府 食 第 612 号
平成 19 年 6 月 21 日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 8 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0803001 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718014 号をもって貴省から当委員会に対して求められたフェンヘキサミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フェンヘキサミドの一日摂取許容量を 0.17 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フェンヘキサミド

２００７年６月

食品安全委員会

目　次

・目次 ..... - 1 -
・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 ..... - 5 -

Ⅰ．評価対象農薬の概要 ..... - 6 -
１．用途 ..... - 6 -
２．有効成分の一般名 ..... - 6 -
３．化学名 ..... - 6 -
４．分子式 ..... - 6 -
５．分子量 ..... - 6 -
６．構造式 ..... - 6 -
７．開発の経緯 ..... - 6 -
Ⅱ．試験結果概要 ..... - 7 -
１．動物体内運命試験（ラット） ..... - 7 -
２．植物体内運命試験 ..... - 9 -
（１）ぶどう ..... - 9 -
（２）りんご ..... - 10 -
（３）トマト ..... - 11 -
（４）レタス ..... - 11 -
（５）エンドウ ..... - 11 -
３．土壌中運命試験 ..... - 12 -
（１）好気的土壌 ..... - 12 -
（２）土壌吸着試験 ..... - 13 -
（３）エージング土壌におけるカラムリーチング試験 ..... - 13 -
４．水中運命試験 ..... - 13 -
（１）加水分解試験 ..... - 13 -
（２）水中光分解試験（緩衝液） ..... - 14 -
（３）水中光分解試験（自然水） ..... - 14 -
５．土壌残留試験 ..... - 15 -
６．作物残留試験 ..... - 15 -
７．一般薬理試験 ..... - 16 -
８．急性毒性試験 ..... - 17 -
（１）急性毒性試験（ラット及びマウス） ..... - 17 -
（２）急性神経毒性試験（ラット） ..... - 17 -
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 ..... - 18 -
１０．亜急性毒性試験 ..... - 18 -

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット１）..... - 18 -
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット２）..... - 19 -
（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス）..... - 20 -
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）..... - 21 -
（５）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）..... - 21 -
（６）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）..... - 22 -
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... - 23 -
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）..... - 23 -
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）..... - 23 -
（３）2 年間発がん性試験（マウス）..... - 25 -
１２．生殖発生毒性試験..... - 25 -
（１）２世代繁殖試験（ラット）..... - 25 -
（２）発生毒性試験（ラット 1）..... - 26 -
（３）発生毒性試験（ラット 2）..... - 27 -
（４）発生毒性試験（ウサギ）..... - 27 -
１３．遺伝毒性試験..... - 28 -
III．総合評価..... - 29 -

・別紙 1：代謝物/分解物略称..... - 32 -
・別紙 2：検査値等略称..... - 33 -
・別紙 3：作物残留試験成績..... - 34 -
・別紙 4：推定摂取量..... - 36 -
・参照..... - 37 -

＜審議の経緯＞

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　同接受（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）

＜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）	（2006 年 12 月 21 日から）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上彪	本間清一	本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

＜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）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林　　真

江馬　眞	津田修治	平塚　明
太田敏博	津田洋幸	吉田　緑

（2007 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

（2007 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林　　真（座長代理*）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	西川秋佳**	*：2007 年 4 月 11 日から
		**：2007 年 4 月 25 日から

要　約

ヒドロキシアニリド系の殺菌剤である「フェンヘキサミド」（IUPAC：*N*-(2,3-ジクロロ-4-ハイドロキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット)、植物体内運命（ぶどう、りんご、トマト、レタス及びエンドウ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びマウス)、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、慢性毒性（ラット及びイヌ)、発がん性（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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。

各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 17.5 mg/kg 体重/日であったことから、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。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：フェンヘキサミド

英名：fenhexamid（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

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

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

CAS(No.126833-17-8)

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

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

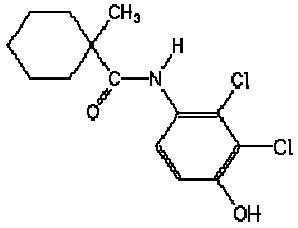
４．分子式

$C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$

５．分子量

302.3

６．構造式



７．開発の経緯

フェンヘキサミドは、1989 年に開発されたヒドロキシアニリド系の殺菌剤である。灰色かび病菌等の発芽管伸長を抑制することあるい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る。我が国では、1999 年にみかん、もも、きゅうり、トマト等を対象に初めて登録されており、製剤ベースで年間 6.0 トン（平成 15 農薬年度）生産されている (参照 56)。また、諸外国ではドイツ、フランス、米国等でベリー類、核果果実類、野菜等に登録がなされている。

バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：ホップ）がなされ、参照 2～47、53 の資料が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

Ⅱ．試験結果概要

各種運命試験（Ⅱ-1~4）は、フェンヘキサミドのフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（^{14}C-フェンヘキサミド）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はフェンヘキサミドに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験（ラット）

Wistar ラットに ^{14}C-フェンヘキサミドを低用量（1 mg/kg 体重）及び高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与する薬物動態試験と、非標識体を低用量（1 mg/kg 体重/日）で 14 日間反復経口投与した後、^{14}C-フェンヘキサミドを低用量（1 mg/kg 体重）で単回経口投与する反復投与時の薬物動態試験と、胆管挿入した Wistar ラットに ^{14}C-フェンヘキサミドを低用量（1 mg/kg 体重）で十二指腸内投与する薬物動態試験が実施された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

表 1　血中放射能濃度推移

投与量	低用量・単回経口		高用量・単回経口		低用量・反復経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	0.167	0.167	1.5	0.667	0.167	0.167
C_{max}(μg/mL)	0.071	0.064	3.3	2.5	0.079	0.104
$T_{1/2}$(時間)	10.4	10.2	10.1	11.9	10.1	9.5
AUC（μg･hr/g）	0.903	0.569	57.9	35.0	0.58	0.74

単回及び反復投与における組織分布は表 2 に示されている。いずれの場合も、胃・腸管、肝臓、腎臓の順に分布していた。肝臓中の濃度がやや高かったのは、フェンヘキサミドの主排泄経路が胆汁中であることと一致していた。

表 2　主要組織の残留放射能濃度

投与条件	性別	投与 48 時間後 1)
低用量・単回経口	雄	胃・腸管(0.027),肝臓(0.003),腎臓(0.002),骨(0.001),心臓(0.001)
	雌	胃・腸管(0.124),肝臓(0.006),腎臓(0.005)
高用量・単回経口	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)
	雌	胃・腸管(8.53),肝臓(0.507),腎臓(0.285),カーカス(0.113)
低用量・反復経口	雄	胃・腸管(0.149),肝臓(0.011),腎臓(0.005),腎脂肪(0.004)
	雌	胃・腸管(0.113),肝臓(0.005),腎臓(0.004)

注）残留放射能濃度はフェンヘキサミド換算濃度（μg/g）

１）低用量・単回経口投与の雄のみ投与 72 時間後

低用量、単回経口投与における経時的組織分布は表 3 に示されており、最も高い濃度

を示したのは、投与 4 時間後の肝臓の 0.21 μg/g あった。各臓器とも投与 4 時間後に最高濃度を示し、その後、経時的に減少した。放射能の滞留あるいは蓄積は認められなかった。

表 3　主要臓器の残留放射能濃度推移（単回投与）

投与条件	性別	投与 4 時間後	投与 72 時間後
低用量・単回経口	雄	肝臓(0.210),腎皮質(0.095),褐色脂肪(0.049),腎髄質(0.043)	肝臓(0.003),腎皮質(0.002),腎髄質(0.002),褐色脂肪(－)

