRR が未変化のフェンヘキサミドであった。塩酸を含む溶媒で徹底抽出を行い、ジクロロメタン相と水相に分画したところ、ジクロロメタン相において青刈り体及びつるからさらに少量 (それぞれ 0.4%TRR)、乾燥子実から 11.4%TRR のフェンヘキサミドが回収された。

水相を酸加水分解したところ、青刈り体、さや及びつるでは、フェンヘキサミド、代謝物Ⅴ及びⅢが認められた。この結果から、フェンヘキサミドは未抱合体/グルコース抱合体として存在し、水酸化誘導体アグリコンとして存在していると考えられた。

残留放射能は、青刈り体ではフェンヘキサミド(遊離体+抱合体) 87.1%TRR、シクロヘキシル-2-OH (遊離体+抱合体) 0.3%TRR 及びシクロヘキシル-4-OH (遊離体+抱合体) 0.3%TRR として認められた。つるでは、同じく 86.4%TRR、0.4%TRR、0.3%TRR が、さやでは 81.2%TRR、ND、0.4%TRR であった。乾燥子実ではフェンヘキサミド(遊離体+抱合体) 20.9%TRR が認められた。(参照 8)

植物におけるフェンヘキサミドの主要代謝経路は、フェニル基水酸基のグルコース抱合化(代謝物Ⅱ)及びシクロヘキシル環 2 又は 4 位の水酸化(代謝物Ⅴ又はⅢ)の後の抱合化(代謝物Ⅵ及びⅣ)であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土(米国)、砂土(ドイツ)、壤質砂土(ドイツ)及び砂壤土(ドイツ)の水分含量を砂壤土(米国)では 0.33 バールにおける水分含量の 75%、他の土壤では最大容水量の 40%に調整し、¹⁴C-フェンヘキサミドを 1.69 mg ai/kg 土壤となるように添加し、20℃の暗条件下で 100 又は 365 日間²インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。揮発性化合物はポリウレタン栓で捕捉された。

フェンヘキサミドはいずれの土壤中でも好氣的条件下では急速に消失し、半減期は、1 日以内であった。試験期間中の¹⁴CO₂の発生量は 100 日間で 17.8~20.6%TAR、365 日後で 29.9%TAR であった。13 種類以上の分解物を分離したが、単一の分解物として 6%TAR を超えるものはなかった。これらはいずれも試験開始後 1 週間で最大に達し、その後減少した。¹⁴CO₂以外の主要分解物は、フェンヘキサミドの脱塩素を伴う縮合又は重合により形成された 2 量体(分解物 X)及び 3 量体(分解物 XIII)であった。このほか、フェンヘキサミドの芳香環の水

² 砂壤土(米国)で 365 日間、その他で 100 日間

1 酸基のメチル化及び脱塩素化が起こり、芳香環の開裂を経て分解された。試験開
2 始後抽出性放射能は急速に減少し、結合性放射能が60日までに最大81%TARに
3 達したが、その後減少に転じた。滅菌土壌中では、試験開始28日後で結合性放
4 射能は5.8%TARであった。このことから好氣的土壌中での結合性放射能は微生物
5 によるフェンヘキサミドの分解物であると考えられた。(参照9)

7 (2) 土壌吸着試験

8 4種類の土壌〔淡色黒ボク土(北海道)、細粒グライ土(石川)、褐色火山灰
9 土(茨城)及び砂丘未熟土(宮崎)〕を用いてフェンヘキサミドの土壌吸着試験
10 が実施された。

11 Freundlichの吸着係数 K_{ads} は2.45~12.7、有機炭素含有率により補正した吸
12 着係数 $K_{ads_{oc}}$ は157~892であった。(参照10)

14 (3) エージング土壌におけるカラムリーチング試験

15 砂土(ドイツ)に ^{14}C -フェンヘキサミドを2.45 mg ai/kg 乾土となるように添
16 加し、1又は30日間、 $20\pm 1^{\circ}C$ の暗条件下でエージングした土壌をカラム(内径
17 50 mm、充填高さ約28 cm)に積層し、水393 mLを継続的に48時間継続的
18 に上路専門委員修文溶出させ、フェンヘキサミドのエージング土壌におけるカ
19 ラムリーチング試験が実施された。

20 エージング期間中にフェンヘキサミドは速やかに分解され、処理0日に
21 72.1%TARから処理30日後には1.5%TARに減少した。分解物XIV、IX、XIII、
22 X等は、処理1日後に最大値を示し(2.5~8.3%TAR)、その後減少した(処理
23 30日後で1.3~2.7%TAR)。 $^{14}CO_2$ は、処理後1日で0.6%TARから処理後30
24 日には13.7%TARに増加した。

25 溶出液中に認められた放射能は、エージング1及び30日にそれぞれ2.2及び
26 1.8%TARであった。土壌では80~90%TARが上層の1及び2分面に留まっ
27 ていた。その他の土壌分面に認められた放射能はエージング1及び30日にそれぞ
28 れ5及び2%TARであった。土壌分画1には85%TARの放射能が検出され、そ
29 のうち2.2%TARが未変化体として検出された。(参照11)

31 4. 水中運命試験

32 (1) 加水分解試験

33 pH5(酢酸緩衝液)、pH7(トリス緩衝液)及びpH9(ホウ酸緩衝液)各緩
34 衝液に、 ^{14}C -フェンヘキサミドを1.25 mg ai/Lとなるように加えた後、暗条件下
35 の $25^{\circ}C$ で30日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

36 フェンヘキサミドはいずれの緩衝液中でも安定で、pH5、7及び9の条件で分
37 解物は認められなかった。

38 以上のことより、本条件下において、フェンヘキサミドの加水分解はないと考

1 えられた。(参照12)

3 (2) 水中光分解試験(緩衝液)

4 pH 7の滅菌緩衝液(リン酸)に¹⁴C-フェンヘキサミドを1.10 mg/Lとなるよ
5 うに加えた後、25±1℃でキセノン光(光量:106 W/m²、測定波長:290 nm 未
6 満をフィルターでカット)を15日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

7 フェンヘキサミドは光照射により速やかに分解され、¹⁴CO₂への無機化は経時的
8 的に進行し、照射15日間の総量は41.1%TARであった。暗所対照区においては、
9 ¹⁴CO₂は検出されなかった。

10 フェンヘキサミドは速やかに分解し、照射0.5時間後で53.5%TAR、3時間後
11 で6.7%TAR、24時間後には検出限界未満となった。フェンヘキサミドの推定半
12 減期は1時間、自然太陽光(北緯40度、真夏正午)換算では1.8時間であった。

13 分解物XVIIが増加し、処理1時間後に最大(23.6%TAR)となり、その後減少
14 し、24時間後には検出限界未満となった。分解物XV及びXVIは、処理3時間
15 後に最大(7.6及び4.4%TAR)になった後、減少(処理24時間後でそれぞれ2.1
16 及び1.2%TAR)した。フェンヘキサミドの脱塩素化、水酸化が段階的に進み、
17 分解物XVIII及びXXは処理24時間後にそれぞれ3.8及び31.4%TAR、分解物XXI
18 及びペンタオール体の合計は処理5時間後に22.3%TARとなった。フェニル環
19 が開裂して二酸化炭素へ分解する中間体のコハク酸(分解物XXIII)は15日後に
20 最大の27.3%TARとなった。45日間の補充実験では¹⁴CO₂の生成量は49.5%TAR
21 に達し、極性代謝物は¹⁴CO₂へ分解することが示された。

