

農薬評価書

フェノキサニル

2008年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○要約.....	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. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 血中濃度推移.....	7
(2) 排泄.....	7
(3) 胆汁中排泄.....	8
(4) 体内分布.....	8
(5) 代謝物同定・定量①.....	9
(6) 代謝物同定・定量②.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) 水稻.....	11
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	12
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	13
(3) 土壌吸着試験.....	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（滅菌蒸留水及び自然水）.....	14
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物等残留試験.....	15
(1) 作物残留試験.....	15
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	15
7. 乳汁移行試験.....	15

8. 一般薬理試験	16
9. 急性毒性試験	17
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
11. 亜急性毒性試験	18
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	20
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	21
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	22
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	23
13. 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)	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	26
14. 遺伝毒性試験	26
15. その他の試験	28
(1) イヌにおける出血機序解明試験	28
(2) ラットにおける肝腫大に関する生化学的及び電子顕微鏡学的検索	29
(3) 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響①	30
(4) 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響②	30
(5) マウスの肝細胞増殖に及ぼす影響	31
(6) マウス体内の酸化ストレスに及ぼす影響	31
III. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物略称	36
・別紙2: 検査値等略称	38
・別紙3: 作物残留試験	40
・参照	43

<審議の経緯>

- 2000年 12月 21日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1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0701012号）（参照1）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
- 2003年 9月 18日 第11回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照3）
- 2008年 1月 17日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2008年 2月 5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0205002号）、関係書類の接受（参照4~52）
- 2008年 2月 7日 第225回食品安全委員会（要請事項説明）（参照53）
- 2008年 6月 13日 第13回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照54）
- 2008年 9月 30日 第43回農薬専門調査会幹事会（参照55）
- 2008年 10月 23日 第259回食品安全委員会（報告）
- 2008年 10月 23日より11月21日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 11月 26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
- 2008年 11月 27日 第264回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(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>

(2008年3月31日まで)

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
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

代田眞理子
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
西川秋佳

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
堀本政夫

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

フェノキシアミド骨格を有する殺菌剤である「フェノキサニル」(CAS No.115852-48-7)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(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フェノキサニル投与による影響は主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験では雄に肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.70 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0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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：フェノキサニル

英名：fenoxanil (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

英名：*N*-(1-cyano-1,2-dimethylpropyl)-2-(2,4-dichlorophenoxy)
propionamide

和名：*N*-(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)
プロピオンアミド

CAS (No.115852-48-7)

英名：*N*-(1-cyano-1,2-dimethylpropyl)-2-(2,4-dichlorophenoxy)
propanamide

和名：*N*-(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)
プロパンアミド

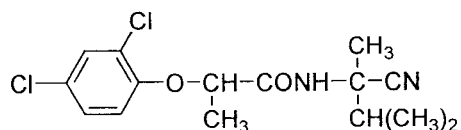
4. 分子式

$C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$

5. 分子量

329.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェノキサニルは、シェル リサーチ リミテッド（現BASF社）により開発されたフェノキシアミド骨格を有する殺菌剤であり、いもち病に対して予防効果と残効性を示す。作用機構は、糸状菌のメラニン生合成を阻害することにより、付着器のメラニン層が不完全となり、付着器からの侵入を阻害することにより、感染機能を喪失させる。

日本では、2000年に初回農薬登録されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、フェノキサニルのフェニル環の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-フェノキサニル）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ノキサニルに換算した。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

(1) 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に¹⁴C-フェノキサニルを低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（50 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中及び血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

単回投与後、¹⁴C-フェノキサニルの吸収は速やかであり、いずれの投与群においても血中及び血漿中の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、1~6時間であった。高用量群では低用量群に比べ、吸収にわずかな遅延が認められたが、各パラメータに顕著な性差及び投与量による差は認められなかった。また、血中からの放射能の減衰が血漿からの減衰に比べ、遅かったが、血球に分布した放射能の消長が比較的長いことがその原因であると考えられた。（参照5）

表1 血中及び血漿中放射能濃度推移

投与量		低用量		高用量		
性別		雄	雌	雄	雌	
血中	T_{max} (時間)	1	1	6	6	
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.17	0.14	16.2	13.4	
	$T_{1/2}$ (時間)	α 相：6~24 時間	9.1	7.7	7.3	8.9
		β 相：24~168 時間	135	138	145	178
血漿中	T_{max} (時間)	1	6	6	6	
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.28	0.20	26.5	21.1	
	$T_{1/2}$ (時間)	α 相：6~24 時間	5.4	6.2	4.6	4.8
		β 相：24~168 時間	42.3	42.2	43.7	50.0