注）残留放射能濃度はフェンヘキサミド換算濃度 (μg/g)、－：検出されず

投与後 24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。低用量及び高用量を経口投与した場合、48 あるいは 72 時間以内に総投与放射能（TAR）に対して 90～97%TAR が排泄物中に排泄された。主たる排泄経路は糞で、糞中に 56～79%TAR が、尿中に 14～33%TAR が排泄された。排泄速度は速く、尿及び糞に投与後 24 時間までに 70%TAR 以上が排泄された。胆汁排泄試験では、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、尿へ 1.8%TAR が排泄され、その排泄速度は速やかであった。フェンヘキサミドの主要排泄経路は胆汁（糞）で、投与後、放射能は胆汁とともに十二指腸に分泌された後、腸肝循環をうけ、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。反復投与群では尿排泄が雄よりも雌で高かったが、低用量及び高用量の単回経口投与群で差は認められなかった。

低用量で単回経口投与した結果、72 時間にわたって呼気を捕集したが、二酸化炭素及びその他の揮発性化合物の量は平均 0.02%TAR であり、二酸化炭素及びその他の揮発性化合物に代謝されないと考えられた。

表 4　尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

投与条件	低用量・単回経口				高用量・単回経口			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間後	18.0	58.2	26.4	46.0	10.6	64.2	14.2	55.9
48 時間後	21.6	68.1	30.2	63.2	14.2	74.8	17.7	73.4

投与条件	低用量・反復経口				低用量・単回十二指腸内		
性別	雄		雌		雄		
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	胆汁
24 時間後	13.1	65.2	30.0	45.6	1.74	7.95	95.2
48 時間後	16.0	79.0	33.0	56.0	1.75	8.13	95.2

低用量・単回経口投与のラットの全身オートラジオグラフィーの結果、フェンヘキサミドは吸収後、体内に広く分布し、胃・腸管内で極めて高く、肝臓、腎臓ではやや高く、

筋肉、皮膚等に低く分布した後、速やかに分布部位から消失し、特定の臓器・組織への蓄積は認められなかった。

フェンヘキサミドの糞、尿及び胆汁中代謝物は表 5 に示されている。糞抽出物のほとんどすべてが未変化のフェンヘキサミドであった。胆汁中では、親化合物とそのグルクロン酸抱合体（代謝物Ⅱ）が認められ、尿中では、親化合物の水酸化体（代謝物Ⅲ/Ⅴ/Ⅶ）並びにそれらのグルクロン酸及び硫酸抱合体（代謝物Ⅳ/Ⅵ/Ⅷ）が糞中よりも多く検出された。（参照 3）

表 5　糞、尿及び胆汁中における代謝物（%TAR)

投与条件	性別	部位	ﾌｪﾝﾍｷｻﾐﾄﾞ	代謝物		
				Ⅱ	Ⅲ/Ⅴ/Ⅶ	Ⅳ/Ⅵ/Ⅷ
低用量・単回経口	雄	糞	57.5	0.26	1.14	－
		尿	4.44	10.0	1.77	6.04
	雌	糞	52.0	－	1.34	－
		尿	23.1	3.82	1.87	1.46
高用量・単回経口	雄	糞	66.1	－	1.61	－
		尿	2.38	3.74	1.33	6.72
	雌	糞	65.3	－	0.74	－
		尿	2.41	13.1	0.17	2.09
低用量・反復経口	雄	糞	69.2	0.35	1.69	－
		尿	5.08	6.26	0.88	3.65
	雌	糞	49.4	0.17	0.80	－
		尿	20.5	8.19	1.83	2.17
低用量・十二指腸内	雄	胆汁	20.8	72.7	－	1.34
		糞	7.43	－	－	－
		尿	0.37	0.96	0.08	0.47

－：検出されず

2．植物体内運命試験

（1）ぶどう

^{14}C-フェンヘキサミドを含む 50%水和剤を約 470～570 倍に希釈した懸濁液をぶどう（品種：Müller-Thurgau）の果実に 2 週間間隔で 2 回散布し、散布 0、10、14 日

後の果実を検体として植物体内運命試験が実施された。また、本剤の吸収移行性を確認するため果実の直上及び直下の葉、各 1 あるいは 2 枚に同水和剤の希釈液を 2 回塗布し、最終処理 14 日後に、塗布した葉及び果実を検体として採取した。

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。放射能は葉からぶどう果実へ移行しないことが示唆された。

果実に散布した後の総残留放射能（TRR）は、ぶどう 2 房中の平均で処理後 0 日に 5.88 (5.70~6.06) mg/kg 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 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。

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（4.49 mg/kg）を占めた。その他には、代謝物Ⅱが 2.7%TRR (0.14 mg/kg)、代謝物Ⅵが 3.2%TRR（0.17 mg/kg）、代謝物Ⅲ及びⅤ、フェンヘキサミドの高度抱合体等がそれぞれ 0.5%TRR 以下 (0.03 mg/kg 以下）認められた。

フェンヘキサミドはぶどうにおいて、芳香環水酸基のグルコース抱合化及びシクロヘキシル環の 2 位あるいは 4 位の水酸化とその後のフェニル環水酸基の抱合化によって代謝されると考えられた。(参照 4)

（2）りんご

^{14}C-フェンヘキサミドを含む 50%水和剤の 770 倍希釈液を収穫前 1 及び 3 週間前のりんご（品種：James Grive）に、１回の散布 750g ai/ha を想定して 1 個あたり 200 μL（2 回分で 0.26 mg ai）を表面に均一に塗布し、処理 0 及び 7 日後の果実を検体として植物体内運命試験が実施された。また、本剤の吸収移行性を確認するため、果実の直上および直下の計４枚の葉に同水和剤の希釈液各 200 μL（約 130 μg ai）を 2 回塗布し、最終処理 7 日後に果実を採取した。

移行性試験の結果、処理 7 日後に果実から 0.03～0.04%TAR が回収された。放射能は葉からりんご果実へ移行しなかった。

果実に散布した後の総残留放射能は、処理 0 日に 2.10 mg/kg、処理 7 日後で 1.34 mg/kg であった。放射能分布の主画分は表面洗浄液で、処理 0 日で 96.8%TRR（2.03 mg/kg) であった。処理 14 日後も 0 日と同様に、94.0%TRR（1.26 mg/kg）が表面洗浄液から検出された。

代謝物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 日後でそれぞれ 89.0%TRR (1.87 mg/kg) 及び 89.5%TRR（1.20 mg/kg）であった。その他には、代謝物Ⅴ及びⅥを合わせて、処理 0 及び 7 日後でそれぞれ 0.7%TRR（0.01 mg/kg）及び 1.5%TRR (0.01 mg/kg)、代謝物Ⅲ及びⅣを合わせて処理 0 及び 7 日後でそれぞれ 0.6%TRR（0.01 mg/kg）及び 1.3%TRR（0.01 mg/kg）であった。

フェンヘキサミドはりんごにおいて、芳香環水酸基のグルコース抱合化及びシクロヘキシル環の 2 位あるいは 4 位の水酸化によって代謝されると考えられた。(参照 5)

（3）トマト

^{14}C-フェンヘキサミドを含む 50%水和剤の 3230～6250 倍希釈液をトマト（品種：Bonset F1）の果実に 100 μL（8.0~15.5 μg ai/果実）を塗布し、塗布当日及び 10 日後の果実を検体として植物体内運命試験が実施された。また、本剤の吸収移行性を確認するため､果実の直上および直下の４枚の葉に同水和剤の希釈液各 190 μL(0.79 mg ai）を塗布し、10 日後に果実、葉、茎及び花梗を収穫した。