22 フェンヘキサミドの緩衝液中の光分解では、まず、脱塩素化に伴うベンゾオキ
23 サゾールの形成からフェニル基の脱塩素化が進み、次いで、フェニル基に段階的
24 に水酸化が起き、環開裂を経て二酸化炭素への無機化が進むと考えられた。(参
25 照13)

27 (3) 水中光分解試験(自然水)

28 自然水(河川水、ドイツ、pH 7.98)に¹⁴C-フェンヘキサミドを2 mg/Lとな
29 るように加えた後、25±1℃でキセノン光(光量:14.2 W/m²、測定波長:290 nm
30 未満をフィルターでカット)を24時間連続照射し、フェンヘキサミドの自然水
31 での水中光分解試験が実施された。

32 フェンヘキサミドは光照射により分解され、¹⁴CO₂への無機化は経時的に進行
33 し、照射24時間で発生した¹⁴CO₂は15.8%TARであった。暗所対照区において
34 は、¹⁴CO₂は検出されなかった。

35 フェンヘキサミドは速やかに分解し、照射0.5時間後で39.7%TAR、1時間後
36 で21.4%TAR、3時間後には検出限界未満となった。フェンヘキサミドの推定半
37 減期は、光照射区で0.4時間、自然太陽光(北緯40度、真夏正午)換算では0.8
38 時間であった。

フェンヘキサミドに代わって分解物XVIIが増加し、処理0.5時間後に最大(23.5%TAR)となり、その後減少し、10時間後には検出限界未満となった。脱塩素化反応により分解物XVは処理1時間後で最大(4.4%TAR)、分解物XVIは、処理0.5時間後に最大(6.9%TAR)となった後、減少した(処理3時間後でそれぞれ1.4及び0.4%TAR)。

フェンヘキサミドの自然水中の光分解は、脱塩素化に伴うベンゾオキサゾールの形成からフェニル基の脱塩素化が進み、次いで、フェニル基に段階的に水酸化が起き、環開裂を経て二酸化炭素への無機化が進むと考えられた。(参照14)

5. 土壌残留試験

火山灰壤土(栃木)及び沖積砂壤土(新潟)を用いて、フェンヘキサミド及び分解物IXを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表8に示されている。(参照15)

表8 土壌残留試験成績

試験	濃度	土性	推定半減期	
			フェンヘキサミド	代謝物IX
容器内試験	0.2 mg/kg ¹⁾	火山灰壤土	10.9 時間	—
		沖積砂壤土	5.9 時間	—
ほ場試験	160 g ai/ha ²⁾	火山灰壤土	2.2 日	—
		沖積砂壤土	2.5 日	—

¹⁾: 原体、²⁾: 50%顆粒水和剤

—: 算出されず

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実等を用いて、フェンヘキサミド及び代謝物II、V及びVI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。フェンヘキサミドの最大残留値は、最終散布後21日後に収穫したホップ(毬花)の75 mg/kgであった。

可食部において代謝物II、V、VIの最大残留値は、代謝物IIが最終散布後21日後のぶどう(果実)の0.04 mg/kg、代謝物Vが散布42日後のぶどう(果実)の0.76 mg/kg、代謝物VIが散布21日後のぶどう(果実)の0.26 mg/kgであった。(参照16、17)

(2) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、フェンヘキサミドを暴露評価対象物質として食品より摂取される推定摂取量が表9に示されている(別紙4参照)。

1 なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフェンヘキサミドが最
2 大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留
3 農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

5 **表9 食品中より摂取されるフェンヘキサミドの推定摂取量**

	国民平均 (体重：55.1kg)	小児（1～6歳） (体重：16.5kg)	妊婦 (体重：58.5kg)	高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	150	131	243	169

6 【長野専門委員より】

コメントありません。

【三枝専門委員より】

評価案にコメント、異議等はありません。

【浅野専門委員より】

コメントありません。

7. 一般薬理試験

9 マウス、ウサギ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表10に
10 示されている。（参照47）

11 **表10 一般薬理試験**

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄5 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
		日本 白色種 ウサギ	雄3 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	自発運動	ICR マウス	雄5 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄3 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄3 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
体性神経系	運動機能	ICR マウス	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化管	炭末輸送 能	ICR マウス	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
腎臓	腎機能	SD ラット	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液	凝固時間	SD ラット	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	溶血 <i>in vivo</i>	SD ラット	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	溶血 <i>in vitro</i>	SD ラット	雄 5	0.07%、 0.7%、7% ¹⁾	5,000	—	影響なし

1 ¹⁾: 原体濃度(2%クレモホア水溶液で調製)、5,000 mg/kg 体重で経口投与された検体が100%吸収さ
2 れたと仮定すると、血液中の検体濃度は約6.5%
3

4 8. 急性毒性試験

5 (1) 急性毒性試験

6 フェンヘキサミド(原体)を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表11
7 に示されている。(参照18~21)
8

9 表11 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ¹⁾	Wistar ラット 一群雌雄各5匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重投与群の雌雄でアパシー、立毛、雌で痙性歩行(雄:投与約 55 分後~1 日後、雌:投与約 50 分後~4 時間後)死亡例なし
経皮 ²⁾	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ³⁾	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.06	>5.06	
吸入 ⁴⁾	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>0.322	>0.322	症状及び死亡例なし

1 注) 溶媒として¹⁾ 2%クレモホア水溶液、²⁾ 生理食塩液を用いた。

2 ³⁾: ダスト

3 ⁴⁾: エアロゾル

5 (2) 急性神経毒性試験

6 Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、200、630 及
7 び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

8 2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与当日に体温低下が認められたが、投与 7 日
9 以降の検査時には認められなかった。

10 630 mg/kg 体重投与群の雄で投与 7 日にオープンフィールドにおける立ち上がり
11 回数減少が認められたが、用量相関性がなかったこと、自発運動量の検査で
12 活動量の低下を示す結果が得られていないことから投与の影響とは考えられな
13 かった。

14 2,000 mg/kg 体重投与群の雄で脳絶対重量減少が認められたが、用量相関性が
15 ないことから投与の影響とは考えられなかった。

16 自発運動量及び肉眼的病理所見、病理組織学的検査では投与の影響は認められ
17 なかった。

18 本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で体温低下が認められ、雌では
19 検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 630 mg/kg 体重、雌で
20 本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認めら
21 れなかった。(参照 22)

23 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

24 フェンヘキサミド (原体) の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性
25 試験が実施された。その結果、皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。

26 DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) と、DHPW モルモ
27 ットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、いずれも感作性は陰性で
28 あった。

1 NMRI マウスを用いた局所リンパ節増殖試験が実施され、皮膚感作性は認められ
2 なかった。(参照 23~26)

4 10. 亜急性毒性試験

5 (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①

6 Wistar ラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、2,500、5,000、
7 10,000及び20,000 ppm:平均検体摂取量は表12参照)投与による90日間亜急
8 性毒性試験が実施された。

9
10 表12 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		2,500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	202	415	904	1,900
	雌	270	549	1,130	2,820

