

フェノキサプロップエチル

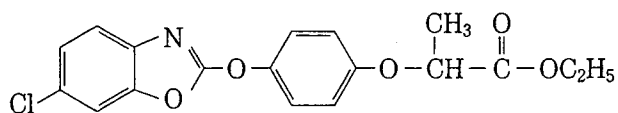
1. 品目名：フェノキサプロップエチル (fenoxaprop-ethyl)

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

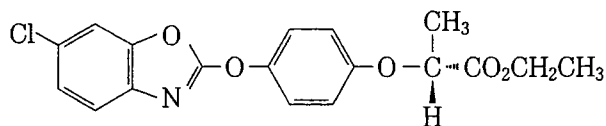
水溶解度：0.9 mg/L (pH 7, 25 °C)

分配係数：logP_{ow} = 4.28

蒸気圧：1.86 × 10⁻⁶ Pa (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：0.7 mg/L (pH 5.8, 25 °C)

分配係数：logP_{ow} = 4.58

蒸気圧：5.3 × 10⁻⁷ Pa (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 $3.73 \sim 4.53 \mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ 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 $0.25 \sim 0.69 \mu\text{g eq./g}$ 、 $0.11 \sim 0.15 \mu\text{g eq./g}$ 、 $0.14 \sim 0.15 \mu\text{g eq./g}$ で、その他の組織内濃度は $0.1 \mu\text{g eq./g}$ 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ツ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 $3.88 \sim 4.38 \mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ 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 $0.14 \sim 0.29 \mu\text{g eq./g}$ 、 $0.21 \sim 0.28 \mu\text{g eq./g}$ 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(省略)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 $>5,000 \text{ mg/kg}$ 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 $>5,000 \text{ mg/kg}$ 、ラットで $2,090 \sim >5,000 \text{ mg/kg}$ 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, 320 ppm)投与による90日間の反復投与試験において、320 ppm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80 ppm(6.3 mg/kg/day)と考えられる。

SDラットを用いた混餌(20, 80, 320 ppm)投与による13週間の反復投与試験において、320 ppm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80 ppm(5.2 mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌(16, 80, 400 ppm)投与による3カ月間の反復投与試験において、80 ppm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16 ppm(1.1 mg/kg/day)と考えられる。

NMRKfマウスを用いた混餌(2.5, 10, 40 ppm)投与による24カ月間の発がん性試験において、40 ppm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10 ppm(1.3 mg/kg/day)と考えられる。

Wistarラットを用いた混餌(5, 30, 180 ppm)投与による24カ月間の反復投与／発がん性併合試験において、180 ppm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30 ppm(1.6 mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌(3, 15, 75 ppm)投与による24カ月間の反復投与試験において、75 ppm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15 ppm(0.9 mg/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, 640 ppm)投与による13週間の反復投与試験において、640 ppm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、80 ppm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10 ppm(1.43 mg/kg/day)と考えられる。

Wistarラットを用いた混餌(10, 80, 640 ppm)投与による13週間の反復投与試験において、640 ppm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、80 ppm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10 ppm(0.7 mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌(80, 400, 2,000 ppm)投与による13週間の反復投与試験において、2,000 ppm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400 ppm(15.6 mg/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, 180 ppm)投与による2世代繁殖試験において、親動物では180 ppm投与群のF₀雄及びF₁の雌で肝重量の増加が、30 ppm投与群のF₀雌で腎重量の増加が認められる。児動物では180 ppm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 5 ppm (0.28 mg/kg/day) と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (5, 30, 180 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、親動物では 180 ppm 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 180 ppm 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、30 ppm 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 5 ppm (0.33 mg/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, 50 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 50 mg/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 10 mg/kg, 胎児動物で 50 mg/kg と考えられる。

SD ラットを用いた強制経口 (10, 32, 100 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 32 mg/kg 以上投与群で体重増加抑制、流産及び肝重量の増加が認められる。胎児動物では 100 mg/kg 投与群で平均体重の減少が、32 mg/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 10 mg/kg/day と考えられる。

Wistar ラットを用いた強制経口 (10, 32, 100 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 100 mg/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 100 mg/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 32 mg/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, 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 投与群で流産あるいは全吸収胚の増加、50 mg/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、200 mg/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性が認められる。本試験における無毒性量は母動物で 12.5 mg/kg/day, 胎児動物で 50 mg/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, 50 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 50 mg/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 10 mg/kg/day, 胎児動物で 50 mg/kg/day と考えられる。

カニクイザルを用いた強制経口 (10, 50 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 10 mg/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 50 mg/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, 100 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 100 mg/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、100 mg 投与群で発育遅延、胎盤重量の減少、32 mg/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 32 mg/kg/day, 胎児動物で 10 mg/

