

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成19年7月6日まで募集

(案)

農薬評価書

ペノキススラム

2007年6月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

・ 目次	- 1 -
・ 審議の経緯	- 3 -
・ 食品安全委員会委員名簿	- 3 -
・ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	- 4 -
・ 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. ラットにおける動物体内運命試験	- 7 -
(1) 血漿中濃度推移	- 7 -
(2) 排泄・分布（単回投与）	- 7 -
(3) 排泄・分布（反復投与）	- 8 -
(4) 胆汁排泄	- 8 -
(5) 代謝物同定・定量	- 9 -
2. 植物体内運命試験（水稻）	- 9 -
3. 土壌中運命試験	- 10 -
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	- 10 -
(2) 好氣的土壌中運命試験	- 10 -
(3) 土壌吸脱着試験	- 11 -
4. 水中運命試験	- 11 -
(1) 加水分解試験	- 11 -
(2) 水中光分解試験	- 11 -
5. 土壌残留試験	- 12 -
6. 作物残留試験	- 12 -
7. 一般薬理試験	- 13 -
8. 急性毒性試験	- 14 -
(1) 急性毒性試験	- 14 -
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	- 14 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 14 -
10. 亜急性毒性試験	- 15 -
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	- 15 -

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	- 15 -
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	- 16 -
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 17 -
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	- 17 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	- 17 -
(3) 18カ月間発がん性試験（マウス）	- 18 -
(4) 1年間慢性神経毒性試験（ラット）	- 19 -
1 2. 生殖発生毒性試験	- 19 -
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	- 19 -
(2) 発生毒性試験（ラット）	- 20 -
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	- 20 -
1 3. 遺伝毒性試験	- 21 -
III. 総合評価	- 22 -
・別紙1：代謝物/分解物略称	- 25 -
・別紙2：検査値等略称	- 26 -
・参照	- 27 -

<審議の経緯>

- 2005年 2月 3日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：水稻）
- 2005年 2月 14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 0214001 号）、同接受（参照 1～34）
- 2005年 2月 17日 食品安全委員会第 82 回会合（要請事項説明）（参照 35）
- 2005年 4月 27日 農薬専門調査会第 29 回会合（参照 36）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 37）
- 2006年 1月 17日 追加資料受理（参照 38）
- 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（厚生労働省発食安第 0718007 号）、同接受（参照 39）
- 2006年 7月 19日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 2 回会合（参照 40）
- 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 41）
- 2007年 1月 22日 追加資料受理（参照 42）
- 2007年 4月 11日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 10 回会合（参照 43）
- 2007年 5月 18日 農薬専門調査会幹事会第 18 回会合（参照 44）
- 2007年 6月 7日 食品安全委員会第 193 回会合（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年12月21日から)

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
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

* 2005年10月1日から

(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

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である「ペノキスラム」(IUPAC: 3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-d]ピリミジン-2-イル)- α , α , α -トリフルオロトルエン-2-スルホンアミド) 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 (水稲)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット及びウサギ)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、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、神経毒性、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。

発がん性試験において、ラットの雄でLGL白血病の発生頻度が増加したが、ヒトではラットLGL白血病細胞と同じ細胞由来の白血病は存在しないこと等から、ヒトへの外挿性は極めて低いものと考えられた。

各試験の無毒性量の低値は、ラットを用いた1年間慢性神経毒性試験及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験における5.0及び5.1 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である5.0 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ペノキススラム

英名：penoxsulam (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-*N*-(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-2-イル)- α, α, α -トリフルオロトルエン-2-スルホンアミド

英名：3-(2,2-difluoroethoxy)-*N*-(5,8-dimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-yl)- α, α, α -trifluorotoluene-2-sulfonamide

CAS(No. 219714-96-2)

和名：2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-*N*-(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

英名：2-(2,2-difluoroethoxy)-*N*-(5,8-dimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-yl)-6-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide

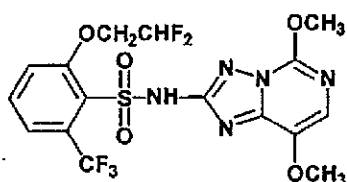
4. 分子式

$C_{16}H_{14}F_5N_5O_5S$

5. 分子量

483.37

6. 構造式



7. 開発の経緯

ペノキススラムは、1997年にダウ・アグロサイエンス社により開発されたトリアゾロピリミジン環を有する除草剤である。作用機序は、分枝鎖アミノ酸(バリン、ロイシン及びイソロイシン)の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼの阻害である。