11 各投与群で認められた毒性所見は表13に示されている。

12 10,000 ppm 投与群の雄、2,500及び20,000 ppm 投与群の雌で認められた Hb
13 増加、20,000 ppm 投与群の雄で認められた MCH 増加及び TP 延長、20,000 ppm
14 投与群の雌雄で認められた PLT 減少及び増加、2,500 及び 10,000 ppm 投与群の
15 雌で認められた WBC 減少は、一貫性又は用量相関性がなく、背景データの範囲
16 内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

17 10,000 ppm 以上投与群の雄で認められた ALP 増加は用量相関性が認められ
18 ず、また、ALP の変化を裏付けるような病理組織学的変化が関連する臓器(肝
19 臓、腎臓、腸管、骨等)に認められなかったことから検体投与による影響とは考
20 えられなかった。

21 20,000 ppm 投与群の雌で認められた尿量の増加、比重及びタンパク排泄量の
22 減少は、背景データの範囲内であることから、検体投与による影響とは考えられ
23 なかった。

24 投与群の雄で肝比重量の減少が認められたが、対照群の2例に極めて高い値が
25 みられたことが原因と考えられたため、検体投与による影響とは考えられなかつ
26 た。

27 本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、AST 及び ALT
28 増加、20,000 ppm 投与群の雌で肝臓にクッパー細胞の増殖巣等が認められたの
29 で、無毒性量は雄で 5,000 ppm (415 mg/kg 体重/日)、雌で 10,000 ppm (1,130
30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

31
32 【西川専門委員より】

波下線部:他の試験でも繰り返し出てきますが、「一貫性」の意味がよくわかりません。

【事務局より】

この部分は初版の当初から記載されており、当時の議事録等も確認しましたが特段の議論は

ありませんでした。事務局でデータを確認した限りでは、4週時に減少が認められていたものが12/13週時には認められていないことを指しているのではないかと考えられます。

表13 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
20,000 ppm		・肝クッパー細胞の増殖巣 ^a 、小葉周辺性肝細胞細胞質の暗調化 ^a 及び核の濃縮 ^a 、肝細胞の濃染 ^a
10,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与5週及び8週以降) ・AST及びALT増加	10,000 ppm 以下 毒性所見なし
5,000 ppm 以下	毒性所見なし	

^a: 有意差はないが、投与の影響と判断した。

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②

Wistarラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、500、5,000及び50,000 ppm:平均検体摂取量は表14参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表14 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		500 ppm	5,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	38.0	404	5,590
	雌	47.4	553	8,100

各投与群で認められた毒性所見は表15に示されている。

50,000 ppm投与群の雄でRBC及びRetの減少傾向^{事務局修正}が認められたが、骨髓組織や骨髓塗抹標本検査において造血器系への影響は認められていないなど、貧血を示唆する結果は得られなかった。

本試験において、5,000 ppm以上投与群の雌雄で尿量増加、飲水量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 ppm(雄:38.0 mg/kg 体重/日、雌:47.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照29)

【西川専門委員より】

波下線部:傾向のみであれば、表15の脚注にその旨記載すべきです。

【事務局より】

有意差がありましたので、本文中の「傾向」を削除いたしました。

表15 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
50,000 ppm	・立毛(投与2~4週)、自発運動低下(投与2~4週)及び反応性低下(投与2~4週) ・体重増加抑制(投与0~4週)	・立毛(投与2~4週)、自発運動低下(投与2週) ・体重増加抑制(投与0~1週) ・無機リン増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・Ret 及び RBC 減少 ・Cre、Ure 及びカルシウム増加 ・無機リン減少 ・尿中タンパク質量減少 ・腎比重量³増加 ・腎尿細管の好塩基性化（髄質外層）、尿細管の拡張及び尿細管円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿タンパク濃度減少 ・腎尿細管の好塩基性化（皮質）、尿細管の拡張、尿細管円柱
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量増加 ・飲水量増加（投与 3 及び 4 週） ・尿中プレアルブミン値減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量増加 ・飲水量増加（投与 3 及び 4 週）
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.5	323	3,420
	雌	54.8	574	6,150

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雌で MCH 減少が認められたが、個体別値は背景データの範囲内（13.7～17.1 pg）で、RBC、赤血球形態及び他の赤血球平均^{松本専門}
^{委員修文}恒数並びに Hb 及び Ht に毒性学的な影響がみられていないため、検体投与による影響とは考えられなかった。

20,000 ppm 投与群の雌で認められた Eos 増加及び 2,000 ppm 投与群の雄で認められた Lym 減少は、一貫性又は用量相関がないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で飲水量増加、Cre 増加、腎尿細管拡張等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：323 mg/kg 体重/日、雌：574 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）

【西川専門委員より】

波下線部：他の試験でも繰り返し出てきますが、検体投与の影響かどうかは不明であり、毒性影響とは考えられなかったの方が良いかもしれません。

表 17 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
-----	---	---

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

20,000 ppm	・飲水量増加(投与1~13週) ・Cre及びUre増加 ・腎比重量の減少 ・腎尿細管の拡張及び尿細管円柱	・飲水量増加(投与1~13週) ・Cre増加及びエリスロポエチン活性の低下 ・腎尿細管の好塩基性化及び尿細管の拡張
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 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、1,000、7,000及び50,000 ppm:平均検体摂取量は表18参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表18 90日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	7,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33.8	238	1,740
	雌	36.8	360	1,860

各投与群で認められた毒性所見は表19に示されている。

50,000 ppm投与群の雌で認められた子宮比重量増加は、病理組織学的変化を伴わなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

7,000 ppm投与群の雌雄に近位尿細管に巨大細胞核が認められたが、同腹の動物で認められたことから、遺伝的要素素因^{西川専門委員修文}によるものと考えられた。

本試験において、7,000 ppm以上投与群の雌雄でハインツ小体の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm(雄:33.8 mg/kg 体重/日、雌:36.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照30)

表19 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・RBC、Hb及びHt減少	・AST、ALT、ALP及びGDH増加 ・肝絶対及び比重量増加
7,000 ppm以上	・ハインツ小体の増加	・ハインツ小体の増加
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZWウサギ(一群雌雄各5匹)を用いた経皮(原体:0、1,000 mg/kg 体重/日、6時間/日)投与による21日間亜急性経皮投与毒性試験が実施された。

検体投与による局所的及び全身的な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1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照31)

1 (6) 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

2 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入（原体：0、10、70 及び 500
3 mg/m³：検体実測濃度は表 20 参照、6 時間/日、ダスト、鼻部）暴露による 28
4 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

5
6 表 20 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）の実検体暴露量

暴露群		10 mg/m ³	70 mg/m ³	500 mg/m ³
検体実測濃度 (mg/m ³)	雄	10.2	68.7	487
	雌	10.2	68.7	487

7
8 各暴露群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

9 500 mg/m³ 暴露群の雄で ODEM 及び P450 活性の増加が認められた。

10 全暴露群の雌雄で握力の増加/減少が認められたが、時間との関連性、用量相関
11 性が認められなかったことから、暴露の影響とは考えられなかった。後肢開脚幅
12 の減少が認められたが、開脚幅が減少した時の神経毒性学的意義は明らかではな
13 く、動物を一定期間固定し高濃度の粉塵を暴露させることによる物理的ストレス等
14 が測定値に関与した可能性が考えられることから、その毒性学的意義は小さいと判
15 断された。