(2) 排泄

SDラット（一群雌雄各5匹）に¹⁴C-フェノキサニルを低用量または高用量で単回経口投与し、投与後120時間の尿及び糞について排泄試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中排泄率は、表2に示されている。

¹⁴C-フェノキサニル投与後、24時間までに総投与放射能（TAR）の30~39%が尿に、35~59%TARが糞に排泄され、尿及び糞中の双方が主要な排泄経路であった。呼気中に排泄された放射能は、0.07~0.13%TARであった。また、

120 時間までには、尿、糞及び呼気（投与後 24 時間の測定値）中に合わせて 89.5~96.7%TAR が排泄された。（参照 5）

表 2 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	低用量				高用量			
	雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	30.4	59.0	32.4	48.4	38.3	41.9	38.7	35.1
投与後 120 時間	31.3*	65.3	35.3*	56.9	40.2*	49.5	42.5*	46.9

*：ケージ洗浄液を含む。

（3）胆汁中排泄

胆管カニューレションした SD ラット（一群雄 5 匹）に ^{14}C -フェノキサニルを低用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を経時的に採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率ならびに消化管内容物中の排泄率は表 3 に示されている。

投与された ^{14}C -フェノキサニルは投与後 48 時間までに 78.5%TAR が胆汁中に、13.1%TAR が尿中に排泄され、消化管からの吸収率は 92%以上であると推定された。また、フェノキサニルの糞への排泄のほとんどは胆汁経由であると考えられた。（参照 6）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率ならびに消化管内容物中排泄率（%TAR）

性別	胆汁	尿	糞	消化管内容物
雄	78.5	13.1	0.48	0.14

（4）体内分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -フェノキサニルを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

組織中放射能濃度は、 T_{\max} 時では、吸収部位である消化管において高く、その他に肝臓、腎臓及び脂肪で高かった。その後、いずれの組織においても経時的に減少し、投与 120 時間後にはすべての組織で低濃度となり、フェノキサニル及び代謝物に蓄積性はないと考えられた。（参照 5）

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} *	投与 120 時間後
低用量	雄	胃(2.50)、肝臓(1.44)、脂肪(1.44)、小腸(0.702)、腎臓(0.677)、副腎(0.454)、血漿(0.232)	肝臓(0.034)、腎臓(0.032)、血液(0.013)、その他(0.01未満)(血漿 0.002)
	雌	脂肪(2.42)、胃(1.61)、肝臓(1.49)、副腎(0.759)、小腸(0.716)、腎臓(0.682)、卵巣(0.485)、大腸(0.384)、肺(0.302)、脳(0.273)、甲状腺(0.257)、心臓(0.242)、血漿(0.182)	腎臓(0.018)、肝臓(0.017)、血液(0.013)、その他(0.01未満)(血漿 0.002)
高用量	雄	脂肪(71.4)、小腸(71.2)、胃(55.7)、肝臓(47.5)、大腸(41.7)、腎臓(36.4)、血漿(23.4)	肝臓(3.1)、腎臓(2.2)、血液(1.4)、その他(1.0未満)(血漿 0.2)
	雌	脂肪(140)、小腸(59.5)、腎臓(50.9)、大腸(50.6)、肝臓(47.4)、副腎(29.2)、血漿(25.8)	肝臓(2.7)、腎臓(1.9)、血液(1.7)、その他(1.0未満)(血漿 0.2)

* : 低用量投与群は投与 1 時間後、高用量投与群は投与 6 時間後。

(5) 代謝物同定・定量①

[1.(2)]及び[1.(3)]で得られた投与後 48 時間の尿、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、糞及び胆汁中の代謝物は表 5 に示されている。

尿中に親化合物は認められなかった。主要代謝物は E、G 及び R であり、その他はいずれも 3.0% TAR 以下であった。

糞中からは親化合物 (0.2~3.3% TAR) が検出され、主要代謝物として F、I、K、N、P、U、W 及び X が同定されたが、その他はいずれも 2.0% TAR 以下であった。

