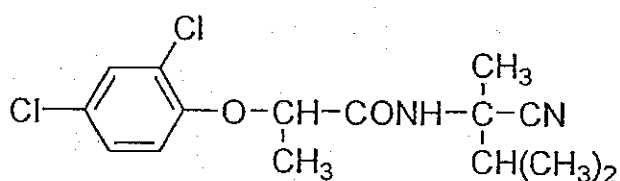


フェノキサニル

1. 品目名：フェノキサニル (fenoxanil)

2. 用途：殺菌剤

3. 構造式及び物性



分子式 : $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$

分子量 : 329.23

水溶解度 : $30.7 \times 10^{-3} \text{g/L}$ (20°C)

分配係数 : $\log P_{ow} = 3.53$ (20°C)

蒸気圧 : $2.1 \times 10^{-5} \text{Pa}$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SD ラットを用いた経口 (0.5mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は1時間、 C_{max} は 0.139~0.167 $\mu\text{g eq/g}$ である。血中動態は2相性を示し、 $T_{1/2}$ は 7.7~9.1 時間 (6~24 時間)、135~138 時間 (24~168 時間) と考えられる。 T_{max} 時の組織内濃度は肝及び腎で高く、それぞれ 1.440~1.493 $\mu\text{g eq/g}$ 、0.677~0.682 $\mu\text{g eq/g}$ である。排泄は速やかで投与 24 時間後には尿中へ 30~32%、糞中へ 48~59%が排泄され、投与 120 時間までに尿中へ 31~35%、糞中へ 57~65%が排泄される。主要な代謝経路は、アミド結合の加水分解、エーテル結合の開裂、フェニル環 3-位の水酸化、ニトリル基の加水分解と末端メチル基の水酸化による分子内閉環と考えられる。

(2) 植物

水稻を用いた試験において、散布処理 (葉面 : 40g a.i./10a、水面 : 270g a.i./10a) 処理後の玄米部における残留量は、放射能換算で、葉面処理では 0.960ppm、水面処理では 0.115ppm である。主要な代謝経路は、ニトリル基のアミド基への加水分解、フェニル基及びイソプロピル基の水酸化、アミド結合の加水分解と考えられる。

(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

急性経口 LD₅₀ は、マウスで >5000mg/kg、ラットで >4211mg/kg と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (10、70、500ppm) 投与による 18 ヶ月間の発がん性試験において、500ppm 投与群の雄で肝細胞巨大化及び巨核化、肝細胞小増殖巣及び肝細胞腺腫が、雌で体重増加抑制、摂餌量の低下、肝比重量の増加及びびまん性肝細胞肥大が認められる。本試験における無毒性量は 70ppm (6.648mg/kg/day) と考えられる。

本薬の発がん性について、マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験にて確認した結果、雌雄ともフェノバルビタール様の酵素誘導を示したが細胞増殖活性は雄でより低用量で認められた。また下記の遺伝毒性試験より遺伝毒性はないものと結論づけられていることから、本薬の発がん機序は非遺伝毒性メカニズムと考えられる。

F344 ラットを用いた混餌 (20、200、1250ppm) 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、1250ppm 投与群の雌雄で Ht の減少、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の減少、血中グロブリン及びγ-GTP の増加、腎比重量の増加、雄で血中アルブミンの増加、限局性肝細胞スポンジ様のう胞化及び慢性腎症の増加が、雌で体重増加抑制、血小板数の増加及び子宮角腔水腫が、200ppm 以上投与群の雌雄でびまん性肝細胞肥大及び肝比重量の増加が、雄で TG の減少、肝比重量の増加及び肝細胞小増殖巣が、雌で血中総蛋白、アルブミン及び T.Chol の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 20ppm (0.698mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (1、20、200→100mg/kg) 投与による 52 週間の反復投与試験において、200→100mg/kg 投与群の雌雄で死亡例、褐色尿及び黒色便等の一般症状、体重増加抑制、Ht、Hb、赤血球数及び血小板数減少、白血球数増加、血中 ALP 及びグロブリンの増加、アルブミン及び A/G 比の低下、肝及び脾比重量の増加、びまん性肝細胞壊死及び肝細胞褐色色素沈着が、雄で血中 GPT、γ-GTP、GOT 及び総ビリルビンの増加、腎比重量の増加、切迫屠殺群で組織の黄色化及び臓器・組織からの出血が、雌で小葉中心性肝細胞肥大が、20 mg/kg 以上投与群の雌雄で肝での炎症性細胞浸潤、肝単細胞壊死並びに肝細胞及びクッパー細胞褐色色素沈着 (雌の 200→100mg/kg 投与群を除く) が認められる。本試験における無毒性量は