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, 100 mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物では100 mg/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32 mg/kg/day, 胎児動物で100 mg/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(省略)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	0.28 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	5 ppm/混餌
試験期間	2世代
試験の種類	繁殖試験
安全係数	100
ADI	0.0028 mg/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ァイ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2)

農作物名	基準値 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)	0.05				0.05	アメリカ	
小麦	0.1				0.1	カナダ	
大麦	0.1				0.1	カナダ	
ライ麦	0.01				0.01 *1	オーストラリア	
そば	0.1				0.1	カナダ	
上記以外の穀類	0.01				0.01 *1	オーストラリア	
大豆	0.1	○	0.1		0.1	カナダ	
小豆類(いんげん, ささげを含む)	0.1	○	0.1		0.1	カナダ	
らっかせい	0.05				0.05	アメリカ	
上記以外の豆類	0.01				0.01 *1	オーストラリア	
ばれいしょ	0.1				0.1	カナダ	
かんしょ	0.1	○	0.1				
てんさい	0.1	○	0.1		0.1	カナダ	
キャベツ	0.1	○	0.1		0.1	カナダ	
カリフラワー	0.1				0.1	カナダ	
ブロッコリー	0.1				0.1	カナダ	
たまねぎ	0.1	○	0.1		0.1	カナダ	
アスパラガス	0.1				0.1	カナダ	
にんじん	0.1	○	0.1		0.1	カナダ	
未成熟いんげん	0.1	○	0.1				
えだまめ	0.1	○	0.1				
いちご	0.1	○	0.1				
ひまわりの種子	0.1				0.1	カナダ	
綿実	0.05				0.05	アメリカ	
なたね	0.1				0.1	カナダ	
上記以外のオイルシード	0.1				0.1	カナダ	

*1 オーストラリアで検出限界値として設定されている基準値

【フェノキサプロップエチル試験法】**1. 分析対象化合物**

フェノキサプロップエチル

フェノキサプロップ-P-エチル

フェノキサプロップ

フェノキサプロップP

6-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-2-オン(以下CDHBという。)

2. 装置

紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC(UV))

液体クロマトグラフ・質量分析計(LC/MS)

3. 試薬, 試液

次に示すもの以外は, 第1 食品の部D 各条項の○ 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの2 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの成分規格の試験法の目の(2)試薬・試液に示すものを用いる。

フェノキサプロップエチル標準品 本品はフェノキサプロップエチル98%以上を含み, 融点は85~87℃である。

4. 試験溶液調製法**1)抽出****① 穀類, 豆類及び種実類の場合**

試料10.0gを量り採り, 水20mLを加え, 2時間放置する。

これにアセトニトリル100mLを加え, ホモジナイズした後, 吸引ろ過する。ろ紙上の残留物に, アセトニトリル50mLを加えてホモジナイズし, 上記と同様にろ過を行う。得られたろ液を合わせて, 40℃以下で約30mLまで濃縮する。これに塩化ナトリウム20g及び0.5mol/L塩酸100mLを加え, 酢酸エチル・n-ヘキサン混液(3:7)100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 無水硫酸ナトリウムをろ別した後, ろ液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。

この残留物にn-ヘキサン30mLを加え, n-ヘキサン飽和アセトニトリル30mLずつで2回振とう抽出する。抽出液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。

② 果実及び野菜の場合

試料20.0gにアセトニトリル100mLを加え, ホモジナイズした後, 吸引ろ過する。ろ紙上の残留物に, アセトニトリル50mLを加えてホモジナイズし, 上記と同様にろ過を行う。得られたろ液を合わせて, 40℃以下で約30mLまで濃縮する。これに塩化ナトリウム20g及び0.5mol/L塩酸100mLを加え, 酢酸エチル・n-ヘキサン混液(3:7)100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。

2)加水分解

1)で得られた残留物に0.5mol/L塩酸10mLを加え, 密栓し, 時々振り混ぜながら, 50℃で30分間加温する。これに10%塩化ナトリウム溶液100mLを加え, 酢酸エチル・n-ヘキサン混液(3:7)100mL