胆汁中の主要代謝物は U/V であり、E、I 及び M も 3% TAR 以上認められた。その他は 2% TAR 未満であった。

フェノキサニルの主要代謝経路は、アミド結合の加水分解 (E)、エーテル結合の開裂により生成したクロロフェノールの硫酸抱合化 (G)、末端メチル基の水酸化に続く分子内閉環 (U 及び V)、フェニル環 3 位の水酸化 (I)、ニトリル基の加水分解に続く末端メチル基の酸化 (カルボン酸 W)、アミド基の加水分解 (ジカルボン酸 X) もしくは代謝物 W の分子内閉環等が考えられた。(参照 5、6)

表 5 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	フェノキサニル	代謝物
低用量*	雄	尿	—	G(6.9)、E(6.9)、R(3.2)、J(1.6)、S(1.2)、H(0.7)、Q(0.1)、未同定代謝物(10.1)
		糞	0.2	U(11.1)、X(5.0)、P(4.1)、I(2.7)、K(2.6)、W(2.5)、N(2.3)、F(2.3)、Y(1.3)、V(1.3)、M(1.2)、L(0.4)、Z(0.2)、E(0.1)、未同定代謝物(13.0)
	雌	尿	—	E(10.8)、G(4.1)、R(2.4)、J(1.5)、O(1.2)、S(1.0)、Q(0.5)、H(0.5)、T(0.3)、未同定代謝物(11.7)
		糞	0.3	U(9.4)、X(4.8)、K(3.9)、N(3.3)、I(2.7)、P(2.6)、W(1.7)、F(1.6)、V(1.6)、M(1.4)、Y(0.8)、E(0.6)、L(0.3)、Z(0.2)、未同定代謝物(9.0)
高用量*	雄	尿	—	G(9.1)、E(7.8)、R(3.6)、Q(2.2)、H(1.4)、J(1.4)、S(1.0)、T(1.0)、O(0.5)、未同定代謝物(8.0)
		糞	2.8	U(6.2)、X(3.7)、N(3.7)、W(2.9)、I(2.3)、P(2.2)、F(2.0)、K(1.3)、M(1.1)、V(0.8)、Y(0.5)、E(0.3)、L(0.3)、Z(0.3)、未同定代謝物(8.2)
	雌	尿	—	E(7.5)、G(7.5)、R(3.8)、Q(3.0)、O(2.4)、H(2.0)、T(1.9)、J(1.8)、S(1.0)、未同定代謝物(10.5)
		糞	3.3	I(4.9)、U(4.7)、N(4.3)、K(2.4)、X(2.3)、W(1.6)、F(1.4)、V(1.2)、P(1.0)、M(0.7)、E(0.4)、Y(0.4)、Z(0.2)、L(0.1)、未同定代謝物(6.6)
低用量**	雄	尿	—	G(3.8)、R(3.0)、E(1.4)、Q(1.2)、S(0.4)、未同定代謝物(3.0)
		胆汁	—	U/V(16.1)、I(4.4)、M(4.4)、E(3.8)、N(1.9)、K(1.6)、L(0.7)、未同定代謝物(45.0)

—：検出されず。*：排泄試験[1.(2)]として実施。**：胆汁中排泄試験[1.(3)]として実施。

(6) 代謝物同定・定量②

SD ラット（一群雄 5 匹）に ¹⁴C-フェノキサニルを低用量で単回経口投与し、投与 1、24 及び 120 時間後の血漿、肝臓及び腎臓を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与 1 及び 24 時間後の血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物濃度は表 6 に示されている。

血漿中からは投与 1 時間後に親化合物、D、E 及び Q が検出されたが、投与 24 時間後にはこれらの化合物は減衰した。

肝臓中では投与 1 時間後に親化合物及び D が高値であったが、投与 24 時

間後には親化合物は減衰し、D、I及びNが主要代謝物として検出された。

腎臓中から投与1時間後に親化合物及びE、C及びQが検出されたが、投与24時間後にはEが主に検出された。

以上の結果から、投与1時間後に血漿及び肝臓でD、腎臓でCが検出された。これらの代謝物は尿、糞及び胆汁中からは検出されていないが、早い時期に血漿または肝臓中から検出されたことから、尿及び糞中に検出されたF及びNは代謝中間体としてDまたはCを経由して生成されたものと考えられた。(参照7)

表6 血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物濃度 (µg/g)