1mg/kg/day と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (20、200、3000ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、親動物では 3000ppm 投与群の雌雄で腎比重量の増加及び肝の腫大が、雄で肝比重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が、雌で体重増加抑制、Ht 及び Hb の減少(F₁)、副腎比重量の増加(F₁)及び肝の暗調化(F₀)が、200ppm 以上投与群の雌で肝比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められる。児動物では、3000ppm 投与群の F₁ の雌雄で体重増加抑制が認められる。繁殖に対する影響は認められない。本試験における無毒性量は 20ppm (1.124mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (10、50、250 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 250 mg/kg 投与群で体重増加抑制、摂餌量の低下及び貧血が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物で 50mg/kg/day、胎児動物で 250mg/kg/day と考えられる。

日本白色種ウサギを用いた強制経口 (10、50、200 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 200 mg/kg 投与群で体重増加抑制が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物で 50mg/kg/day、胎児動物で 200mg/kg/day と考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay、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培養細胞(CHL)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いる。チャイニーズハムスター培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験の結果は陽性であったが、他の試験結果は全て陰性である。染色体異常試験の陽性結果は細胞毒性を示す用量に近い、かつ狭い範囲で見られた反応であり、細胞毒性に絡む非特異的な反応であると考えられる。また、他の *in vitro* 試験の結果が陰性であること、非常に高用量 (4000mg/kg) まで検討した小核試験が陰性であることから、本薬には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(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。

無毒性量	0.698mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	20ppm/混餌
試験期間	24ヵ月間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.0069mg/kg/day

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又は作物残留試験成績等のデータから推定される量の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(推定一日摂取量)のADIに対する比率は38.2%以下である。

(別添1)

<原体の毒性試験一覧表>

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
T-1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 800、1265、 2000、3162、 5000 ♀	♂ >5000 ♀ 4211	(財)残留農薬 研究所 (1996)
T-2 GLP	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 800、1265、 2000、3162、 5000 ♀	♂ ♀ >5000	(財)残留農薬 研究所 (1996)
T-3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 0、2000 ♀	♂ ♀ >2000	(財)残留農薬 研究所 (1996)
T-8 GLP	亜急性毒性 3ヶ月 (13週間)	ラット	♂ 12 ♀ 12	混餌	0、50、200、 800、2000 ppm ♂ 0、2.818、 11.53、46.67、 118.8 ♀ 0、3.011、 12.21、48.50、 121.5	♂ 50 ppm ♀ <50 ppm ♂ 2.818 ♀ <3.011	(財)残留農薬 研究所 (1998)
T-9 GLP	亜急性毒性 3ヶ月 (13週間)	マウス	♂ 12 ♀ 12	混餌	0、20、200、 1000、2000 ppm ♂ 0、2.352、 23.15、115.0、 227.0 ♀ 0、2.584、 26.50、130.3、 259.7	♂ 200 ppm ♀ 20 ppm ♂ 23.15 ♀ 2.584	(財)残留農薬 研究所 (1998)
T-10 GLP	亜急性毒性 3ヶ月 (13週間)	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口 カプセル	♂ 0、10、50、 250 ♀	♂ ♀ 10	HLS Ltd (1998)
T-11 GLP	慢性毒性 12ヶ月 (52週間)	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口 カプセル	♂ 0、1、20、 200/100 ♀	♂ ♀ 1	(財)残留農薬 研究所 (1999)
T-12 GLP	慢性毒性/発 がん性 24ヶ月 (104週間)	ラット	♂ 90 ♀ 90	混餌	0、20、200、 1250 ppm ♂ 0、0.698、 7.07、45.3 ♀ 0、0.857、 8.83、56.1	♂ ♀ 20 ppm ♂ 0.698 ♀ 0.857 発がん性なし	(財)残留農薬 研究所 (1999)