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 63.5～66.7%TAR 及び 0.01%未満～0.02%TAR が回収された。放射能は葉からトマト果実へ移行しなった。

果実に散布した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 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れ (89.3%TRR；1.49 mg/kg)、その成分のほとんどは未変化のフェンヘキサミドであった (89.3%TRR；1.49 mg/kg)。

果実を表面洗浄した後、抽出し、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れた。同定された 8 種類のうち、親化合物の抱合体（代謝物Ⅱ及び XXⅣ）が合計で 1.6%TRR（0.03 mg/kg）検出された。代謝物の最大の成分はシクロヘキシル-4-OH 体 (代謝物Ⅲ及びⅣ) で合計 4.2%TRR (0.07 mg/kg)検出された。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。

フェンヘキサミドはトマトにおいて、シクロヘキシル環の 4 位の水酸化とその芳香環 4 位の水酸基のグルコース抱合化及びフェンヘキサミドの芳香環水酸基の直接的抱合化によって代謝されると考えられた。 (参照 6)

（4）レタス

^{14}C-フェンヘキサミドを含む顆粒水和剤 (50%) の 600 倍希釈液をレタス（品種：Victoria King）に、第 5 葉期（移植後 1 日後）と収穫期の大きさの 1/2 の作物ステージ（収穫 7 日前）に 2 回散布し (本処理量は 843 g ai/ha の施用量に相当する)、最終処理 7 日後（第 1 回目の散布 35 日後）のレタスを検体として植物体内運命試験が実施された。

放射能はほぼ定量的に抽出され (98.1%TRR)、そのうちジクロロメタン相に 92.2%TRR (18.3 mg/kg) 及び水相に 5.9%TRR（1.16 mg/kg）が存在した。ジクロロメタン相の大部分はフェンヘキサミド（90.7%TRR；18.0 mg/kg）であった。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 (0.06 mg/kg) 検出された。これら以外にも少量の放射能が検出され、代謝物Ⅳが 0.7%TRR（0.13 mg/kg）及び代謝物Ⅵが 0.1%TRR（<0.01 mg/kg）認められた。

フェンヘキサミドはレタスにおいて、芳香環水酸基のグルコース抱合化及びシクロヘキシル環の 2 位あるいは 4 位の水酸化によって代謝されると考えられた。(参照 7)

（5）エンドウ

^{14}C-フェンヘキサミドを含む 50%水和剤の 600 倍液をエンドウ（品種：Edula）に、

第１回目は開花開始時に、第 2 回目は花が満開時に散布し (散布量は 2 回の散布で 1690 g ai/ha に相当)、最終散布９日後の青刈り体、最終散布 21 日後の蔓及び莢、最終散布 77 日後の乾燥種実を検体として植物体内運命試験が実施された。

最終散布 9 及び 21 日後の時点の総残留放射能は、青刈り体に 24.0 mg/kg、蔓及び莢に 14.3 mg/kg 及び 0.23 mg/kg であり、90%TRR 以上がジクロロメタン相（通常抽出）から容易に抽出された。

一方、最終時点（最終散布 77 日後）で採取された乾燥種実の総残留放射能は 0.20 mg/kg であり、通常抽出では 31.0%TRR にとどまった。

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、莢及び蔓では、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。乾燥種実では、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 が未変化体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蔓からさらに少量 (それぞれ 0.4%TRR)、乾燥種実から 11.4%TRR のフェンヘキサミドを回収した。

水相を酸加水分解したところ、青刈り体、莢及び蔓では、水相（通常抽出）からは認められなかった代謝物Ⅴ及びⅢ、フェンヘキサミドが認められた。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。

残留放射能の化学形態は、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、シクロヘキシル-4-OH（遊離体＋抱合体）0.3%TRR が同定された。蔓では、同じく 86.4%TRR、0.4%TRR、0.3%TRR が、莢では 81.2%TRR、ND、0.4%TRR が同定された。乾燥種実ではフェンヘキサミド（遊離体＋抱合体）20.9%TRR が同定された。

フェンヘキサミドはエンドウにおいて、芳香環水酸基のグルコース抱合化及びシクロヘキシル環の 2 位あるいは 4 位の水酸化によって代謝されると考えられた。(参照 8)

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌

^{14}C-フェンヘキサミドを滅菌／非滅菌の Howe 砂壌土(米国）、BBA2-1 砂土（ドイツ）、BBA2-2 壌質砂土（ドイツ）、Laacher Hof AXXa 砂壌土（ドイツ）に乾土当たり 169 µg/100g 土壌（3.75 kg ai/ha 相当)となるように添加し、20℃の暗条件下で 100 日間（Howe 土壌については 365 日間）インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

フェンヘキサミドはいずれの土壌中でも好気的条件下では急速に変成及び分解を受け消失した。親化合物の半減期は、1 日以内であった。試験期間中の二酸化炭素の発生量は 100 日間で 17.8~20.6%、365 日後で 30%に達した。分解物として 13 種類以上の分解物を分離したが、単一の分解物として処理放射能の 6%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週間で土壌中濃度が最大に達し、その後減少した。

二酸化炭素以外の分解物の主たるものは、フェンヘキサミドの脱塩素を伴う縮合あるいは重合により形成された 2 量体(X)、3 量体(XIII)であった。このほか、フェンヘキサミドの芳香環の水酸基のメチル化(IX)およ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%に達したが、その後減少に転じた。滅菌土壌中では、試験開始 28 日後で結合性放射能は 5.8%であった。このことから好気的土壌中での結合性放射能は微生物によるフェンヘキサミドの分解物であると考えられる。（参照 9）

（2）土壌吸着試験

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が実施された。

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着係数 K_{oc} は 157～892 であった。（参照 10）

（3）エージング土壌におけるカラムリーチング試験

^{14}C-フェンヘキサミドを BBA2-1 砂土（ドイツ）に乾土当たり 2.45 mg/kg（実測値 231 μg/100g）となるように添加し、1 又は 30 日間、20±1℃の暗条件下でエージングした土壌をカラム（内径 50 mm、充填高さ約 28 cm）に積層し、水 393 mL を継続的に 48 時間溶出させ、フェンヘキサミドのエージング土壌におけるカラムリーチング試験が実施された。

エージング期間中において、フェンヘキサミドは速やかに分解され、処理 0 日の 72.1%TAR が処理 30 日後の 1.5%TAR（処理後 30 日）へ減少した。分解物 XIV、IX、XIII及び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 30 日後で 1.3～2.7%TAR)。二酸化炭素は、処理 1 日後で 0.6%TAR から処理 30 日後の 13.7%TAR へ増加した。

溶出液中に認められた放射能は、エージング期間 1 及び 30 日でそれぞれ 2.2 及び 1.8%TAR であった。土壌では 80～90%TAR が上層の 1 及び 2 分画に留まっていた。その他の土壌分画に認められた放射能はエージング期間 1 及び 30 日でそれぞれ 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、そのうち 2.2%TAR が未変化体として検出された。（参照 11）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

フェンヘキサミドを pH5 の酢酸緩衝液、pH7 のトリス緩衝液及び pH9 のホウ酸緩衝液に 1.25 mg ai/L となるように加えた後、暗条件下の 25℃で 30 日間インキュベートし、フェンヘキサミドの加水分解試験が実施された。