16 大腿骨骨髓塗抹標本を検査した結果、好塩基性骨髓球減少、分葉核好中球減少
17 等の変動が認められたが、骨髓への明らかな毒性影響を示唆するものではなかつ
18 た。

19 本試験において、500 mg/m³ 暴露群の雌雄で肺に細気管支肺胞上皮増生等が認
20 められたので、無毒性量は雌雄とも 68.7 mg/m³ であると考えられた。（参照 32）

21 【松本専門委員より】

「好塩基性骨髓球減少」について、非常に出現頻度の低い血球種なので今一度抄録等を確認
してください。

【事務局より】

報告書では「Basophile Myelocytes」と記載されており、抄録の数値どおりでした。

22
23 表 21 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

投与群	雄	雌
500 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Lym 減少、Seg 増加 ・ 肺絶対及び比重量増加 ・ 細気管支肺胞上皮増生、肺胞マク ロファージ色素貪食及び肺付属リ ンパ節の洞組織球増殖症^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 尿量増加 ・ WBC 及び Lym 減少、Seg 増加 ・ 肺絶対及び比重量増加 ・ 細気管支肺胞上皮増生、肺胞マク ロファージ色素貪食、肺付属リン パ節の洞組織球増殖症
70 mg/m ³ 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

24 ^a：有意差はないが、投与の影響と判断した。

1 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

2 (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

3 ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、500、3,500及び25,000
4 ppm:平均検体摂取量は表22参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施され
5 た。

7 表22 1年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,500 ppm	25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.5	124	918
	雌	19.2	132	947

8 各投与群で認められた毒性所見は表23に示されている。

9 3,500 ppm以上投与群の雌でGST増加が認められた。

10 本試験において、3,500 ppm以上投与群の雌雄でハインツ小体の増加等が認め
11 られたので、無毒性量は雌雄とも500 ppm(雄:17.5 mg/kg 体重/日、雌:19.2
12 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照33)

14 表23 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
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb及びHt減少 ・ALP増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb及びHt減少 ・副腎比重量増加 ・副腎皮質内帯の細胞質内空胞化
3,500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ハインツ小体増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ハインツ小体増加 ・ALP増加
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

16 (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

17 Wistarラット(慢性毒性試験群:一群雌雄各10匹、発がん性試験群:一群雌
18 雄各50匹)を用いた混餌(原体:0、500、5,000及び20,000 ppm:平均検体摂
19 取量は表24参照)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。

21 表24 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		500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.0	292	1,280
	雌	40.0	415	2,070

23 各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

24 検体投与による死亡率増加は認められなかった。

25 血液学的検査において、雄で認められた500及び20,000 ppm投与群WBC減
26 少及び5,000 ppm投与群のWBC増加、20,000 ppm投与群のMCV及びMCHC
27

1 増加、雌で認められた 5,000 ppm 以上投与群の RBC 及び Hb 減少、5,000 ppm
 2 投与群の Ht 減少は、いずれも①時間との関連性や用量相関性がないことから、
 3 検体投与による影響とは考えられなかった。

4 血液生化学的検査において、雄で認められた 5,000 ppm 以上の投与群の Alb
 5 増加及び Chol 減少並びに 5,000 ppm 投与群の Cre 減少は、時間との関連性や用
 6 量相関性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかつ
 7 た。

8 投与 79 週以降に認められた雌の 5,000 ppm 以上投与群の尿比重の低下及び
 9 500 ppm 以上投与群の尿量増加は、時間との関連性や用量相関性がないことから、
 10 検体投与の影響とは考えられなかった。

11 20,000 ppm 投与群の雄でみられた角膜混濁及び水晶体の白内障は、②その頻度
 12 及び程度から、投与の影響とは考えられなかった。

13 20,000 ppm 投与群の雌及び 5,000 ppm 以上投与群の雄で認められた盲腸粘膜
 14 過形成及び壊死性変化/鉍質化は、統計学的有意差がないことから毒性学的な意義
 15 はないと考えられた。

16 本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で GDH 減少等、雌で体重増加抑
 17 制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：28.0 mg/kg 体重/日、
 18 雌：40.0 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。

19 （参照 34）

20 **【西川専門委員より】**

①波下線部：繰り返し出てきますが、意味がよくわかりません。

②波下線部：統計学的に有意なのですか？

【事務局より】

①波下線部：各検査時期で継続的に認められていないことを表していると思われます。

②波下線部： χ^2 検定で有意差は認められていません。

21
 22 **表 25 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
20,000 ppm	・ 甲状腺ろ胞のコロイド変化	・ 飲水量増加 ・ 尿量増加 ・ Ret 増加 ・ ALP 及びナトリウム増加 ・ GDH 減少 ・ 甲状腺ろ胞のコロイド変化
5,000 ppm 以上	・ GDH 減少 ・ 尿タンパク濃度及びタンパク質量減少	・ 体重増加抑制
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

23
 24 **（3）2 年間発がん性試験（マウス）**

25 B6C3F1 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、800、2,400 及

1 び7,000 ppm：平均検体摂取量は表26参照）投与による2年間発がん性試験が
 2 実施された。

3
 4 表26 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	2,400 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	247	807	2,350
	雌	364	1,050	3,180

5 各投与群で認められた毒性所見は表27に示されている。

6 検体投与による死亡率増加は認められなかった。

7 血液学的検査でいくつかの所見が認められたが、背景データの範囲内である等
 8 の理由から、検体投与による影響とは考えられなかった。

9 本試験において、2,400 ppm以上投与群の雄及び7,000 ppm投与群の雌で腎
 10 絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で800 ppm（247 mg/kg
 11 体重/日）、雌で2,400 ppm（1,050 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発が
 12 ん性は認められなかった。（参照35）
 13
 14

【西川専門委員より】

波下線部：数値で示すべきです。

【事務局より】

血液学的検査結果について、抄録では以下の記載があり、初版の審議においてこれらをま
 15 ためて「背景データの範囲内である等」としたと考えられます。評価書の記載についてご検討
 16 ください。

- ・7,000ppm群の雄で24か月のヘモグロビン量とヘマトクリット値が有意に増加したが、対
 17 照群のそれぞれ1例と2例に低い数値があったことと7,000ppm群の1例が背景データの
 上限を越えていたことによる変化と考えられたこと
- ・12か月の検査時の2,400 ppmの雄(313 g/L)と7,000 ppm群の雌(312 g/L)のMCHCの有
 意な低下はそれぞれの対照群の数値(325と319 g/L)と僅かな差であったこと
- ・12か月の検査時で全投与群の雄と7,000 ppm群雌の白血球数の有意な低下が認められ
 たが、対照群の数値(雄; $6.7 \times 10^9/L$, 雌; $4.2 \times 10^9/L$)が背景データ(雄; $0.7 \sim 3.8 \times 10^9/L$, 雌;
 $0.7 \sim 4.0 \times 10^9/L$)と比較すると高いことと、白血球百分率の結果やリンパ系組織に形態学
 18 的变化を示していないこと
 19 から、これらの変化は検体に起因したものでなく、毒性学的な意義がないものと考えられた。

20 表27 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・体重増加抑制及び飲水量増加 ・Cre及びUre増加 ・慢性腎症	・飲水量増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・腎尿細管好塩基性化
2,400 ppm以上	・腎絶対及び比重量減少	2,400 ppm以下毒性所見なし
800 ppm	毒性所見なし	