試料	投与1時間後		投与24時間後	
	フェノキサニル	代謝物	フェノキサニル	代謝物
血漿	0.053	E(0.063)、D(0.018)、Q(0.009)、未同定代謝物(0.021)	0.0002	E(0.002)、Q(0.0005)、未同定代謝物(0.003)
肝臓	0.541	D(0.263)、I(0.020)、K(0.016)、E(0.015)、M(0.001)、Q(0.005)、U/V(0.019)、未同定代謝物(0.109)	0.0007	D(0.003)、N(0.003)、I(0.002)、E(0.0005)、M(0.0003)、L(0.0001)、未同定代謝物(0.022)
腎臓	0.052	E(0.061)、C(0.008)、Q(0.003)、I(0.0002)、未同定代謝物(0.020)	0.0008	E(0.012)、未同定代謝物(0.019)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

ワグネルポットに移植した水稲(品種名:金南風)に¹⁴C-フェノキサニルを400 g ai/haの用量で葉及び穂に(茎葉処理)、または2700 g ai/haの用量で水田水に(湛水処理)処理し、茎葉処理後は未成熟期(処理11日後)の稲(穂及び茎葉部)及び収穫期(処理46日後)の稲(玄米、籾殻及びわら)及び湛水処理後は収穫期(処理48日後)の稲(玄米、籾殻及びわら)、根及び土壌を採取し、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理及び湛水処理後の各部における総残留放射能濃度は表7に示されている。

可食部である玄米の残留放射能濃度は収穫期において茎葉及び湛水処理でそれぞれ0.96及び0.12 mg/kgであった。

葉面処理した試料(穂、茎葉部、玄米、籾殻及びわら)中の主要成分は親化合物であり、未成熟期及び収穫期において、それぞれ総残留放射能(TRR)の87~88%及び72~88%が検出された。代謝物としてB、C、D及びEが検

出されたが、B が収穫期の籾殻から最大 6.2%TRR (1.06 mg/kg) 検出された他は、いずれの代謝物も 3%TRR 未満であった。玄米中からは親化合物 (88%TRR、0.85 mg/kg)、D (2.1%TRR、0.02 mg/kg) 及び E (0.3%TRR、0.003 mg/kg) が検出された。

湛水処理後収穫期に採取した試料のうち、籾殻、わら及び根における主要成分は親化合物であり 45~76%TRR (0.14~3.0 mg/kg) 検出された。代謝物として B、C、D 及び E が検出され、このうち D が 4.2~7.5%TRR (0.01~0.32 mg/kg) であったが、その他の代謝物はいずれも 3%TRR 未満であった。玄米中からは親化合物 (4.8%TRR、0.006 mg/kg)、D (1.3%TRR、0.002 mg/kg) 及び E (0.8%TRR、0.001 mg/kg) が検出されたが、89%TRR が未抽出性残渣であった。

水稻における主要代謝経路はニトリル基の加水分解によるアミド体 B の生成、フェニル環及びイソプロピル基の水酸化による C 及び D の生成、ならびにアミド結合の加水分解による E の生成であった。(参照 8)

表 7 茎葉処理及び湛水処理後の各部における総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料	未成熟期		収穫期				
	穂	茎葉部	玄米	籾殻	わら	根	土壌
茎葉処理	4.83	4.83	0.96	17.1	7.12		
湛水処理			0.12	0.31	4.31	3.94	1.33

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-フェノキサニルを、水深約 1.0 cm の湛水状態にした土壌 [埴壤土 (熊本) または砂質埴壤土 (大阪)] に 2,800 g ai/ha となるように水層に添加し、25°C、暗条件下で 203 日間インキュベートし、好氣的湛水条件下における土壌中運命試験が実施された。

放射能は、処理直後の水層に総処理放射能 (TAR) の 91.4~95.1%、土壌に 2.8~3.9%TAR 存在したが、処理 14 日後の水層に 4.1~14.9%TAR、土壌に 78.1~92.1%TAR 存在した。水層では処理 203 日後に 0.5~1.9%TAR と減少した。土壌では処理 203 日後に 73.7~93.9%TAR が存在したが、処理 14 日後に 72.1~77.4%TAR であった抽出性放射能が、処理 203 日後には 53.4~63.0%TAR に減少し、逆に非抽出性放射能が処理 14 日後の 6.0~14.7%TAR から処理 203 日後の 10.7~40.5%TAR に増加した。揮発性放射能は CO₂ として処理 203 日後に最大 5.5~14.6%TAR 検出された。

分解物として B (埴壤土、処理 84 日後に最大 8.5%TAR) 及び E (砂質埴壤土、処理 84 日後に最大 13.8%TAR) が検出された。その他に D も検出さ