フェンヘキサミドは pH5、7 及び 9 の条件で分解物は全く認められず、全試料の放射能の全てが未変化のフェンヘキサミドであった。

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えら

れた。（参照 12）

（２）水中光分解試験（緩衝液）

^{14}C-フェンヘキサミドを 0.01M リン酸緩衝液（pH7）に 1.10 mg/L となるように加えた後、25±1℃で UV ガラスフィルター付のキセノンランプ (10.6 W/m^2、測定波長：300-400 nm）を 15 日間連続照射し、フェンヘキサミドの緩衝液での水中光分解試験が実施された。

フェンヘキサミドは光照射により速やかに分解され、二酸化炭素への無機化は経時的に進行し、照射 15 日間の総量は 41.1%TAR であった。暗所保管試料においては、二酸化炭素は検出されなかった。キセノンランプ下における半減期は１時間であった。

北緯 40 度の真夏正午におけるフェンヘキサミドの推定半減期は 1.8 時間と考えられた。

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 時間後で 6.7%TAR、24 時間後には検出限界未満となった。

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 時間後に最大となりそれぞれ 7.6 及び 4.4%TAR になった後、減少した (処理後 24 時間でそれぞれ 2.1 及び 1.2%TAR)。フェンヘキサミドの脱塩素化、水酸化が段階的に進み、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 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 日後に最大の 27.3%TAR となった。45 日間の補充実験では二酸化炭素の生成量は 49.5%TAR に達し、極性代謝物は二酸化炭素へ分解することが示された。

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サゾールの形成からフェニル環の脱塩素化が進み、次いで、フェニル環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 13）

（３）水中光分解試験（自然水）

^{14}C-フェンヘキサミドを自然水（ライン川；モンハイム、pH7.98）に 2 mg/L となるように加えた後、25±1℃で UV ガラスフィルター付のキセノンランプ (14.2 W/m^2、測定波長：300-400 nm）を 24 時間連続照射し、フェンヘキサミドの自然水での水中光分解試験が実施された。

フェンヘキサミドは光照射により分解され、二酸化炭素への無機化は経時的に進行し、照射 24 時間で発生した二酸化炭素は 15.8%TAR であった。暗所保管試料においては、二酸化炭素は検出されなかった。

北緯 40 度の真夏正午におけるフェンヘキサミドの推定半減期は 0.8 時間と考えられた。

フェンヘキサミドは非常に速やかに分解し、照射 0.5 時間後で 39.7%TAR、1 時間後で 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 (処理後 3 時間でそれぞれ 1.4 及び 0.4%TAR)。

フェンヘキサミドの自然水中の光分解では、まず、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環の脱塩素化が進み、次いで、フェニル環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

火山灰壌土（栃木）、沖積砂壌土（新潟）を用いて、フェンヘキサミド及び代謝物IXを分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 6 に示されている。フェンヘキサミドとしては、容器内で 5.9～10.9 時間、圃場では 2.2～2.5 日であった。代謝物IXは試験期間を通して検出限界未満であった。(参照 15)

表 6　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度[1)]	土壌	フェンヘキサミド
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰壌土	10.9 時間
		沖積砂壌土	5.9 時間
圃場試験	160 g ai/ha	火山灰壌土	2.2 日
		沖積砂壌土	2.5 日

1）：容器内試験で原体、圃場試験で水和剤を使用

６．作物残留試験

野菜、果実及びホップを用いて、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。分析法はアセトンで抽出した試料を精製後、フェンヘキサミドについては、ガスクロマトグラフ（NPD）を用い、代謝物Ⅱ、Ⅴ及びVIは液体クロマトグラフィー（ELCD）を用い、定量するものであった。

結果は別紙 3 のとおりであり、フェンヘキサミドの最高値は、2500～3500 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 21 日目におけるホップの 75 mg/kg であった。

代謝物Ⅱ、Ⅴ、VIについて、温州みかん、夏みかん、もも、ぶどうを用いて作物残留試験が実際されており、代謝物Ⅱの最高値は、1500 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 7 日目におけるもも（果皮）の 1.21 mg/kg、代謝物Ⅴの最高値は、1500 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 42 日目におけるデラウエアの 0.76 mg/kg、代謝物VIの最高値は、1500 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 21 日目における巨峰の 0.26 mg/kg であった。（参照

16、17）

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化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 7 に示した（別紙 4 参照）。

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大の残留を示す使用条件で、今回申請されたホップを含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 7　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：53.3 kg)	小児（1～6 歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)
摂取量 （μg/人/日）	89.2	65.0	49.9	73.3

7．一般薬理試験

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 8 に示されている。（参照 47）

表 8　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	マウス	雄　5	0,2500,5000 (経口)	5000	－	投与による影響なし。
		ウサギ	雄　5	0,2500,5000 (経口)	5000	－	投与による影響なし。
	自発運動	マウス	雄　5	0,2500,5000 (経口)	5000	－	投与による影響なし。
	体温	ウサギ	雄　3	0,2500,5000 (経口)	5000	－	投与による影響なし。
自律神経系	瞳孔	ウサギ	雄　3	0,2500,5000 (経口)	5000	－	投与による影響なし。
呼吸循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ウサギ	雄　3	0,2500,5000 (経口)	5000	－	投与による影響なし。
体性神経系	運動機能	マウス	雄　5	0,2500,5000 (経口)	5000	－	投与による影響なし。

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
消化管	炭末輸送能	マウス	雄　5	0,2500,5000 (経口)	5000	―	投与による影響なし。
腎臓	腎機能	ラット	雄　4	0,2500,5000 (経口)	5000	―	投与による影響なし。
血液	凝固時間	ラット	雄　5	0,2500,5000 (経口)	5000	―	投与による影響なし。
	溶血 *in vivo*	ラット	雄　5	0,2500,5000 (経口)	5000	―	投与による影響なし。
	溶血 *in vitro*	ラット	雄　5	0,2500,5000 (経口)	5000	―	投与による影響なし。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験（ラット及びマウス）

フェンヘキサミドの Wistar ラット、NMRI マウスを用いた急性経口毒性試験、Wistar ラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 9 に示されている。（参照 18～21)

表 9　急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット	>5000	>5000	症状なし
	NMRI マウス	>5000	>5000	雌雄：アパシー、立毛 雌：痙性歩行
経皮	Wistar ラット	>5000	>5000	症状なし
吸入 （ダスト）	Wistar ラット	LC_{50} (mg/L)		症状なし
		>5.06	>5.06	
吸入 (エアロゾル)	Wistar ラット	>0.322	>0.322	症状なし

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、630 及び 2000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

2000 mg/kg 体重投与群の雄で投与 0 日目に体温低下が認められたが 7 日目以降の検査時には認められなかった。

630 mg/kg 体重投与群の雄でオープンフィールドにおける立ち上がり回数の減少が

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かった。

2000 mg/kg 体重投与群の雄で脳絶対重量の低下が認められたが、用量相関性がないことから投与の影響とは考えられなかった。

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なかった。

本試験において、2000 mg/kg 体重投与群の雄で体温低下が認められたため、無毒性量は雄で 630 mg/kg 体重、雌で 2000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 22）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌）を用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。(参照 23)

DH モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）と、DHPW モルモット（雄）を用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。その結果、いずれの試験においても皮膚感作性は認められなかった。(参照 24、25)

NMRI マウス（雌）を用いた局所リンパ節増殖試験が実施された。その結果、経皮投与による感作性の徴候は認められなかった。(参照 26)