HLS Ltd : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
T-13	肝腫大に関する生化学的および電子顕微鏡学的検索(4週間)	ラット	♂ 8	混餌	0、50、200、2000 ppm 0、4.007、15.84、158.6	200 ppm で有意な薬物代謝酵素活性の上昇、50ppm で上昇傾向	(財)残留農薬研究所 (1998)
T-14 GLP	発がん性 18ヶ月 (78週間)	マウス	♂ 52 ♀ 52	混餌	0、10、70、500 ppm ♂ 0、1.013、6.980、50.30 ♀ 0、0.930、6.648、47.91	♂ 70 ppm ♂ 6.980 ♀ 6.648 肝細胞腺腫の発生が500ppm 群雄で増加	(財)残留農薬研究所 (1999)
T-15	肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響 (4週間)	マウス	♂ 5	混餌	0、10、70、500 ppm	70 ppm 以上で有意な薬物代謝酵素活性の上昇	日本農薬(株) (1999)
T-16 GLP	繁殖 (2世代)	ラット	♂ 24 ♀ 24	混餌	0、20、200、3000 ppm P ♂ 0、1.124、11.08、174 ♀ 0、1.75、17.9、275 F1 ♂ 0、1.327、13.19、210 ♀ 0、1.90、19.2、303	親動物 ♂ 20 ppm ♀ 200 ppm P ♂ 1.124 ♀ 1.75 F1 ♂ 1.327 ♀ 1.90 繁殖 3000 ppm ♂ 174 ♀ 275 繁殖に影響なし	(財)残留農薬研究所 (1999)
T-17 GLP	催奇形性	ラット	♀ 24	経口	0、10、50、250	親動物 50 胎児動物 250 催奇形性なし	(財)残留農薬研究所 (1999)
T-18 GLP	催奇形性	ウサギ	♀ 18	経口	0、10、50、200	親動物 10 胎児動物 200 催奇形性なし	(財)残留農薬研究所 (1999)

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	
T-19 GLP	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌・大腸菌		<i>in vitro</i>	7.8~5000 μg/プレート	陰性	(財)残留農薬研究所 (1997)	
T-20 GLP	変異原性 (染色体異常)	CHL 細胞		<i>in vitro</i>	7.5~120 μg/ml	陽性	(財)残留農薬研究所 (1997)	
T-21 GLP	変異原性 (小核)	マウス	♂ 6 ♀ 6	経口	0、1000、 2000、 4000	陰性	(財)残留農薬研究所 (1997)	
T-22 GLP	変異原性 (DNA 損傷)	枯草菌		<i>in vitro</i>	417~13340 μg/ディスク	陰性	(財)残留農薬研究所 (1998)	
T-23	生体機能に及ぼす影響／一般薬理試験	中枢神経系	マウス (一般状態)	♂ 3 ♀ 3	腹腔	0、51.2、128、 320、800、 2000	♂ 51.2 ♀ 51.2	(財)残留農薬研究所 (1998)
			ラット (一般状態)	♀ 5	経口	0、320、800、 2000、5000	♀ 800	
			マウス (ヘキソバルビタール睡眠)	♂ 8	腹腔	0、3.28、 8.19、20.5、 51.2、128、 320	♂ 8.19	
			ラット (体温)	♀ 5	経口	0、320、800、 2000、5000	♀ 800	
		循環器系	ラット (血圧、心拍数)	♀ 5	経口	0、320、800、 2000、5000	♀ 320	
		自律神経系	ラット (瞳孔径)	♀ 5	経口	0、320、800、 2000、5000	♀ 2000	
		消化器	マウス (炭末輸送)	♂ 8	腹腔	0、20.5、 51.2、128、 320、800、 2000	♂ 51.2	
		骨格筋	ラット (握力)	♀ 5	経口	0、320、800、 2000、5000	♀ 800	
		血液	ラット (溶血、凝固)	♀ 5	経口	0、320、800、 2000、5000	♀ 2000	