れたが最大でも 0.3% TAR であった。

フェノキサニルの推定半減期は埴壌土で 114 日、砂質埴壌土で 167 日であった。(参照 9)

(2) 好氣的土壤中運命試験

¹⁴C-フェノキサニルを黒ボク土・軽埴土（茨城）に 2,800 g ai/ha となるように添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は処理直後の 101% TAR から処理 180 日後の 44.6% TAR まで減少した。非抽出性放射能及び CO₂ の発生量は徐々に増加し、処理 180 日後にはそれぞれ 31.2 及び 17.6% TAR であった。フェノキサニルは好氣的土壌において CO₂ まで無機化されることが示された。

親化合物は経時的に減少し、処理直後の 101% TAR から処理 180 日後の 42.0% TAR に減少した。主要分解物として B が処理 84 日後に最大 2.1% TAR 検出され、処理 180 日後には 1.9% TAR となった。その他に D (0.2~0.5% TAR) 及び E (0.2~1.7% TAR) が検出された。フェノキサニルの推定半減期は 98 日であった。

滅菌土壌においては、処理 180 日後に抽出性放射能が 89.4% TAR、親化合物が 85.2% TAR、B が 0.06% TAR 及び E が 0.41% TAR 検出された。このことから、フェノキサニルは微生物による分解だけでなく、化学的な分解も受けることが示された。(参照 10)

(3) 土壌吸着試験

3 種類の国内土壌 [褐色低地土 (北海道)、黒ボク土 (茨城)、灰色低地土 (鹿児島及び大阪)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 9.9~22.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 454~697 であった。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にフェノキサニルを 100 mg/L となるように添加し、50°C の恒温槽中で 120 時間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

フェノキサニルはいずれの緩衝液中でもほとんど分解せず、極めて安定であった。

フェノキサニルの推定半減期は、1 年以上であると考えられた。(参照 12)

(2) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）

¹⁴C-フェノキサニルを滅菌蒸留水（pH 5.7）及び滅菌自然水（河川水、大阪、pH 7.5）に 15 mg/L の用量で添加し、25℃で 168 時間キセノンランプ光（光強度：8.2 W/m²、測定波長：280~800 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中では、フェノキサニルは光照射により経時的に減少し、処理直後の 98.2% TAR から処理 168 時間後には 89.0% TAR となった。フェノキサニルの推定半減期は 49 日であり、自然太陽光〔北緯 35 度（東京）、春〕換算で 40.2 日であった。

滅菌自然水中では、フェノキサニルは光照射により経時的に減少し、処理直後の 98.9% TAR から処理 168 時間後には 88.4% TAR となった。フェノキサニルの推定半減期は 41 日であり、自然太陽光〔北緯 35 度（東京）、春〕換算で 34.0 日であった。

いずれの試験水においても分解物は検出されなかった。

また、暗対照区ではいずれの試験水においてもフェノキサニルの分解は認められなかった。（参照 13）

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土（熊本）、洪積・砂質埴壤土（大阪）、沖積・砂質埴壤土（高知）、火山灰・シルト質壤土（熊本）及び沖積・軽埴土（高知）を用い、フェノキサニル及び分解物（B 及び E）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。結果は表 8 に示されている。（参照 14）

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			フェノキサニル	フェノキサニル +分解物 B、E
容器内試験	3.6 mg/kg	火山灰・埴壤土	117 日	128 日
		洪積・砂質埴壤土	84 日	104 日
圃場試験	3,600 g ai/ha ¹⁾	火山灰・埴壤土	約 4 日	約 4 日
		沖積・砂質埴壤土	1 日未満	1 日未満
	300 g ai/ha ²⁾	火山灰・シルト質壤土	約 78 日	約 79 日
		沖積・軽埴土	約 19 日	約 20 日

*) 容器内試験では純品(99%)、圃場試験では 1)24.0%粒剤、2)10.0%マイクロカプセル剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用い、フェノキサニル、代謝物 B、D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。フェノキサニルの可食部（玄米）における最高値は、最終散布 22 日後に収穫した玄米の 0.53 mg/kg であった。代謝物の可食部（玄米）における残留濃度は、B は定量限界未満、D は最終散布 21 日後に収穫した玄米で 0.04 mg/kg、E は最終散布後 14~28 日に収穫した玄米で 0.02 mg/kg であった。（参照 15）

