

フェノキサプロップエチル

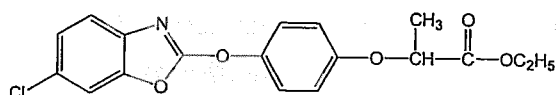
1. 品目名：フェノキサプロップエチル (fenoxaprop-ethyl)

2. 用途：除草剤

3. 構造式及び物性

フェノキサプロップエチルはR体及びS体のラセミ体であり、フェノキサプロップ・P-エチルはR体を多く含む（85%以上含有）物質である。

<フェノキサプロップエチル>



分子式 : C₁₈H₁₆ClNO₅

分子量 : 361.8

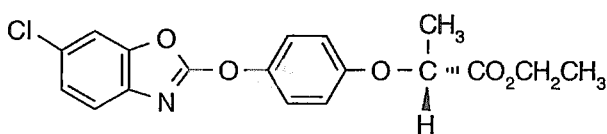
水溶解度 : 0.9mg/L(pH7、25°C)

分配係数 : logP_{ow}=4.28

蒸気圧 : 1.86 × 10⁻⁶Pa(20°C)

(メーカー提出資料より)

<フェノキサプロップ・P-エチル>



分子式 : C₁₈H₁₆ClNO₅

分子量 : 361.8

水溶解度 : 0.7mg/L(pH5.8、25°C)

分配係数 : logP_{ow}=4.58

蒸気圧 : 5.3 × 10⁻⁷Pa(20°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

<フェノキサプロップエチル>

Wistar ラットを用いた経口 (2mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は8時間、C_{max} は 3.73~4.53µg eq./g、T_{1/2} は 6.4~14.6 時間である。投与7日後までに 96~98%が排泄されるが、7日後の組織内濃度は腎、肝、脂肪で高く、それぞれ 0.25~0.69µg eq./g、0.11~0.15µg eq./g、0.14~0.15µg eq./g で、その他の組織内濃度は 0.1µg eq./g 以下である。本薬は投与7日以内に尿中排泄率は 54~71%、糞中排泄率は 25~44%である。主要な代謝反応は、エステル加水分解、エーテル結合の開裂さらなるメルカプター

ル酸抱合化等と考えられる。

<フェノキサプロップ-P-エチル>

ラットを用いた経口 (2mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は6時間、 C_{max} は 3.88~4.38 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ は 8.9~10.4 時間である。投与7日後までに 92~93%が排泄されるが、投与7日後の組織内濃度は腎、脂肪で高く、それぞれ 0.14~0.29 $\mu\text{geq./g}$ 、0.21~0.28 $\mu\text{geq./g}$ で、その他の組織内濃度は 0.1 $\mu\text{g eq./g}$ 以下である。投与7日以内に尿中に 42~56%、糞中に 37~50%が排泄される。主要な代謝反応は、エステル加水分解、エーテル結合の開裂、さらなるメルカプツール酸抱合化等と考えられる。

(2) 植物

<フェノキサプロップエチル>

大豆を用いた代謝試験において、散布処理 15 日後の種子及び処理後生育した茎中の残留レベルは非常に低い (放射能分布の 1%)。また直接処理した葉から処理後生育した茎葉への放射能の移行は極めて少ない (放射能分布の 5%)。主要な代謝反応は、エステル加水分解、エーテル結合の開裂、さらなるクロロフェニル環の水酸化と考えられる。

<フェノキサプロップ-P-エチル>

大豆を用いた代謝試験において、散布処理 145 日後 (収穫時) のさや及び種子中の残留レベルは定量限界以下である。主要な代謝反応は、エステル加水分解、次いでエーテル結合の開裂、さらなるクロロフェニル環の水酸化と考えられる。

(3) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

<フェノキサプロップエチル>

急性経口 LD_{50} は、マウス及びラットで $>5000\text{mg/kg}$ と考えられる。

<フェノキサプロップ-P-エチル>

急性経口 LD_{50} は、マウスで $>5000\text{mg/kg}$ 、ラットで 2090~ $>5000\text{mg/kg}$ と考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