【納屋専門委員より】

コメントありません。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 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、100、500、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.8	39.1	412	1,770
		雌	9.1	45.4	488	2,030
	F ₁ 世代	雄	7.4	37.2	400	1,860
		雌	8.8	44.2	466	2,060

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

検体投与に起因した病理組織学的所見は両世代ともに認められなかった。

P 及び F₁ 世代のいずれにもにおいても性周期、交配期間、交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間、着床数及び出生率に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、5,000 ppm 以上の投与群の雄で肝絶対及び比重量減少等、雌で体重増加抑制等が、児動物では、5,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄ともに 500 ppm (P 雄：39.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：37.2 mg/kg 体重/日、P 雌：45.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：44.2 mg/kg 体重/日) 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 36）

表 29 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	20,000 ppm	・体重増加抑制 (投与 7 日以降) ・GGT 増加	・BUN 増加 ・腎比重量減少	・体重増加抑制 ・Cre 増加	・体重増加抑制 ・BUN 及び Cre 増加
	5,000 ppm 以上	・Cre 増加 ・肝絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 (投与 21 日以降) ・GGT 増加	・腎絶対及び比重量減少	・ALP 増加
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	20,000 ppm	・死亡率増加			
	5,000 ppm 以上	・体重増加抑制		・体重増加抑制	

500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
---------------	--------	--------

1

2 **(2) 発生毒性試験(ラット)①**3 SDラット(一群雌30匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0及び1,000 mg/kg
4 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。

5 臨床所見、摂餌量、臓器/組織重量に検体投与による影響は認められなかった。

6 1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で外表奇形として、ドーム型頭及び眼瞼開裂
7 が1母動物からそれぞれ16及び15胎児で認められたが、母動物による偏りがある
8 ため、検体投与による影響とは考えられなかった。9 同投与群の胎児で骨化遅延(全身の骨格)が有意に増加し、1母動物から9例
10 (同腹児の平均体重は0.9 g)であり、母動物による偏りがあるため、検体投与
11 による影響とは考えられなかった。12 本試験において、母動物及び胎児において検体投与に関連した影響は認められ
13 なかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重
14 /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37)

15

16 **(3) 発生毒性試験(ラット)②**17 SDラット(一群雌30匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、300、1,000
18 及び2,000 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC水溶液)投与して、発生毒性試験が
19 実施された。20 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制(妊娠7日以降)が認
21 められた。22 胎児において発生毒性試験(ラット)①[12.(2)]で認められた外表奇形とし
23 て観察されたドーム型頭及び眼瞼開裂は本試験では認められなかった。骨格奇形
24 の出現頻度に検体投与による影響は認められなかった。頭頂骨、剣状骨、舌骨の
25 化骨遅延と矢状縫合、小泉門の拡張等の骨格変異及び骨化遅延の出現頻度が検体
26 投与群で有意に増加したが、いずれの発現頻度も背景データの範囲内か、又は用
27 量相関性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかつ
28 た。内臓奇形及び変異の出現頻度に投与の影響はみられなかった。29 本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児
30 では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で300
31 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量2,000 mg/kg 体重/日であると考えられ
32 た。催奇形性は認められなかった。(参照38)

33

34 **(4) 発生毒性試験(ウサギ)**35 SPFロシア系ウサギ(一群雌16匹)の妊娠6~18日に強制経口(原体:0、
36 100、300及び1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC水溶液)投与して発生毒

1 性試験が実施された。

2 母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に総胚吸収、1,000 及び 300
3 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例で流産、300 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減
4 少及び胎盤重量減少が認められた。

5 一腹児数に検体投与による影響は認められなかった。

6 胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

7 本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で流産等が、胎児では
8 1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物では
9 100 mg/kg 体重/日、胎児では 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性
10 は認められなかった。（参照 39）

11 【本間専門委員より】

特にコメントはありません。

【林専門委員より】

特段のコメントはありません。

12 13. 遺伝毒性試験

14 フェンヘキサミド(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、
15 ラット肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞を
16 用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスターの肺由来培養細胞を用いた遺伝子
17 突然変異試験並びに NMRI 系マウスを用いた小核試験が実施された。

18 試験結果は表 30 に示されているとおり、全て陰性であったことからフェンヘキ
19 サミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 40～46）

20 21 表 30 遺伝毒性試験結果概要（原体）

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (参照 40)	<i>Bacillus subtilis</i> H17、H45 株	6.25～200 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 41)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	43.8～700 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 42)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株	8～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験 (参照 45)	ラット肝細胞	2.5～40.0 µg/mL	陰性
	染色体異常試験 (参照 43)	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO 細胞)	6～150 µg/mL (-S9) 2～120 µg/mL (+S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験 (参照 44)	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79)	25~150 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 43)	NMRI 系マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髄細胞)	0, 750 mg/kg 体重 (腹腔内単回投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェンヘキサミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（りんご）の成績が新たに提出された。

¹⁴C で標識したフェンヘキサミドを用いた動物体内運命試験の結果、単回投与後の胆汁、尿及び動物体中放射能の合計から、フェンヘキサミドの吸収率は投与後 48 時間で少なくとも 97.0% と考えられた。尿及び糞中排泄率は、投与後 48 又は 72 時間で 85.7~95.1% であり、主に糞中へ排泄された。

畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、乳汁中には未変化のフェンヘキサミドは認められず、代謝物Ⅱが最大で 70.9%TRR 認められた。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中には未変化のフェンヘキサミドが 19.0~54.0%TRR、代謝物Ⅲ及び代謝物Ⅱが最大で 31.5 及び 31.1%TRR、代謝物Ⅳが 10%TRR 未満検出された。

¹⁴C で標識したフェンヘキサミドを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の主要な成分は未変化のフェンヘキサミドであり、ほかに代謝物が多数認められたが、10%TRR を超える成分は認められなかった。

フェンヘキサミド並びに代謝物Ⅱ、Ⅴ及びⅥを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるフェンヘキサミドの最大残留値は、ホップ（毬花）の 75 mg/kg であった。代謝物Ⅱ、Ⅴ及びⅥの最大残留値は、代謝物Ⅱがぶどう（果実）の 0.04 mg/kg、代謝物Ⅴがぶどう（果実）の 0.76 mg/kg、代謝物Ⅵがぶどう（果実）の 0.26 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フェンヘキサミド投与による影響は、主に血液（ハインツ小体増加、RBC 減少等：イヌ松本専門委員修文）及び腎臓（腎尿細管拡張）に認められた。神経毒性、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェンヘキサミド（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 31 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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 17.5 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 0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フェンヘキサミド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、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた 630

1 mg/kg体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性
2 参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

3

【松本専門委員より】

ハイツ小体、貧血はイヌのみで認められているようです。要約と食品健康影響評価に「イヌ」を追記してはどうでしょうか。

4

5

ADI	0.17 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)	混餌投与
(無毒性量)	17.5mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

6

7 <JMPR>

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	17.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

8

ARfD	設定の必要なし
------	---------

9

10 <米国>

cRfD	0.17 mg/kg 体重/日
(cRfD 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)	混餌投与
(無毒性量)	17 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

11

ARfD	設定の必要なし
------	---------

12

13 <EU>

ADI	0.2 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)	混餌投与
(無毒性量)	19.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