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
T-24 GLP	急性毒性 代謝物(B) 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 0、1000	♂♀ >1000	(財)残留農薬 研究所 (1998)
T-25 GLP	急性毒性 代謝物(D) 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 903、1219、 1646、2222、 3000	♂ 2395 ♀ 1504	(財)残留農薬 研究所 (1998)
T-26 GLP	急性毒性 代謝物(E) 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 175、228、 296、385、500	♂ 246 ♀ 320	(財)残留農薬 研究所 (1998)
T-27 GLP	変異原性 代謝物(B) (復帰変異)	サルモネラ 菌・大腸菌		<i>in vitro</i>	4.88~5000 μg/プレート	陰性	日本農薬(株) (1998)
T-28 GLP	変異原性 代謝物(D) (復帰変異)	サルモネラ 菌・大腸菌		<i>in vitro</i>	4.88~5000 μg/プレート	陰性	日本農薬(株) (1998)
T-29 GLP	変異原性 代謝物(E) (復帰変異)	サルモネラ 菌・大腸菌		<i>in vitro</i>	4.88~5000 μg/プレート	陰性	日本農薬(株) (1998)

資料 No.	試験の種 類	供試動植 物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)
M-1	動物代謝	ラット ♂♀ ¹⁴ C-フェニル 標識体	単回経口 0.5mg/kg	<p><u>血中濃度:</u> T_{max} ; 1hr $T_{1/2}$ (6~24hr) ; 8~9hr (24~168hr); 135~138hr C_{max} ; 0.14~0.17 μg eq./g AUC ; 21~25 μg eq.hr/g</p> <p><u>体内分布(120hr):</u> 血液; 0.013 μg eq./g 肝臓; 0.017~0.034 μg eq./g 腎臓; 0.018~0.032 μg eq./g 脂肪; 0.001 μg eq./g</p> <p><u>代謝(48hr):</u> 尿; E(7~11%)、AC-M-9(5~8%)、 5AC-M-18(4~5%) 糞; AC-M-20(9~11%)、 AC-M-23(6%)</p> <p><u>排泄(120hr):</u> 尿; 31~35% 糞; 57~65% 呼気; 0.1%</p>	日本農薬(株) (1998)
			単回経口 50mg/kg	<p><u>血中濃度:</u> T_{max} ; 6hr $T_{1/2}$ (6~24hr) ; 7~9hr (24~168hr); 145~178hr C_{max} ; 13~16 μg eq./g AUC ; 1942~3338 μg eq.hr/g</p> <p><u>体内分布(120hr):</u> 血液; 1.4~1.7 μg eq./g 肝臓; 2.7~3.1 μg eq./g 腎臓; 1.9~2.2 μg eq./g 脂肪; 0.1 μg eq./g</p> <p><u>代謝(48hr):</u> 尿; E(8%)、AC-M-9(10~11%) AC-M-18(7~8%) 糞; AC-M-20(5~6%)、 AC-M-23(4%)</p> <p><u>排泄(120hr):</u> 尿; 40~43% 糞; 47~50% 呼気; 0.1%</p>	