<フェノキサプロップエチル>

Wistar ラットを用いた混餌 (20、80、320ppm) 投与による 90 日間の反復投与試験において、320ppm 投与群の雄で血中 ALP の増加、肝細胞の腫大が認められる。本試験の無毒性量は 80ppm (6.3mg/kg/day) と考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (20、80、320ppm) 投与による 13 週間の反復投与試験において、320ppm 投与群の雌雄で肝重量の増加、雄で血中 Ht、Hb、総蛋白、T.Chol.及びリン脂質の低下、雌で Alb の低下が認められる。本試験の無毒性量は 80ppm (5.2mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (16、80、400ppm) 投与による 3 ヶ月間の反復投与試験において、80ppm 以上投与群の雌雄で慢性腎盂腎炎が認められる。本試験の無毒性量は 16ppm (1.1mg/kg/day) と考えられる。

NMRKf マウスを用いた混餌 (2.5、10、40ppm) 投与による 24 ヶ月間の発がん性試験において、40ppm 投与群の雌で腎重量の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験の無毒性量は 10ppm (1.3mg/kg/day) と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (5、30、180ppm) 投与による 24 ヶ月間の反復投与／発がん性併合試験において、180ppm 投与群の雄で肝重量の減少及び副腎重量の増加が、雌で腎重量の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験の無毒性量は 30ppm (1.6mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (3、15、75ppm) 投与による 24 ヶ月間の反復投与試験において、75ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められる。本試験の無毒性量は 15ppm (0.9mg/kg/day) と考えられる。

<フェノキサプロップ-P-エチル>

NMRI マウスを用いた混餌 (10、80、640ppm) 投与による 13 週間の反復投与試験において、640ppm 投与群の雌雄で肝肥大、雄で血中 T.Chol.、リン脂質の低下、GPT 及び ALP の増加、雌で血中尿素窒素の増加、腎表面の異常及び尿細管の傷害が、80ppm 投与群の雄で軽い腎障害が認められる。本試験の無毒性量は 10ppm (1.43mg/kg/day) と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (10、80、640ppm) 投与による 13 週間の反復投与試験において、640ppm 投与群の雌雄で血中 ALP の増加、肝重量の増加が、雄で Hb、Ht、血中総蛋白、T.Chol.及びリン脂質の低下が、80ppm 以上投与群の雌で肝重量の増加、トリグリセリドの増加が認められる。本試験の無毒性量は 10ppm (0.7mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌（80、400、2000ppm）投与による13週間の反復投与試験において、2000ppm投与群の雄で体重増加抑制及び血中総蛋白の増加が認められる。本試験の無毒性量は400ppm（15.6mg/kg/day）と考えられる。

（3）繁殖試験

<フェノキサプロップエチル>

SDラットを用いた混餌（5、30、180ppm）投与による2世代繁殖試験において、親動物では180ppm投与群のF₀雄及びF₁の雌で肝重量の増加が、30ppm投与群のF₀雌で腎重量の増加が認められる。児動物では180ppm投与群で体重増加抑制並びに肝及び腎重量の増加が認められる。繁殖に対する影響は認められない。本試験の無毒性量は5ppm（0.28mg/kg/day）と考えられる。

Wistarラットを用いた混餌（5、30、180ppm）投与による2世代繁殖試験において、親動物では180ppm群のF₀及びF₁の雄で肝及び腎重量の増加が、F₁の雌で腎重量の増加が認められる。児動物では180ppm投与群で体重増加抑制、血中T.Chol.及び総脂質の増加並びに肝及び腎重量の増加が、30ppm以上投与群で血中ALPの増加が認められる。繁殖に対する影響は認められない。本試験の無毒性量は親動物で5ppm（0.33mg/kg/day）と考えられる。

（4）催奇形性試験

<フェノキサプロップエチル>

ICRマウスを用いた強制経口（2、10、50mg/kg）投与による催奇形性試験において、母動物では50mg/kgで肝重量の増加が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。本試験の無毒性量は母動物で10mg/kg、胎児動物で50mg/kgと考えられる。

SDラットを用いた強制経口（10、32、100mg/kg）投与による催奇形性試験において、母動物では32mg/kg以上投与群で体重増加抑制、流涎及び肝重量の増加が認められる。胎児動物では100mg/kg投与群で平均体重の減少が、32mg/kg以上投与群で化骨遅延、腎盂拡張及び尿管拡張が認められる。催奇形性は認められない。本試験の無毒性量は母動物、胎児動物ともに10mg/kg/dayと考えられる。