1
2
3

1

表31 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性 試験①	0、2,500、5,000、 10,000 及び 20,000 ppm	雄：415 雌：1,130	雄：904 雌：2,820	雄：体重増加抑 制、AST 及び ALT 増加 雌：肝クッパー 細胞増殖巣等
		雄：0、202、415、 904、1,900 雌：0、270、549、 1,130、2,820			
	90日間 亜急性 毒性 試験②	0、500、5,000 及 び 50,000 ppm	雄：38.0 雌：47.4	雄：404 雌：553	雌雄：尿量増 加、飲水量増加 等
		雄：0、38.0、404、 5,590 雌：0、47.4、553、 8,100			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、500、5,000 及 び 20,000 ppm	雄：28.0 雌：40.0	雄：292 雌：415	雄：GDH 減少 等 雌：体重増加抑 制 (発がん性は 認められない)
		雄：0、28.0、292、 1,280 雌：0、40.0、415、 2,070			
	2世代 繁殖試験	0、100、500、5,000 及び 20,000 ppm	親動物及び児 動物 P 雄：39.1 F ₁ 雄：37.2 P 雌：45.4 F ₁ 雌：44.2	親動物及び児 動物 P 雄：412 F ₁ 雄：400 P 雌：488 F ₁ 雌：466	親動物： 雄：肝絶対及び 比重量減少 雌：体重増加抑 制等 児動物： 体重増加抑制 (繁殖能に対 する影響は認 められない)
		P 雄：0、7.8、39.1、 412、1,770 F ₁ 雄：0、7.4、37.2、 400、1,860 P 雌：0、9.1、45.4、 488、2,030 F ₁ 雌：0、8.8、44.2、 466、2,060			
発生毒性 試験①	0 及び 1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物及び胎 児：毒性所見な し (催奇形性は 認められない)	
発生毒性 試験②	0、300、1,000 及 び 2,000	母動物：300 胎児：2,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：体重増 加抑制 胎児：毒性所見 なし	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 ¹⁾
					(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、200、2,000 及び 20,000 ppm	雄：323 雌：574	雄：3,420 雌：6,150	雌雄：飲水量増加、 Cre 増加、 腎尿細管拡張等
		雄：0、32.5、323、 3,420 雌：0、54.8、574、 6,150			
	2年間 発がん性 試験	0、800、2,400 及び 7,000 ppm	雄：247 雌：1,050	雄：807 雌：3,180	雌雄：腎絶対及び 比重量減少等 (発がん性は認められない)
		雄：0、247、807、 2,350 雌：0、364、1,050、 3,180			
イヌ	90日間 亜急性 毒性 試験	0、1,000、7,000 及び50,000 ppm	雄：33.8 雌：36.8	雄：238 雌：360	雌雄：ハインツ 小体の増加
		雄：0、33.8、238、 1,740 雌：0、36.8、360、 1,860			
	1年間 慢性毒性 試験	0、500、3,500 及び 25,000 ppm	雄：17.5 雌：19.2	雄：124 雌：132	雌雄：ハインツ 小体の増加等
		雄：0、17.5、124、 918 雌：0、19.2、132、 947			
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300 及び 1,000	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：1,000	母動物：流産等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)

1 ー：最小毒性量は設定できなかった。

2 ¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

1
2

表 32 単回経口投与により生ずると考えられる毒性影響等

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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性 試験	0、200、630、2,000	雄：630 雄：体温低下
マウス	急性毒性試験 (経口)	2,500、5,000	雌雄：2,500 雌：アパシー及び立毛 雌：アパシー、立毛及び痙攣性歩行
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

3
4

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

1
2

＜別紙1：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
II	2,3-ジクロロ-4-(1-メチルシクロヘキサンカルボアミノ)フェニル抱合体 (グルクロニド、グルコシド)
III	2,3-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール
IV	2,3-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェニル抱合体 (グルクロニド、硫酸、グルコシド)
V	2,3-ジクロロ-4-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェノール
VI	2,3-ジクロロ-4-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェニル抱合体 (グルクロニド、硫酸、グルコシド)
VII	2,3-ジクロロ-4-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェノール
VIII	2,3-ジクロロ-4-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェニル抱合体 (グルクロニド、硫酸、グルコシド)
IX	<i>N</i> -(2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド
X	ビフェニル二量体 (フェンヘキサミドのフェニル環 C-C 結合の二量体)
XIII	ペンタクロロジフェニルエーテル系三量体 [フェンヘキサミドのフェニル環 C-O-C 結合の三量体 (1×Cl の脱離)]
XIV	ジフェニルエーテル系三量体 (フェンヘキサミドのフェニル環 C-O-C 結合の三量体)
XV	2-クロロ-4-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール
XVI	3-クロロ-4-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール
XVII	7-クロロ-6-ヒドロキシ-2-(1-メチルシクロヘキシル)ベンゾオキサゾール
XVIII	4-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール
XIX	4-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンゼンジオール
XX	4/5-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンゼントリオール
XXI	4/5-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンゼンテトラオール
XXII	(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンゼンテトラオール
XXIII	コハク酸

3
4

1

2 <別紙2: 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
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 (GPT)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高血中薬物濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
GST	グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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
ODEM	O-デメチラーゼ
P450	チトクローム P450
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
Seg	分葉核好中球数
TAR	総処理 (投与) 放射能
TP	トロンボプラスチン時間
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血中薬物濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素

WBC	白血球数
-----	------

1

1 <別紙3: 作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用薬剤: 使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					フェンヘキサミド ¹⁾		代謝物II		代謝物V		代謝物VI	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (露地) (乾燥子実) 1997年	2	SP:1,000 g ai/ha	3	7	<0.01	<0.01						
			3	14	<0.01	<0.01						
			3	21	<0.01	<0.01						
いんげん まめ (露地) (乾燥子実) 1997年	2	SP:1,000 g ai/ha	3	7	0.01	0.01*						
			3	14	<0.01	<0.01						
			3	21	<0.01	<0.01						
たまねぎ (露地) (鱗茎) 1998年	2	SP:1,000 g ai/ha	5	1	<0.01	<0.01						
			5	3	<0.01	<0.01						
			5	7	<0.01	<0.01						
トマト (施設) (果実) 1997年	2	SP:1,250 -1,500 g ai/ha	3	1	0.94	0.73						
			3	3	0.96	0.64						
			3	7	0.76	0.48						
なす (施設) (果実) 1995年	2	SP:1,000 -1,250 g ai/ha	3	1	0.99	0.76						
			3	3	0.49	0.44						
			3	7	0.23	0.20						
きゅうり (施設) (果実) 1995年	2	SP:1,000 g ai/ha	3	1	0.62	0.36						
			3	3	0.27	0.17						
			3	7	0.05	0.04						
温州みかん (施設) (果実) 1995年	2	SP:2,000 g ai/ha	3	14	0.12	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	0.11	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.08	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
温州みかん (施設) (果皮) 1995年	2	SP:2,000 g ai/ha	3	14	12.9	11.4	0.03	0.02*	0.08	0.06*	0.03	0.02*
			3	21	12.8	8.88	<0.02	<0.02	0.13	0.08*	<0.02	<0.02
			3	28	10.9	8.89	<0.02	<0.02	0.09	0.06*	<0.02	<0.02
夏みかん (露地) (果肉) 1996年	2	SP:1,500 g ai/ha	2	14	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	28	0.06	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	41	0.11	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
夏みかん (露地) (果皮) 1996年	2	SP:1,500 g ai/ha	2	14	4.75	3.40	0.01	0.01*	0.03	0.02	<0.01	<0.01
			2	21	5.42	3.41	<0.01	<0.01	0.03	0.02	<0.01	<0.01
			2	28	4.54	3.00	0.03	0.02*	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			2	41	2.53	1.94	<0.01	<0.01	0.02	0.02*	<0.01	<0.01
すだち (露地) (果実) 1996年	1	SP:1,250 g ai/ha	2	14	0.17	0.17						
			2	21	0.08	0.08						
			2	28	0.06	0.06						
			2	42	0.03	0.03						
かぼす (露地) (果実) 1996- 1997年	2	SP:1,250 g ai/ha	2	14	0.92	0.48						
			2	21	0.75	0.40						
			2	28	0.7	0.40						
			2	42	0.02	0.02						
りんご (露地) (果実) 2012年	1	SP:1,200 g ai/ha	2	1	0.54	0.52						
			2	3	0.36	0.34						
			2	7	0.53	0.53						
			2	14	0.34	0.34						
	1	SP:1,287 g ai/ha	2	1	0.34	0.32						
			2	3	0.24	0.24						
			2	7	0.22	0.21						
			2	14	0.27	0.26						