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット１）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2500、5000、10000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10　ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		2500 ppm	5000 ppm	10000 ppm	20000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	202	415	904	1900
	雌	270	549	1130	2820

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

10000 ppm 投与群の雄、2500 及び 20000 ppm 投与群の雌にみられた Hb の増加、20000 ppm 投与群の雄にみられた MCH の減少、20000 ppm 投与群の雌雄にみられた PLT の減少及び増加、雄にみられた TP の延長、2500 及び 10000 ppm 投与群の雌にみられた WBC の減少については、一貫性あるいは用量相関性がなく、背景データの範囲内であったことから、投与の影響とは考えられなかった。

10000 ppm 投与群の雄で認められた ALP の増加は用量相関性がみられず、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（肝臓、腎臓、腸管及び骨等）に認められないことから投与の影響とは考えられなかった。

雌雄でみられた血中 Bil の減少は、背景データの範囲内であったことから投与の影響とは考えられなかった。

20000 ppm 投与群の雌でみられた尿量の増加、比重の低下及び蛋白排泄量の減少は、背景データの範囲内であることから、投与の影響とは考えられなかった。

雄において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みられたことが原因と考えられたため、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、10000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、AST 及び ALT の増加が認められ、20000 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ことから、無毒性量は雄で 5000 ppm (415 mg/kg 体重/日)、雌で 10000 ppm (1130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

表 11　ラット 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
20000 ppm		・肝クッパー細胞の増殖巣、小葉周辺性肝細胞細胞質の暗調化及び核の濃縮、肝細胞の濃染
10000 ppm 以上	・体重増加抑制、 ・AST 増加、ALT 増加	10000 ppm 以下毒性所見なし
5000 ppm 以下	毒性所見なし	

（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、5000 及び 50000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12　ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5000 ppm	50000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	38.0	404	5590
	雌	47.4	553	8100

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

50000ppm 投与群の雄では赤血球系の影響がみられたが、軽度であり、Hb や Ht に変動はなく、赤血球形態にも異常はみられなかった。また、網状赤血球は減少傾向を示したが、骨髄組織や骨髄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。本剤により腎への影響が認められたが、これらの赤血球減少と腎との関連性を示唆する所見は認められなかった。

本試験において、5000 ppm 以上投与群の雌雄で床敷の湿潤 (尿量増加)、飲水量増加等が認められたため、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)

表 13　ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000 ppm	・立毛、自発運動・反応性の低下 ・体重増加抑制 ・Retic 減少、RBC 減少 ・CRE 増加、血中尿素増加、Ca 増加 ・無機リン減少 ・尿中蛋白質量・蛋白濃度減少 ・腎臓肥大、腎臓の退色 ・腎比重量増加 ・腎尿細管の好塩基性化/髄質外層、尿細管の拡張、尿細管円柱	・立毛、自発運動の低下 ・体重増加抑制 ・無機リン増加 ・腎尿細管の好塩基性化/皮質、尿細管の拡張、尿細管円柱
5000 ppm 以上	・床敷の湿潤（尿量増加） ・飲水量増加 ・尿中 PA 値減少	・床敷の湿潤（尿量増加） ・飲水量増加 ・腎臓の退色
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、2000 及び 20000 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　マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2000 ppm	20000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	32.5	323	3420
	雌	54.8	574	6150

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

20000 ppm 投与群の雌で MCH の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）であり、さらに RBC、赤血球形態及び他の赤血球平均恒数並びに Hb 及び Ht に毒性学的な影響がみられていないため、投与の影響とは考えられなかった。

20000 ppm 投与群の雌にみられた好酸球数の増加及び 2000 ppm 投与群の雄にみられたリンパ球数の減少は、一貫性あるいは用量相関がないことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、20000 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ため、無毒性量は雌雄とも 2000 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)

表 15　マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	・飲水量増加 ・血漿 CRE 増加、血漿尿素増加 ・腎の退色、腎臓表面の粗面化 ・腎比重量[1]の減少 ・腎尿細管の拡張、尿細管円柱	・飲水量増加 ・血漿 CRE 増加、エリスロポエチン活性の低下 ・腎尿細管の好塩基性化、尿細管の拡張
2000 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、1000、7000 及び 50000 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　イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		1000 ppm	7000 ppm	50000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	33.8	238	1740
	雌	36.8	360	1860

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

50000 ppm 投与群の雌でみられた子宮比重量の増加は、病理組織学的変化を伴わなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

7000 ppm 投与群の雌雄に近位尿細管に巨大細胞核がみられたが、同腹からの動物でも認められたことから、遺伝的要素によるものと考えられた。

本試験において、7000 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ため、無毒性量は雌雄とも 1000 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 17　イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000 ppm	・RBC 減少、Hb 減少、Ht 減少	・AST 増加、ALT 増加、ALP 増加、GLDH 増加 ・肝比重量増加
7000 ppm 以上	・ハインツ小体の増加	・ハインツ小体の増加
1000 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）を用いて、1000 mg/kg 体重の検体を 2%の

[1] ：体重比重量を比重量という（以下同じ）。

CremophorEL®に 50%の濃度で懸濁させ、2 mL/kg 体重の容量で 11×12cm のガーゼパッドに適用し、刈毛した適用部位に貼付し、1 日 6 時間、3 週間中 17 日間実施する 21 日間亜急性経皮投与毒性試験が実施された。

投与による局所的、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 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

（6）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いてダスト状にした検体（0、10、70 及び 500 mg/m³：実検体暴露量は表 18 参照）をラットの鼻部に 1 日 6 時間、週 5 日間で 4 週間暴露する 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 18　ラット 28 日間亜急性吸入毒性試験の実検体暴露量

目標投与量		10 mg/m³	70 mg/m³	500 mg/m³
実検体暴露量（mg/m³）	雄	10.2	68.7	487
	雌	10.2	68.7	487

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

握力の増加/減少が認められたが、時間との関連性、用量相関性が認められないことから、投与の影響とは考えられなかった。後肢開脚幅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断された。

70 mg/m³ 以上投与群の雌雄で肺、肺付属リンパ節および皮膚で変色（灰色）が認められたが、これに対応する病理組織学的変化が認められなかったので、毒性影響とは考えられなかった。

大腿骨骨髄塗抹標本を検査した結果、好塩基性骨髄球減少、分葉核好中球減少等の変動が認められたが、骨髄への明らかな毒性影響を示唆するものではなかった。

本試験において、500 mg/m³ 投与群の雌雄で肺に細気管支肺胞上皮増生等が認められたことから、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)

表 19　ラット 28 日間亜急性吸入毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/m³	・体重増加抑制 ・Lym 減少、Seg 増加 ・ODEM 上昇、P450 上昇 ・肺絶対及び比重量増加 ・肺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	・体重増加抑制、尿量増加 ・WBC 数減少、Lym 減少、Seg 増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・肺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

	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

１１．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）を用いた混餌（原体：0、500、3500 及び 25000ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 20　イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3500 ppm	25000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	17.5	124	918
	雌	19.2	132	947

投与に起因する死亡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 21 に示されている。

雄の 500 ppm 投与群で GST 上昇、3500 ppm 投与群で ALD 低下が、また、雌の 500 ppm 投与群に ALD 低下が認められたが、それより高用量群では同様の所見が認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、3500 ppm 以上投与群の雌雄でハインツ小体の増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：17.5 mg/kg 体重/日、雌：19.2 mg/kg 体重/日）であると考えられる。(参照 33)