Wistarラットを用いた強制経口（10、32、100mg/kg）投与による催奇形性試験において、母動物では100mg/kg投与群で立毛、体重増加抑制、摂餌量の低下、胎盤重量の減少及び早期胚死亡が認められる。胎児動物では100mg/kg投与群で化骨遅延及び胸椎体分離が認められる。催奇形性は認めら

れない。本試験の無毒性量は母動物、胎児動物ともに 32mg/kg/day と考えられる。

ヒマラヤンウサギを用いた強制経口 (12.5、50、200mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 200mg/kg 投与群で流産あるいは全吸収胚の増加、50mg/kg 以上投与群で摂餌量低下、体重増加抑制が認められる。胎児動物では、200mg/kg 投与群で発育遅延、横隔膜ヘルニア、13 肋骨の増加が認められる。母体毒性の現れる投与量で催奇形が認められる。本試験における無毒性量は母動物で 12.5mg/kg/day、胎児動物で 50mg/kg/day と考えられる。

上記試験の追加試験であるヒマラヤンウサギを用いた強制経口 (2、10、50mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 50mg/kg 投与群で摂餌量の低下、子宮内死亡率の増加が認められる。胎児動物では本薬投与による影響が認められない。本試験の無毒性量は母動物で 10mg/kg/day、胎児動物で 50mg/kg/day と考えられる。

カニクイザルを用いた強制経口 (10、50mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 10mg/kg 以上投与群で下痢、摂餌量の低下が認められる。胎児動物では、本薬投与に対する影響は認められない。本薬の無毒性量は胎児動物で 50mg/kg、母動物では設定できない。

<フェノキサプロップ・P-エチル>

Wistar ラットを用いた強制経口 (10、32、100mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 100mg/kg 投与群で摂餌量の低下、体重増加抑制、心重量の減少、尿排泄量の増加が認められる。胎児動物では、100mg 投与群で発育遅延、胎盤重量の減少、32mg/kg 以上投与群で全胚の死亡が認められる。催奇形性は認められない。本試験の無毒性量は母動物で 32mg/kg/day、胎児動物で 10mg/kg/day と考えられる。

ヒマラヤンウサギを用いた強制経口 (10、32、100mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 100mg/kg 投与群で摂餌量の低下、体重増加抑制、腎重量の増加が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。本試験の無毒性量は母動物で 32mg/kg/day、胎児動物で 100mg/kg/day と考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

<フェノキサプロップエチル>

Rec-assay、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験結果はいずれも陰性であった。なお、マウスを用いた小核試験も行

われているが、対照群の値から評価不能と考えられる。

<フェノキサプロップ-P-エチル>

細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母を用いた前進突然変異試験、酵母を用いた遺伝子変換試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター培養細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が行われており、結果はいずれも陰性であった。

(6) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

6. ADI の設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

<フェノキサプロップエチル>

無毒性量	0.28mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	5ppm/混餌
試験期間	2世代
試験の種類	繁殖試験
安全係数	100
ADI	0.0028mg/kg/day*

※ フェノキサプロップエチル及びフェノキサプロップ-P-エチルを用いて実施された代謝試験及び毒性試験を比較すると、両者の代謝及び毒性プロフィールについては類似しており、共通の生体影響が予想される。これらを総合的に勘案すると、フェノキサプロップ-P-エチルについては、フェノキサプロップエチルと合わせて毒性評価を行って問題なく、基準値については両者を合わせて設定するのが適当であるものとする。

7. 基準値案

別添 2 の基準値案のとおりである。各農産物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大摂取量)の ADI に対する比率は 60.7%以下である。

(別添1)