(2) 魚介類における最大推定残留値

フェノキサニルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

フェノキサニルの水産 PEC は 1.9 µg/L、BCF は 20（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.19 mg/kg であった。（参照 16、51）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、フェノキサニルを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基く使用方法からフェノキサニルが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請された水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 9 食品中から摂取されるフェノキサニルの推定摂取量

作物等名	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：56.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
米	0.50	185.1	92.6	97.7	48.9	139.7	69.9	188.8	94.4
魚介類	0.19	94.1	17.9	42.8	8.1	94.1	17.9	94.1	17.9
合計			110.5		57.0		87.8		112.3

- ・米の残留値は申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・「ff」：平成 10 年~12 年の国民栄養調査（参照 56~58）の結果に基づく摂取量（g/人/日）。
妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたフェノキサニルの推定摂取量（µg/人/日）。

7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛を用いて、フェノキサニル [80 mg/頭/日（3 頭）または 100 mg/頭/日（2 頭）] の 7 日間連続カプセル経口投与による乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 7 日後まで、乳汁中のフェノキサニルは定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 17)

8. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 18)

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (腹腔内)	51.2	128	雌雄：128 mg/kg 体重以上投与群で認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に興奮と抑制が混在した非特異的な徴候 雄：2,000 mg/kg 体重投与群、雌：800 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
	一般状態	SD ラット	雌 5	0、320、800、 2,000、5,000 (経口)	800	2,000	よろめき歩行、横臥、呼吸数減少、排尿、決涙、流涎、触覚刺激による痙攣及び発声等興奮と抑制が混在した非特異的な徴候 5,000 mg/kg 体重投与群で 1 例死亡
	ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0、3.28、8.19、 20.5、51.2、 128、320、 800、2,000 (腹腔内)	8.19	20.5	睡眠時間の延長
	体温	SD ラット	雌 5	0、320、800、 2,000、5,000 (経口)	800	2,000	体温の低下
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雌 5	0、320、800、 2,000、5,000 (経口)	2,000	5,000	1 例に瞳孔径の拡大及び死亡
	腸管炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0、20.5、51.2、 128、320、 800、2,000 (腹腔内)	51.2	128	炭末輸送能の抑制

骨格筋	握力	SD ラット	雌 5	0, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	800	2,000	握力低下
循環器系	血圧、 心拍数、 呼吸数、 呼吸振幅	SD ラット	雌 5	0, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	320	800	2,000 mg/kg 体重以上 投与群で最高血圧低 下及び心拍数減少 800 及び 2,000 mg/kg 体重投与群で各 1 例死 亡
血液	凝固作用、 溶血作用	SD ラット	雌 5	0, 320, 800, 2,000, 5,000 (経口)	2,000	5,000	Hb 増加、PT 及び APTT 延長

* : 溶媒として 1% Tween80 水溶液を用いた。

9. 急性毒性試験

フェノキサニル原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 19~22)

表 11 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	4,211	自発運動低下、鎮静、昏睡、眼 瞼下垂、呼吸数減少、攣縮、被 毛の汚れ (口周辺部、眼周辺部、 外陰部)、赤色物の付着 (眼周 囲部、鼻周囲部)、死亡
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、鎮静、眼瞼下垂、 呼吸数減少、攣縮 (雌のみ)、 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻吻部の赤色付着物、鼻吻部被 毛の汚れ、異常呼吸音、くしゃ み、呼吸緩徐、自発運動低下、 閉眼及び振戦、死亡例なし
		>5.18	>5.18	

* : 溶媒として 1% Tween80 水溶液を用いた。

フェノキサニルの代謝物のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 23~25)

表 12 急性毒性試験結果概要（代謝物）

化合物	投与経路*	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	自発運動低下、よろめき歩行、流涎、死亡例なし
代謝物 D	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,395	1,504	うずくまり姿勢、起立不能、昏睡、自発運動低下、よろめき歩行、振戦、呼吸緩徐、流涙、肛門周囲部の赤色物付着、流涎、外陰部被毛汚れ、死亡
代謝物 E	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	246	320	腹臥姿勢、うずくまり姿勢、起立不能、昏睡、自発運動低下、よろめき歩行、痙攣、呼吸緩徐、皮膚色蒼白化、流涙、流涎、死亡

*：溶媒として 1% Tween80 水溶液を用いた。

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対して軽度の刺激性が認められた。(参照 26、27)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 28)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、200、800 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.82	11.5	46.7	119
	雌	3.01	12.2	48.5	122