作物名 実施年	試験 圃場数	使用薬剤: 使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
					フェンヘキサミド ¹⁾		代謝物II		代謝物V		代謝物VI		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
りんご (露地) (花おち、 しん及び 果梗の基 部を除去) 2012年	1	SP:1,200 g ai/ha	2	1	0.77	0.64							
			2	3	1.61	1.58							
			2	7	0.87	0.86							
			2	14	0.68	0.58							
	1	SP:1,287 g ai/ha	2	1	1.01	0.96							
			2	3	0.59	0.53							
			2	7	0.53	0.52							
			2	14	2.04	1.94							
もも (露地) (果肉) 1996年	2	SP:1,500 g ai/ha	2	1	0.11	0.08	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	3	0.12	0.06	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	7	0.22	0.09	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	14	0.14	0.05*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
もも (露地) (果皮) 1996年	2	SP:1,500 g ai/ha	2	1	18.7	11.2	0.88	0.695	0.05	0.03	0.07	0.04*	
			2	3	12.5	8.34	0.68	0.455	0.10	0.05*	0.05	0.03*	
			2	7	14.8	8.66	1.21	0.71	0.09	0.05	0.17	0.09	
			2	14	10.3	4.14	0.09	0.425	0.14	0.08*	0.17	0.08*	
すもも (露地) (果実) 2001年	2	SP:2,000 g ai/ha	2	1	0.32	0.28							
			2	3	0.41	0.24							
			2	7	0.18	0.14							
			2	14	0.20	0.17							
おうとう (施設) (果実) 1998年	2	SP:2,000 -2,500 g ai/ha	2	1	4.22	3.31							
			2	3	5.46	3.56							
			2	7	4.35	2.22							
いちご (施設) (果実) 1997年	2	SP:700 -1,000 g ai/ha	3	1	1.79	1.40							
			3	3	1.39	1.08							
			3	7	0.75	0.36							
デラウェア (施設) (果実) 1996年	2	SP:1,500 g ai/ha	2	14	11.7	8.98	0.01	0.01*	0.17	0.11	0.07	0.05	
			2	21	10.2	6.60	0.02	0.02*	0.13	0.11*	0.09	0.06	
			2	28	10.0	7.82	0.02	0.02*	0.31	0.22	0.16	0.11	
			2	42	10.6	7.90	0.02	0.02*	0.76	0.52*	0.25	0.16	
巨峰 (施設) (果実) 1996- 1997年	4	SP:1,500 g ai/ha	2	14	4.35	2.11	0.01	0.02*	0.05	0.03*	0.05	0.02*	
			2	21	4.50	1.94	0.04	0.01*	0.15	0.05	0.26	0.08	
			2	28	1.49	1.06	0.01	0.01*	0.18	0.07*	0.22	0.10*	
			2	42	7.79	2.76	0.01	0.01*	0.23	0.10*	0.15	0.08*	
ホップ (露地) (穂花) 2003年	3	SP:2,500 -3,500 g ai/ha	2	21	75	53							
			2	28	26	15.25							
			2	42	6	3.38							

- 1 注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数、SP: 水和溶剤 與語専門委員修正
- 2 ・一部に検出限界未満を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとし
- 3 て計算し、*印を付した。
- 4 ・全てのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。
- 5

【事務局より】
WP: 水和剤に修文します。

6
7

1 <別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
トマト	0.73	32.1	23.43	19	13.87	32	23.36	36.6	26.72
なす	0.76	12	9.12	2.1	1.60	10	7.60	17.1	13.00
きゅうり(ガー キンを含む。)	0.36	20.7	7.45	9.6	3.46	14.2	5.11	25.6	9.22
未成熟いんげ ん	0.01	2.4	0.02	1.1	0.01	0.1	0.00	3.2	0.03
みかん	0.09	17.8	1.60	16.4	1.48	0.6	0.05	26.2	2.36
なつみかんの 果皮	3.41	0.1	0.34	0.1	0.34	0.1	0.34	0.1	0.34
なつみかんの 果実全体	0.05	1.3	0.07	0.7	0.04	4.8	0.24	2.1	0.11
その他のかん きつ類果実	0.48	5.9	2.83	2.7	1.30	2.5	1.20	9.5	4.56
りんご	0.52	24.2	12.58	30.9	16.07	18.8	9.78	32.4	16.85
もも	0.09	3.4	0.31	3.7	0.33	5.3	0.48	4.4	0.40
すもも(プルー ンを含む。)	0.28	1.1	0.31	0.7	0.20	0.6	0.17	1.1	0.31
おうとう(チェ リーを含む。)	3.56	0.4	1.42	0.7	2.49	0.1	0.36	0.3	1.07
いちご	1.40	5.4	7.56	7.8	10.92	5.2	7.28	5.9	8.26
ぶどう	8.98	8.7	78.13	8.2	73.64	20.2	181.40	9	80.82
ホップ	53	0.1	5.30	0.1	5.30	0.1	5.30	0.1	5.30
合計			150		131		243		169

2 注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、フェンヘキサミ
3 ドの最大値を用いた(参照 別紙3)。

4 ・ff: 平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照59)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

5 ・摂取量: 残留値及び農産物残留量から求めたフェンヘキサミドの推定摂取量(μg/人/日)