フェノキサプロップエチル

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット (ウイスター)	♂10 ♀10	経 口	0、2500、 3500、4900、 6860、9604、 13446	アニマル リサーチ (1986年)
2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス (ICR)	♂10 ♀10	経 口	0 5000	アニマル リサーチ (1986年)
3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット (ウイスター)	♂10 ♀10	経 皮	0 5000	アニマル リサーチ (1986年)
4	急性毒性 (14日間観察)	ラット (ウイスター)	♂ 6 ♀ 6	吸 入	(mg/m ³) 151 511	ヘキストAG (1982年) 西ドイツ
5-1	亜急性毒性 (用量設定) (32日間)	ラット (ウイスター)	♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm) ♂ ♀ 0 0 0 80 7.2 7.0 315 28.0 27.3 1250 103.0 95.0 5000 177.3 159.5	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1980年) 西ドイツ
5-2 *	肝毒性および肝 酵素への影響 (30日間)	ラット (ウイスター)	♂15 ♀15	経 口 (混餌)	(ppm) ♂ ♀ 0 0 0 2 0.2 0.2 20 2.2 2.2	ヘキストAG (1982年) 西ドイツ
5-3 *	肝毒性および肝 酵素への影響 (14日間)	ラット (ウイスター)	♂15 ♀15	経 口 (混餌)	(ppm) ♂ ♀ 0 0 0 315 25.6 24.0 1250 93.2 85.6	ヘキストAG (1992年) 西ドイツ
6	亜急性毒性 (3ヶ月間)	ラット (ウイスター)	♂10 ♀10 回復試験 ♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm) ♂ ♀ 0 0 0 20 1.6 1.7 80 6.3 6.9 320 25.3 27.5	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1981年) 西ドイツ
7 (GLP)	亜急性毒性 (3ヶ月間)	ラット (CD)	♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm) ♂ ♀ 0 0 0 20 1.3 1.6 80 5.2 6.4 320 20.8 25.6	日本実験医学 研究所 (1986年)

*: 追加提出資料

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)			試験機関 (報告年)
					(ppm)	♂	♀	
8-1	亜急性毒性 (用量設定) (32日間)	マウス (NMRKf)	♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1980年) 西ドイツ
					0	0	0	
					80	14.6	14.9	
					315	56.7	58.6	
					1250	215.0	222.7	
					5000	556.7	463.6	
8-2	亜急性毒性 (用量設定) (30日間)	マウス (NMRKf)	♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG 西ドイツ (1981年)
					0	0	0	
					5	0.9	1.0	
					10	1.8	1.9	
					20	3.5	3.5	
					80	14.4	15.4	
9	亜急性毒性 (用量設定) (30日間)	イヌ (ビーグル)	♂ 2 ♀ 2	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1980年) 西ドイツ
					0	0	0	
					80	5.7	5.7	
					400	29.4	24.3	
					2000	146.3	92.3	
10	亜急性毒性 (3ヶ月間)	イヌ (ビーグル)	♂ 6 ♀ 6	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大、マン ツ大およびヘ キストAG (1981 年) 西ドイツ
					0	0	0	
					16	1.2	1.1	
					80	5.8	5.1	
					400	29.4	25.6	
11	慢性毒性 (1年間)	イヌ (ビーグル)	♂ 6 ♀ 6	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1984年) 西ドイツ
					0	0	0	
					3	0.21	0.18	
					15	1.0	0.85	
					75	5.0	4.4	
12	慢性毒性 (2年間)	イヌ (ビーグル)	♂ 6 ♀ 6	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1985年) 西ドイツ
					0	0	0	
					3	0.20	0.18	
					15	1.1	0.90	
					75	5.2	4.6	
13-1	慢性毒性 6ヶ月中間 屠殺試験	ラット (ウイスター)	♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1983年) 西ドイツ
					0	0	0	
					5	0.34	0.39	
					30	2.0	2.5	
					180	11.9	14.6	
13-2	慢性毒性 12ヶ月中間 屠殺試験	ラット (ウイスター)	♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1983年) 西ドイツ
					0	0	0	
					5	0.28	0.37	
					30	1.7	2.1	
					180	10.2	13.3	
13-3	慢性毒性 (No.13-2の 追加試験) 肝酵素の測 定	ラット (ウイスター)	♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ヘキストAG (1984年) 西ドイツ
					0	0	0	
					5	0.28	0.37	
					30	1.7	2.1	
					180	10.2	13.3	
13-4	慢性毒性 (24ヶ月間)	ラット (ウイスター)	♂26 ♀26	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ハノーバー獣 医科大および ヘキストAG (1984年) 西ドイツ
					0	0	0	
					5	0.26	0.33	
					30	1.6	2.0	
					180	9.4	11.9	
13-5	慢性毒性 (No.13-4の 追加試験) 組織内残留 試験	ラット (ウイスター)	♂10 ♀10	経 口 (混餌)	(ppm)	♂	♀	ヘキストAG (1985年) 西ドイツ
					0	0	0	
					5	0.26	0.33	
					30	1.6	2.0	
					180	9.4	11.9	