及び50 mLで2回振とう抽出する。抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

3) 精製

2)で得られた残留物にn-ヘキサン5 mLを加えて溶かす。

グリセリルプロピルシリル化シリカゲルミニカラム(360 mg)(I)の下にトリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル及びベンゼンスルホン酸シリル化シリカゲル混合ミニカラム(600 mg)(II)を連結し、n-ヘキサン10 mLを注入し、流出液は捨てる。このカラムに上記の溶液を注入し、流出液は捨てる。さらに、n-ヘキサン10 mL及びアセトン・n-ヘキサン混液(1:19)30 mLを順次注入し、各流出液は捨てる。ミニカラム(I)を取り外して捨て、ミニカラム(II)にアセトン・n-ヘキサン混液(1:1)30 mLを注入し、溶出液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトニトリルに溶解し、1 mLとしたものを試験溶液とする。但し、対象農作物が大豆、えだまめ、いんげんの場合は、アセトニトリルの代わりにn-ヘキサン5 mLに溶かし、さらに、次の精製を追加する。

クロマトグラフ管(内径15 mm)にカラムクロマトグラフィー用合成ケイ酸マグネシウム5 gをn-ヘキサンに懸濁させて充てんし、上に無水硫酸ナトリウム約5 gを積層する。このカラムに、上で得られた溶液を注入し、流出液は捨てる。さらにn-ヘキサン10 mL及びアセトン・n-ヘキサン混液(1:19)150 mLを順次注入し、各流出液は捨てる。次いで、アセトン・n-ヘキサン混液(3:7)150 mLを注入し、溶出液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトニトリルに溶解し、正確に1 mLとしたものを試験溶液とする。

5. 検量線の作成

フェノキサプロップエチル標準品の100 mg/Lアセトン溶液を調製し、この1 mLを採り、室温で窒素ガスを通じて溶媒を除去する。この残留物について、4の2)と同様の操作を行い、その残留物にアセトニトリルを加えて溶かし、50 mLとする。この溶液をアセトニトリルで希釈し、フェノキサプロップエチルの0.1~2 mg/Lアセトニトリル溶液を数点調製し、それぞれ20 µLをHPLCに注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。

6. 定量

試験溶液20 µLをHPLCに注入し、5の検量線でフェノキサプロップエチルの含量を求める。

7. 測定条件

1) HPLC

検出器：UV(波長235 nm)

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル(粒径5 µm) 内径4.6 mm, 長さ250 mm

カラム温度：40℃

移動相：アセトニトリル・0.01%トリクロロ酢酸混液(3:7)から(1:0)までの濃度勾配を30分間で行う。

保持時間の目安：10分

2) LC/MS

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル(粒径3 µm) 内径2 mm, 長さ150 mm

カラム温度：40℃

移動相：0.2%酢酸含有アセトニトリル・0.2%酢酸混液(3:97)から(97:3)までの濃度勾配を10分間で行う。

イオン化モード：ESI(-)

主なイオン： m/z 168, 170

保持時間の目安：10分

8. 定量限界

0.05 mg/kg

9. 留意事項

1) 試験法の概要

フェノキサプロップエチル、フェノキサプロップ-P-エチル、それらの代謝物であるフェノキサプロップ、フェノキサプロップP及びCDHBを試料からアセトニトリルで抽出し、酢酸エチル・n-ヘキサン混液に転溶する。果実、野菜はそのまま、穀類等はアセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂した後、塩酸で加水分解し、フェノキサプロップエチル及びフェノキサプロップをCDHBに変換する。グリセリルプロピルシリル化シリカゲルミニカラム、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲルとベンゼンスルホン酸シリル化シリカゲル混合ミニカラム及び合成ケイ酸マグネシウムカラムで精製した後、CDHBをHPLC(UV)で測定し、LC/MSで確認する方法である。

2) 注意点

- ① 7に示したHPLC測定条件で、フェノキサプロップエチル及びフェノキサプロップも同時に検出可能である。保持時間は、CDHB約10分、フェノキサプロップ約17分、フェノキサプロップエチル約24分である。
- ② 4の2)に示した操作によるフェノキサプロップエチルからCDHBの変換率は95%程度である。CDHB標準品が入手できる場合は、CDHBの検量線を作成し、CDHBを定量し、次式により、フェノキサプロップエチルの含量を求めることができる。

$$\begin{aligned} & \text{フェノキサプロップエチル(フェノキサプロップ及びCDHBを含む)の含量} \\ & = \text{CDHBの含量} \times 2.13 \end{aligned}$$

- ③ ここに示された定量限界値より基準値が低い作物については、試験溶液をさらに濃縮する、又は試料量を増やす等の方法で対応する。
- ④ フェノキサプロップPエチルは、本試験法で加水分解して生成されるCDHBとして測定することができる。

10. 参考文献

- 1) 環境省告示第7号「フェノキサプロップエチル試験法」(昭和63年3月24日)
- 2) Y.Hirahara, et. al., J.Food Hyg. Soc. Japan, 36, 289-292, 1995

11. 類型

C