表 21　イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25000 ppm	・栄養状態不良、体重増加抑制 ・RBC 減少、Hb 減少、Ht 減少 ・ALP 活性上昇	・栄養状態不良、体重増加抑制 ・RBC 減少、Hb 減少、Ht 減少 ・副腎比重量増加 ・副腎皮質内帯の細胞質内空胞化
3500 ppm 以上	・ハインツ小体増加	・ハインツ小体増加 ・ALP 活性上昇 ・GST 上昇
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 22　ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5000 ppm	20000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	28.0	292	1280
	雌	40.0	415	2070

検体投与に関連した死亡率の増加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 23 に示されている。

血液学的検査において、雄で認められた WBC の減少 (500 ppm 投与群) 及び増加 (5000 及び 20000 ppm 投与群)、MCV 及び MCHC の増加 (20000 ppm 投与群)、雌で認められた RBC 及び Hb の減少 (5000 及び 20000 ppm 投与群)、Ht の減少 (5000 ppm 投与群) は、いずれも時間との関連性や用量相関性がないことから、投与に起因するものとは考えられなかった。

血液生化学的検査において、雄の 500 ppm 以上の投与群で Bil の減少が認められたが、背景データの範囲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。5000 ppm 以上の投与群で認められた Alb 増加、Chol 減少、5000 ppm 投与群の CRE 減少は、時間との関連性や用量相関性がないことから、投与に起因するものとは考えられなかった。

雌の 79 週時に認められた 500 ppm 以上の投与群の尿量増加、5000 ppm 以上投与群の尿比重の低下は、時間との関連性や用量相関性がないことから、投与の影響とは考えられなかった。

20000 ppm 投与群の雄でみられた角膜混濁、水晶体の白内障は、その頻度、程度から、投与の影響とは考えられなかった。

5000 ppm 以上投与群の雄及び 20000 ppm 投与群の雌で認められた盲腸粘膜過形成及び壊死性変化/鉱質化については、統計学的有意差がないことから毒性学的な意義はないと考えられた。

本試験において、5000 ppm 以上投与群の雄で GLDH 減少等、雌で体重増加抑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、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。(参照 34)

表 23　ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	・甲状腺濾胞のコロイド変化	・飲水量増加 ・尿量増加 ・Retic 増加 ・ALP 増加、Na 増加 ・GLDH 減少、Bil 減少 ・甲状腺濾胞のコロイド変化
5000ppm 以上	・GLDH 減少 ・尿蛋白濃度減少、尿蛋白質量減少	・体重増加抑制

	・肝比重量減少、腎比重量減少	
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）２年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、800、2400 及び 7000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 年間の発がん性試験が実施された。

表 24　マウス 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	2400 ppm	7000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	247	807	2350
	雌	364	1050	3180

各投与群とも死亡率に関して影響はみられなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

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の理由から、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、2400 ppm 以上投与群の雄及び 7000 ppm 投与群の雌で腎絶対及び比重量減少等が認められたため、無毒性量は雄で 800 ppm (247 mg/kg 体重/日)、雌で 2400 ppm（1050 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 35)

表 25　マウス 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7000 ppm	・体重増加抑制、飲水量増加 ・CRE 増加、血中尿素増加 ・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
2400 ppm 以上	・腎絶対及び比重量減少 ・腎近位尿細管空胞化の抑制	2400 ppm 以下毒性所見なし
800 ppm	毒性所見なし	

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、5000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26　ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群		100 ppm	500 ppm	5000 ppm	20000 ppm
P 世代	雄	7.8	39.1	412	1770

	雌	9.1	45.4	488	2030
F_1 世代	雄	7.4	37.2	400	1860
	雌	8.8	44.2	466	2060

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 27 に示されている。検体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 F_1 世代において性周期、交配期間、交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間、着床数、出生率について、検体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、5000 ppm 以上の投与群の P 雄に肝絶対及び比重量減少等、F_1 雄に腎絶対及び比重量減少、P 雌に体重増加抑制等、F_1 雌に ALP 増加が認められたことから、無毒性量は親動物の雌雄で 500ppm（P 雄：39.1mg/kg 体重/日、F_1 雄：37.2mg/kg 体重/日、P 雌：45.4mg/kg 体重/日、F_1 雌：44.2mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では、F_1 及び F_2 児動物の 5000ppm 以上の投与群において体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は児動物の雌雄で 500 ppm（F_1 雄：39.1mg/kg 体重/日、F_2 雄：37.2mg/kg 体重/日、F_1 雌：45.4mg/kg 体重/日、F_2 雌：44.2mg/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 27　ラット 2 世代繁殖試験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
親への影響	20000 ppm	・体重増加抑制 ・γ-GTP 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 増加 ・CRE 増加
	5000 ppm 以上	・CRE 増加 ・肝絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・γ-GTP 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	
児への影響	20000 ppm	・死亡率増加			
	5000 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	

（2）発生毒性試験（ラット 1）

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 1000 mg/kg

体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

臨床所見、摂餌量、臓器／組織重量に投与の影響と考えられる所見はなかった。

交尾率、受胎率、妊娠率等に投与の影響は認められなかった。

外表奇形として、ドーム型頭、眼瞼開裂が 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ため、検体に起因したものとは考えられなかった。

化骨遅延（全身の骨格）が 1000 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加したが、1 母体動物から 9 例（同腹児の平均体重は 0.9 g）でこの所見がみられており、母動物による偏りがあるため、検体投与によるものとは考えられなかった。

本試験において、母動物及び胎児に対する無毒性量は 1000 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 37)

（3）発生毒性試験（ラット 2）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、300、1000 及び 2000 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物の 1000 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加抑制が認められた。

交尾率、受胎率、妊娠率等に投与の影響は認められなかった。

上述の発生毒性試験（ラット１；評価書 12.(2)）で胎児外表奇形として観察されたドーム型頭、眼瞼開裂は本試験では認められなかった。

骨格奇形の出現頻度に投与の影響は認められなかった。

頭頂骨、剣状骨、舌骨の化骨遅延と矢状縫合、小泉門の拡張等の骨格変異、化骨遅延の出現頻度が検体投与群で有意に上昇したが、いずれの発現頻度も背景データの範囲内にあるか、用量相関性がみられなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

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。

本試験において、母動物の 1000 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 2000 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 38)

（4）発生毒性試験（ウサギ）

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、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、300mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の減少がみられた。

300 mg/kg 体重/日以上投与群の各 1 例の母体に流産、1000 mg/kg 体重/日投与群の 2 例の母体に総胚吸収が認められた。300 mg/kg 体重/日以上の投与群で胎盤重量の減少がみられた。

交尾率、黄体数、着床数、一腹児数、着床前死胚数には投与の影響はみられなかった。

1000 mg/kg 体重/日投与群で、低胎児体重が認められた。

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 1000

mg/kg 体重/日投与群で低胎児体重が認められたので、無毒性量は母動物では 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。催奇形性は認められなかった。(参照 39)

１３．遺伝毒性試験

フェンヘキサミドの細菌を用いた DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞を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前進突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、NMRI 系マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった。（表 28）(参照 40～46)

表 28　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
in vitro	DNA 修復試験 （参照 40）	*Bacillus subtilis* H17,H45 株	6.25～200 μg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験 （参照 41）	*S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 *E. coli* WP2 *uvrA* 株	43.8～700 μg/プレート （+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験 （参照 42）	*S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株	8～5000 μg/プレート （+/-S9）	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
	前進突然変異 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
	不定期 DNA 合成 試験 （参照 45）	ラット肝細胞	2.5～40.0 μg/mL	陰性
in vivo	小核試験 （参照 43）	NMRI 系マウス	0、750 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ．総合評価