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)
M-2	動物代謝	ラット ♂ ¹⁴ C-フェニル 標識体	胆管カニューレ 単回経口 0.5mg/kg	代謝(48hr): 尿; E(1%)、AC-M-9(4%)、 AC-M-18(5%) 胆汁; E(4%)、AC-M-11(4%)、 AC-M-15(4%)、AC-M-20(16%) 排泄(48hr): 尿; 13.12% 糞; 0.48% 胆汁; 78.48% 吸収率(48hr): 尿と胆汁の合計は 91.6%	日本農薬(株) (1998)
M-3		ラット ♂ ¹⁴ C-フェニル 標識体	単回経口 0.5mg/kg	代謝(1hr): 血漿; A(0.053 μg eq./g)、 D(0.018 μg eq./g)、 E(0.063 μg eq./g) 肝臓; A(0.541 μg eq./g)、 D(0.263 μg eq./g)、 AC-M-11(0.020 μg eq./g) 腎臓; A(0.052 μg eq./g)、 C(0.008 μg eq./g)、 E(0.061 μg eq./g) 代謝(24hr): 血漿; A(0.0002 μg eq./g)、 E(0.002 μg eq./g) 肝臓; A(0.0007 μg eq./g)、 D(0.003 μg eq./g) 腎臓; A(0.0008 μg eq./g)、 E(0.012 μg eq./g)	日本農薬(株) (1999)
M-4	植物代謝	水稻	葉面処理 40g ai/10a	玄米中代謝物(46日後): A(0.85 ppm)、D(0.02 ppm)、 E(0.03ppm) 藁中代謝物(46日後): A(5.1 ppm)、B(0.14 ppm)、 C(0.004 ppm)、D(0.1 ppm)、 E(0.03ppm)	日本農薬(株) (1998)
		¹⁴ C-フェニル 標識体	水面処理 270g ai/10a	玄米中代謝物(48日後): A(0.006 ppm)、D(0.002 ppm)、 E(0.001ppm) 藁中代謝物(48日後): A(2.8 ppm)、B(0.04 ppm)、 C(0.01 ppm)、D(0.32 ppm)、 E(0.02ppm)	

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)
E-1	土壌代謝	好氣的湛水状態 ¹⁴ C-フェニル標識体	添加 280g ai/10a (2.8ppm)	土壌中濃度: T _{1/2} : 114~167日 土壌中代謝物: A(46~58%)、 B(5~7%)、C(0.1~0.2%) D(0.2~0.9%)(203日後) 揮散性代謝物: 6~15%(203日間) 非抽出性放射能: 11~41%(203日後)	日本農薬(株) (1998)
E-3	水中光分解	蒸留水 自然水 ¹⁴ C-フェニル標識体	濃度: 0.06ppm キセノンランプ	T _{1/2} : 蒸留水; 1165時間(49日) 自然水; 984時間(41日) 分解物: 添加濃度の10%以上の 分解は認められない(168時間)	日本農薬(株) (1997)
E-4	加水分解	3種 緩衝液 純品 (99.4%)	濃度: 10ppm	T _{1/2} (50°C): pH4.0、7.0および 9.0で1年以上と推定 分解物: 添加濃度の10%以上の 分解は認められない(120時間)	日本農薬(株) (1997)

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
米(玄米をいう)	1		○	1			0.52, 0.44, 0.26, 0.47	
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば 上記以外の穀類								
大豆 小豆類(いんげん、ささげを含む) えんどう そらまめ らっかせい 上記以外の豆類								
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む) かんしょ やまいも(長いもをいう) こんにやくいも 上記以外のいも類								
てんさい さとうきび								
だいこん類(ラディッシュを含む)の根 だいこん類(ラディッシュを含む)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな カリフラワー ブロッコリー 上記以外のあぶらな科野菜								
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む) 上記以外のきく科野菜								
たまねぎ ねぎ(リーキを含む) にんにく アスパラガス わけぎ 上記以外のゆり科野菜								
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば 上記以外のせり科野菜								
トマト ピーマン なす 上記以外のなす科野菜								
きゅうり(ガーキンを含む) かぼちゃ(スカッシュを含む) しろり すいか メロン類果実 まくわうり 上記以外のうり科野菜								