6 ・あずき及びたまねぎについては、残留値が検出限界未満であったため含めなかった。

7
8

1 <参照>

- 2 1 食品健康影響評価について：食品安全委員会第107回会合資料1-1
- 3 2 農薬抄録フェンヘキサミド：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005年、
- 4 一部公表
- 5 3 フェニル-UL-14C-フェンヘキサミドを用いたラット体内における代謝試験
- 6 (GLP対応)：バイエル社 代謝・残留研究所、1996年、未公表
- 7 4 フェンヘキサミドのぶどうにおける代謝 (GLP対応)：バイエル社 代謝・残
- 8 留研究所、1996年、未公表
- 9 5 フェンヘキサミドのりんごにおける代謝 (GLP対応)：バイエル社 代謝・残
- 10 留研究所、1996年、未公表
- 11 6 フェンヘキサミドのトマトにおける代謝 (GLP対応)：バイエル社 代謝・残
- 12 留研究所、1996年、未公表
- 13 7 フェンヘキサミドのレタスにおける代謝 (GLP対応)：バイエル社 代謝・残
- 14 留研究所、1999年、未公表
- 15 8 フェンヘキサミドのエンドウにおける代謝 (GLP対応)：バイエル社 代謝・
- 16 残留研究所、1999年、未公表
- 17 9 フェンヘキサミドの土壌中の好氣的分解・代謝 (GLP対応)：バイエル社 代
- 18 謝・残留研究所、1996年、未公表
- 19 10 フェンヘキサミドの土壌吸着試験：日本バイエルアグロケム株式会社 結城中
- 20 央研究所、1996年、未公表
- 21 11 エージング土壌におけるカラムリーチング試験：バイエル社 代謝・残留研究
- 22 所、1996年、未公表
- 23 12 フェンヘキサミドの緩衝液中における加水分解 (GLP対応)：バイエル社 代
- 24 謝・残留研究所、1995年、未公表
- 25 13 フェンヘキサミドの水中光分解 (蒸留水) (GLP対応)：バイエル社 代謝・
- 26 残留研究所、1996年、未公表
- 27 14 フェンヘキサミドの水中光分解 (自然水) (GLP対応)：バイエル社 代謝・
- 28 残留研究所、1996年、未公表
- 29 15 フェンヘキサミドの土壌残留試験成績：バイエルクロップサイエンス、1996年、
- 30 未公表
- 31 16 フェンヘキサミドの作物残留試験成績巻1：(財)残留農薬研究所他、1995-2001
- 32 年、未公表
- 33 17 フェンヘキサミドの作物残留試験成績巻2：(財)残留農薬研究所他、1995-2003
- 34 年、未公表
- 35 18 フェンヘキサミドのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP対応)：バイエル社
- 36 毒性研究所、1991年、未公表
- 37 19 フェンヘキサミドのマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP対応)：バイエル社
- 38 毒性研究所、1991年、未公表

- 1 20 フェンヘキサミドのラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社
- 2 毒性研究所、1991年、未公表
- 3 21 フェンヘキサミドのラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社
- 4 毒性研究所、1991年、未公表
- 5 22 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996
- 6 年、未公表
- 7 23 フェンヘキサミドのウサギの眼及び皮膚に対する一次刺激性及び腐食性試験
- 8 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1991年、未公表
- 9 24 フェンヘキサミドのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP
- 10 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996年、未公表
- 11 25 フェンヘキサミドのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) (GLP 対
- 12 応) : バイエル社 毒性研究所、1992年、未公表
- 13 26 フェンヘキサミドのマウスを用いた Local Lymph Node Assay (GLP 対応) : バイ
- 14 エル社 毒性研究所、1992年、未公表
- 15 27 フェンヘキサミドのマウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :
- 16 バイエル社 毒性研究所、1999年、未公表
- 17 28 フェンヘキサミドのラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対
- 18 応) : バイエル社 毒性研究所、1994年、未公表
- 19 29 フェンヘキサミドのラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験(2) (GLP
- 20 対応) : バイエル社 毒性研究所、1999年、未公表
- 21 30 フェンヘキサミドのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :
- 22 バイエル社 毒性研究所、1995年、未公表
- 23 31 ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研
- 24 究所、1995年、未公表
- 25 32 28 日間亜急性吸入毒性試験 (6 時間×5 日間/週×4 週暴露) (GLP 対応) : バ
- 26 イエル社 毒性研究所、1996年、未公表
- 27 33 フェンヘキサミドのイヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対
- 28 応) : バイエル社 毒性研究所、1996年、未公表
- 29 34 フェンヘキサミドのラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発がん性併合
- 30 試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996年、未公表
- 31 35 フェンヘキサミドのマウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒
- 32 性研究所、1996年、未公表
- 33 36 フェンヘキサミドの繁殖性に及ぼす影響 (GLP 対応) : バイエルコーポレーショ
- 34 ン、1996年、未公表
- 35 37 フェンヘキサミドの SD 系ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : バイエル
- 36 社 毒性研究所、1996年、未公表
- 37 38 フェンヘキサミドの SD 系ラットを用いた催奇形性試験の追加試験 (GLP 対応) :
- 38 バイエル社 毒性研究所、1998年、未公表

- 1 39 フェンヘキサミドのウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒
- 2 性研究所、1998 年、未公表
- 3 40 フェンヘキサミドの最近を用いた DNA 修復試験(Rec-Assay)（GLP 対応）：
- 4 日本バイエルアクロケム株式会社、1997 年、未公表
- 5 41 フェンヘキサミドの細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：日本バイエ
- 6 ルアクロケム株式会社、1995 年、未公表
- 7 42 フェンヘキサミドの細菌を用いた復帰突然変異試験(2)（GLP 対応）：バイエル
- 8 社 毒性研究所、1991 年、未公表
- 9 43 チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験
- 10 （GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所、1995 年、未公表
- 11 44 フェンヘキサミドのマウスにおける小核試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性
- 12 研究所、1993 年、未公表
- 13 45 ラット肝臓初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成(UDS)試験（GLP
- 14 対応）：バイエル社 毒性研究所、1992 年、未公表
- 15 46 V79-HGPRT を用いた前進突然変異試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究
- 16 所、1994 年、未公表
- 17 47 フェンヘキサミドの生体機能に及ぼす影響に関する試験：（財）食品薬品安全
- 18 センター、1996 年、未公表
- 19 48 「フェンヘキサミド」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項
- 20 の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食
- 21 品安全委員会第 107 回会合資料 1-3
- 22 49 食品安全委員会農薬専門調査会第 37 回会合
- 23 50 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
- 24 件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 25 51 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1-1-b
- 26 52 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく
- 27 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1-4
- 28 53 フェンヘキサミドの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：バイエル
- 29 クロップサイエンス社、2006 年、未公表
- 30 54 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第 8 回会合
- 31 55 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 14 回会合
- 32 56 農薬要覧：日本植物防疫協会、2004 年
- 33 57 食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 21 日付け府食第 612 号）
- 34 58 食品添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正す
- 35 る件（平成 20 年 4 月 30 日付け厚生労働省告示第 296 号）
- 36 59 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分
- 37 科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 38 60 食品健康影響評価について（平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第

- 1 7号)
- 2 61 農薬抄録フェンヘキサミド：バイエルクロップサイエンス株式会社、2014年4
- 3 月18日改訂、一部公表予定
- 4 62 作物残留試験成績（フェンヘキサミド）：アグロカネショウ株式会社、2013年、
- 5 未公表
- 6 63 JMPR: "fenhexamid", Pesticide residues in food–2005 evaluations. Part I.
- 7 Residues. p.183-301 (2005)
- 8 64 JMPR: "fenhexamid", Pesticide residues in food–2005. Report of the Joint
- 9 Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the
- 10 Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.104-122
- 11 (2005)
- 12 65 EPA:Pesticide Fact Sheet,FENHEXAMID(1999)
- 13 66 EFSA:Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the
- 14 active substance fenhexamid(2014)
- 15