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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、主な排泄経路は糞中であった。糞中からはフェンヘキサミドが多く認められ、主要代謝物として代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷが認められた。

ぶどう、りんご、トマト、レタス及びエンドウを用いた植物体内運命試験が実施された。残留放射能はほとんどが散布部位で認められ、そのうちフェンヘキサミドが大部分を占め、他に代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ及びXXⅣが確認された。

土壌中運命試験が実施されており、好気的条件下でフェンヘキサミドの土壌中半減期は 1 日以内であった。微量ではあるが分解物Ⅸ、Ⅹ及びXⅢが認められた。

加水分解及び水中光分解試験が実施されており、フェンヘキサミドは加水分解に対して安定であった。水中光分解試験におけるフェンヘキサミドの半減期は、北緯 40 度の真夏正午における緩衝液（pH7）中で、1.8 時間と推定された。分解物 XV、XVI、XVⅡ、XX、XXI 及び XXⅢが検出された。

火山灰壌土及び沖積砂壌土を用いて、フェンヘキサミド及び代謝物Ⅸを分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。圃場における半減期は、フェンヘキサミドとしては 2.2～2.5 日であった。代謝物Ⅸは試験期間を通して検出限界未満であった。

野菜、果物及びホップを用いて、フェンヘキサミド、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。フェンヘキサミドの最高値は、2500～3500 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 21 日目におけるホップの 75 mg/kg であった。

ラットの急性経口 LD_{50} は雌雄で 5000 mg/kg 体重超、急性経皮 LD_{50} は雌雄で 5000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC_{50} は雌雄ともダストで 5.06 mg/L 超、エアロゾルで 0.322 mg/L 超であった。マウスの急性経口 LD_{50} は雌雄で 5000 mg/kg 体重超であった。

ラットを用いた急性神経毒性試験が実施され、2000 mg/kg 体重投与群の雄で体温低下が認められた。神経毒性は認められなかった。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。フェンヘキサミドには、皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、フェンヘキサミドに皮膚感作性は認められなかった。マウスを用いた局所リンパ節増殖試験が実施され、フェンヘキサミドには経皮投与による感作性の徴候は認められなかった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 38.0 mg/kg 体重/日、マウスで 323 mg/kg 体重/日、イヌで 33.8 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 28.0 mg/kg 体重/日、マウスで 247 mg/kg 体重/日、イヌで 17.5 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物とも 37.2 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日 で

あった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、フェンヘキサミドの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞を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前進突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、NMRI 系マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった。

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及び最小毒性量は表 29 に示されている。

表 29　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性 試験 1	雄：415 雌：1130	雄：904 雌：2820	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
	90 日間 亜急性 毒性 試験 2	雄：38.0 雌：47.4	雄：404 雌：553	雌雄：床敷の湿潤（尿量増加）、飲水量増加等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合 試験	雄：28.0 雌：40.0	雄：292 雌：415	雄：GLDH 減少等 雌：体重増加抑制 （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	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： 肝比重量減少、腎比重量減少、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）
	発生毒性 試験 1	母動物：1000 胎児：1000	母動物：－ 胎児：－	母動物・胎児：影響なし （催奇形性は認められない）
	発生毒性 試験 2	母動物：300 胎児：2000	母動物：1000 胎児：－	母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし （催奇形性は認められない）

動物種	試験	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考
マウス	90 日間 亜急性 毒性 試験	雄：323 雌：574	雄：3420 雌：6150	雌雄：飲水量増加、CRE 増加、腎尿細管拡張等
	2 年間 発がん性 試験	雄：247 雌：1050	雄：807 雌：3180	雌雄:腎絶対及び比重量減少等 (発がん性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性 試験	雄：33.8 雌：36.8	雄：238 雌：360	雌雄：ハインツ小体の増加
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：17.5 雌：19.2	雄：124 雌：132	雌雄:ハインツ小体の増加等
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：1000	母動物：流産等 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）

－：最小毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 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。

ADI	0.17mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	1 年間慢性毒性試験
（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

＜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*RS*,2*RS*)-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*RS*,2*RS*)-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*RS*,2*RS*)-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*RS*,2*RS*)-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	*N*-(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）
ⅩⅠ	ジフェニルエーテル二量体(フェンヘキサミドのフェニル環 C-O-C 結合の二量体)
ⅩⅡ	トリクロロジフェニルエーテル二量体 ［フェンヘキサミドのフェニル環 C-O-C 結合の二量体（1×Cl の脱離）］
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

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
Alb	アルブミン
ALD	アルドラーゼ
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
Bil	ビリルビン
BUN	血中尿素窒素
Ca	カルシウム
Chol	コレステロール
Cl	塩素
C_{max}	最高血中薬物濃度
CRE	クレアチニン
γ-GTP	γ-グルタミントランスペプチターゼ
GLDH	グルタミン酸脱水素酵素
GST	グルタチオン抱合酵素（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
Na	ナトリウム
ODEM	*O*-デメチラーゼ
PA	プレアルブミン
P450	チトクローム P450
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Retic	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
WBC	白血球数

＜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)							
					ﾌｪﾝﾍｷｻﾐﾄﾞ		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:1000 g ai/ha	3 3 3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
いんげん まめ (露地) (乾燥子実) 1997 年	2	SP:1000 g ai/ha	3 3 3	7 14 21	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01						
たまねぎ (露地) (鱗茎) 1998 年	2	SP:1000 g ai/ha	5 5 5	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
トマト (施設) (果実) 1997 年	2	SP:1250 -1500 g ai/ha	3 3 3	1 3 7	0.94 0.96 0.76	0.73 0.64 0.48						
なす (施設) (果実) 1995 年	2	SP:1000 -1250 g ai/ha	3 3 3	1 3 7	0.99 0.49 0.23	0.76 0.44 0.20						
きゅうり (施設) (果実) 1995 年	2	SP:1000 g ai/ha	3 3 3	1 3 7	0.62 0.27 0.05	0.36 0.17 0.04						
温州みかん (施設) (果実) 1995 年	2	SP:2000 g ai/ha	3 3 3	14 21 28	0.12 0.11 0.08	0.09 0.07 0.06	<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
温州みかん (施設) (果皮) 1995 年	2	SP:2000 g ai/ha	3 3 3	14 21 28	12.9 12.8 10.9	11.4 8.88 8.89	0.03 <0.02 <0.02	0.02* <0.02 <0.02	0.08 0.13 0.09	0.06* 0.08* 0.06*	0.03 <0.02 <0.02	0.02* <0.02 <0.02
夏みかん (露地) (果肉) 1996 年	2	SP:1500 g ai/ha	2 2 2 2	14 21 28 41	0.04 0.05 0.06 0.11	0.03 0.04 0.03 0.05	<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 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
夏みかん (露地) (果皮) 1996 年	2	SP:1500 g ai/ha	2 2 2 2	14 21 28 41	4.75 5.42 4.54 2.53	3.40 3.41 3.00 1.94	0.01 <0.01 0.03 <0.01	0.01* <0.01 0.02* <0.01	0.03 0.03 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02 0.02*	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
すだち (露地) (果実) 1996 年	1	SP:1250 g ai/ha	2 2 2 2	14 21 28 42	0.17 0.08 0.06 0.03	0.17 0.08 0.06 0.03						
かぼす (露地) (果実) 1996- 1997 年	2	SP:1250 g ai/ha	2 2 2 2	14 21 28 42	0.92 0.75 0.7 0.02	0.48 0.40 0.40 0.02						
もも (露地) (果肉) 1996 年	2	SP:1500 g ai/ha	2 2 2 2	1 3 7 14	0.11 0.12 0.22 0.14	0.08 0.06 0.09 0.05*	0.01 0.01 0.02 0.01	0.01 0.01* 0.02 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
もも (露地) (果皮) 1996 年	2	SP:1500 g ai/ha	2 2 2 2	1 3 7 14	18.7 12.5 14.8 10.3	11.2 8.34 8.66 4.14	0.88 0.68 1.21 0.09	0.695 0.455 0.71 0.425	0.05 0.10 0.09 0.14	0.03 0.05* 0.05 0.08*	0.07 0.05 0.17 0.17	0.04* 0.03* 0.09 0.08*