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

血液生化学的検査において、200 ppm 投与群の雌で ALP の減少が認められたが、同群においては関連する臓器に病理組織学的変化が認められないので、毒性変化ではないと考えられた。

臓器重量測定において、雌では 200 ppm 投与群で肝絶対及び比重量¹の増加、50 ppm 投与群で肝比重量の増加が認められたが、その他の試験[15.(1)]の結果、50 ppm 以上の用量で 4 週間混餌投与によりミクロソーム酵素の誘導が認められ、また、同群においては血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査で異常が認められなかったため、これらの重量の変化は薬物代謝酵素誘導による適応と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で TG の減少、雌で T.Chol の増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：2.82 mg/kg 体重/日、雌：3.01 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ GGT、TP、Alb、Glob、カルシウム及びカリウム増加、クロール減少 ・ 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ MCH 減少、PLT 増加 ・ 腎皮髄境界部石灰沈着
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝暗調化及び腫大 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ GGT、TP 及び Glob 増加 ・ 肝暗調化及び腫大 ・ び慢性肝細胞肥大
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、200、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.35	23.2	115	227
	雌	2.58	26.5	130	260

¹体重比重量を比重量という (以下同じ)。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (23.2 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (2.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 16 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
2,000 ppm	・肝腫大	・食餌効率減少 ・ALT、TP、Glu、T.Chol、TG 及びカルシウム増加 ・尿 pH 減少 ・腎絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	・ALT 及び TG 増加 ・尿 pH 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大、限局性肝細胞壊死	・Glob 増加、A/G 比減少 ・肝腫大
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大、限局性肝細胞壊死
20 ppm		毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、T.Chol 増加及びび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 17 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
250 mg/kg 体重/日	・ALP 及び Glob 増加、OCT 及び A/G 比減少	・体重増加抑制 ・WBC、Neu 及び Lym 減少 ・ALP 増加、OCT、Alb 及び A/G 比減少
50 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大	・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、20 及び 200/100 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。高用量群については、当初 200 mg/kg 体重/日の用量で投与したが、雄は投与 23 週時、雌は投与 22 週時より 100 mg/kg 体重/日に変更した。したがって、同群の投与期間を通じての平均投与用量は雄 142 mg/kg 体重/日、雌 140 mg/kg 体重/日となった。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝炎症性細胞浸潤等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

表 18 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
200/100 mg/kg 体重/日	・結膜・口腔粘膜の黄色化*、褐色・黄褐色尿*、黒色便*、結膜充血*、一般症状の悪化* ・切迫と殺（2 匹） ・体重増加抑制 ・PLT 減少（1 匹） ・ALP、AST、ALT、GGT、Glob、T.Chol、TG 及び T.Bil 増加、Alb 及び A/G 比減少	・結膜・口腔粘膜の黄色化*、褐色・黄褐色尿*、黒色便*、結膜充血*、一般症状の悪化* ・切迫と殺（1 匹） ・体重増加抑制 ・Glob 及び TG 増加、Alb 及び A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加、脾比重量増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎絶対及び比重量増加、脾比重量増加 ・肝腫大、暗調化、小葉像明瞭及び表面粗造 ・組織の黄色化*、種々の臓器・組織の出血* ・び慢性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大、暗調化及び小葉像明瞭 ・組織の黄色化*、種々の臓器・組織の出血* ・肝細胞単細胞壊死
20 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝炎症性細胞浸潤、クーパー細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・結膜・口粘膜の黄色化及び結膜充血（1匹） ・ALP、ALT、GGT 及び T.Chol 増加 ・T.Bil 増加（20 mg/kg 体重/日投与群のみ） ・肝表面粗造 ・肝炎症性細胞浸潤、小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞壊死
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 切迫と殺例に認められた所見。肝臓の変化及び出血に伴う種々の二次的変化と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群 I：一群雌雄各 40 匹、衛星群 II：0 及び 20 ppm 投与群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 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		20 ppm	200 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.70	7.07	45.3
	雌	0.86	8.83	56.1

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

血液生化学的検査において、ALP が 1,250 ppm 投与群の雌雄及び 200 ppm 投与群の雌、AST、ALT 及び T.Bil が 200 ppm 以上投与群の雌雄で有意に減少し、肝臓に対する影響が示唆されたが、これらの変動の毒性学的意義は明らかではなかった。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。