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)							
					ﾌｪﾝﾍｷｻﾐﾄﾞ		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
すもも (露地) (果実) 2001 年	2	SP:2000 g ai/ha	2 2 2 2	1 3 7 14	0.32 0.41 0.18 0.20	0.28 0.24 0.14 0.17						
おうとう (施設) (果実) 1998 年	2	SP:2000 -2500 g ai/ha	2 2 2	1 3 7	4.22 5.46 4.35	3.31 3.56 2.22						
いちご (施設) (果実) 1997 年	2	SP:700 -1000 g ai/ha	3 3 3	1 3 7	1.79 1.39 0.75	1.40 1.08 0.36						
ﾃﾞﾗｳｴｱ (施設) (果実) 1996 年	2	SP:1500 g ai/ha	2 2 2 2	14 21 28 42	11.7 10.2 10.0 10.6	8.98 6.60 7.82 7.90	0.01 0.02 0.02 0.02	0.01* 0.02* 0.02* 0.02*	0.17 0.13 0.31 0.76	0.11 0.11* 0.22 0.52*	0.07 0.09 0.16 0.25	0.05 0.06 0.11 0.16
巨峰 (施設) (果実) 1996- 1997 年	4	SP:1500 g ai/ha	2 2 2 2	14 21 28 42	4.35 4.50 1.49 7.79	2.11 1.94 1.06 2.76	0.01 0.04 0.01 0.01	0.02* 0.01* 0.01* 0.01*	0.05 0.15 0.18 0.23	0.03* 0.05 0.07* 0.10*	0.05 0.26 0.22 0.15	0.02* 0.08 0.10* 0.08*
ホップ (露地) (毬花) 2003 年	3	SP:2500 -3500 g ai/ha	2 2 2	21 28 42	75 26 6	53 15.25 3.38						

注）ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、SP：水和剤

・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て計算し、*印を付した。

・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。

＜別紙 4：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 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)
小豆	0.01	1.4	0.01	0.5	0.01	0.1	0.00	2.7	0.03
トマト	0.73	24.3	17.74	16.3	11.90	25.1	18.32	25.0	18.25
なす	0.76	4.0	3.04	0.9	0.68	3.3	2.51	5.7	4.33
きゅうり	0.36	16.3	5.87	8.2	2.95	10.1	3.64	16.6	5.98
みかん	0.09	41.6	3.74	35.4	3.19	45.8	4.12	42.6	3.83
なつみかん	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
なつみかんの皮	3.41	0.1	0.34	0.1	0.34	0.1	0.34	0.1	0.34
その他のかんきつ	0.48	0.4	0.19	0.1	0.05	0.1	0.05	0.6	0.29
もも	0.09	0.5	0.05	0.7	0.06	4.0	0.36	0.1	0.01
すもも	0.28	0.2	0.06	0.1	0.03	1.4	0.39	0.2	0.06
おうとう	3.56	0.1	0.36	0.1	0.36	0.1	0.36	0.1	0.36
いちご	1.40	0.3	0.42	0.4	0.56	0.1	0.14	0.3	0.42
ぶどう	8.98	5.8	52.08	4.4	39.51	1.6	14.37	3.8	34.12
ホップ	53	0.1	5.30	0.1	5.30	0.1	5.30	0.1	5.30
合計			89.21		64.95		49.91		73.33

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙 3）。
・ff：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 57～59）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたフェンヘキサミドの推定摂取量（μg/人/日）
・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。

＜参照＞

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（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai107/dai107kai-siryou1-1.pdf）
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、一部公表予定(URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02)
3 フェニル-UL-^{14}C-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（GLP 対応）：バイエル社　代謝・残留研究所、1996 年、未公表
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・残留研究所、1996 年、未公表
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・残留研究所、1996 年、未公表
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・残留研究所、1996 年、未公表
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・残留研究所、1999 年、未公表
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・残留研究所、1999 年、未公表
9 フェンヘキサミドの土壌中の好気的分解・代謝（GLP 対応）：バイエル社　代謝・残留研究所、1996 年、未公表
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　結城中央研究所、1996 年、未公表
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・残留研究所、1996 年、未公表
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　代謝・残留研究所、1995 年、未公表
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・残留研究所、1996 年、未公表
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・残留研究所、1996 年、未公表
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、未公表
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 年、未公表
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 年、未公表
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　毒性研究所、1991 年、未公表
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　毒性研究所、1991 年、未公表
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　毒性研究所、1991 年、未公表

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　毒性研究所、1991 年、未公表
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 年、未公表
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（GLP 対応）：バイエル社　毒性研究所、1991 年、未公表
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 対応）：バイエル社　毒性研究所、1996 年、未公表
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 対応）：バイエル社　毒性研究所、1992 年、未公表
26 フェンヘキサミドのマウスを用いた Local Lynph Node Assay（GLP 対応）：バイエル社　毒性研究所、1992 年、未公表
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）：バイエル社　毒性研究所、1999 年、未公表
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 対応）：バイエル社　毒性研究所、1994 年、未公表
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 対応）：バイエル社　毒性研究所、1999 年、未公表
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）：バイエル社　毒性研究所、1995 年、未公表
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　毒性研究所、1995 年、未公表
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）：バイエル社毒性研究所、1996 年、未公表
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 対応）：バイエル社　毒性研究所、1996 年、未公表
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・発がん性併合試験（GLP 対応）：バイエル社　毒性研究所、1996 年、未公表
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　毒性研究所、1996 年、未公表
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ン、1996 年、未公表
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）：バイエル社　毒性研究所、1996 年、未公表
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）：バイエル社　毒性研究所、1998 年、未公表
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　毒性研究所、1998 年、未公表
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）：日本バイエルアクロケム株式会社、1997 年、未公表

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）：日本バイエルアクロケム株式会社、1995 年、未公表
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）：バイエル社　毒性研究所、1991 年、未公表
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（GLP 対応）：バイエル社　毒性研究所、1995 年、未公表
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　毒性研究所、1993 年、未公表
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 対応）：バイエル社　毒性研究所、1992 年、未公表
46 V79-HGPRT を用いた前進突然変異試験（GLP 対応）：バイエル社　毒性研究所、1994 年、未公表
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）食品薬品安全センター、1996 年、未公表
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：食品安全委員会第 107 回会合資料 1-3（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai107/dai107kai-siryou1-3.pdf）
49 食品安全委員会農薬専門調査会第 37 回会合
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai37/index.html）
50 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
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
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf）
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
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf）
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：バイエルクロップサイエンス社、2006 年、未公表
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
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai8/index.html）
55 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 14 回会合
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai14/index.html）
56 農薬要覧：日本植物防疫協会、2004 年
57 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
58 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
59 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年