諸外国では、米国、中国、韓国等において登録が認可されている。

ダウ・ケミカル日本株式会社より農薬取締法に基づく登録申請(新規:水稲)がなされ、参照1~33、38、42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、ペノキスラムのトリアゾロピリミジン環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（TP- ^{14}C -ペノキスラム）及びベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（Bz- ^{14}C -ペノキスラム）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ペノキスラムに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 血漿中濃度推移

Fischer ラットに TP- ^{14}C -ペノキスラムを低用量及び高用量（5 及び 250 mg/kg 体重：一群雌雄各 4 匹）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量 (5 mg/kg 体重)		高用量 (250 mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	0.5	2.0	2.0
C _{max} (μg/mL)	16.7	24.8	108	116
T _{1/2} (hr)	2.6	3.0	2.9	5.6

(2) 排泄・分布（単回投与）

Fischer ラットに TP- ^{14}C -ペノキスラムを低用量及び高用量（5 及び 250 mg/kg 体重：一群雌雄各 4 匹）で、Bz- ^{14}C -ペノキスラムを低用量（5 mg/kg 体重：一群雄 4 匹）で単回経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の糞及び尿中排泄率は、表 2 に示されている。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は、表 3 に示されている。（参照 2）

表 2 糞及び尿中排泄率（単回投与）

標識体	Bz- ^{14}C		TP- ^{14}C							
	低用量		低用量				高用量			
性別	雄		雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
24 時間	58.7	19.6	34.2	31.3	0.53 ^(注)	53.5	57.3	6.34	15.6	18.4
168 時間	72.8	25.3 [*]	55.5	36.9 [*]	19.5	71.1 [*]	87.0	9.97 [*]	70.5	28.5 [*]

注) 投与後 24 時間まで糞の排泄がなかったため値が小さい。* ケージ洗浄液を含む。

単位：総投与放射能 (TAR) に対する割合 (%)

表 3 主要組織の残留放射能濃度 (単回投与) ($\mu\text{g/g}$)

投与条件		T _{max} 時付近*	168 時間後
低用量	雄	肝臓(50.7), 胃腸管(38.3), 血液(9.44), 腎臓(6.02), リンパ節(5.26)	全ての組織で 0.20 未満
	雌	肝臓(53.0), 胃腸管(31.7), 血液(7.89), 腎臓(6.92), リンパ節(6.29)	全ての組織で 0.20 未満
高用量	雄	胃腸管(3320), 肝臓(142), 血液(75.0), 腎臓(46.8), 甲状腺(45.9), リンパ節(45.7), 肺(42.8)	肝臓(2.60), 腎臓(1.82), その他(1.00 未満)
	雌	胃腸管(3490), 肝臓(134), 血液(54.3), 膀胱(51.1), 腎臓(40.2), 肺(36.7), 脾臓(35.4)	腎臓(2.00), 肝臓(1.76), その他(1.00 未満)

※低用量：投与 0.5 時間後、高用量：投与 2 時間後

(3) 排泄・分布 (反復投与)

Fischer ラットに TP-¹⁴C-ペノキスラムを低用量(5 mg/kg 体重：一群雌雄各 5 匹)で反復経口投与 (15 日間非標識体を低用量で反復強制経口投与した後、16 日目に TP-¹⁴C-ペノキスラムを同用量で単回強制経口投与) し、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の糞及び尿中排泄率は、表 4 に示されている。(参照 2)

表 4 糞及び尿中排泄率 (反復投与) (投与量に対する割合、%TAR)

投与量	低用量			
	雄		雌	
	糞	尿	糞	尿
24 時間	52.4	20.5	21.3	64.8
168 時間	67.9	24.8*	26.8	70.2*

※ケージ洗浄液を含む。

(4) 胆汁排泄

Fischer ラットに TP-¹⁴C-ペノキスラムを低用量(5 mg/kg 体重：一群雌雄各 3 匹)で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

投与量	低用量	
	雄	雌
胆汁	55.8	14.1
尿*	24.0	54.5
糞	7.46	N.S. ^(注)

注) N.S. : 試料が得られなかった。* : ケージ洗浄液を含む。

(5) 代謝物同定・定量

TP-¹⁴C-ペノキススラム及び Bz-¹⁴C-ペノキススラムを用いた単回投与試験 [1.(2)]、TP-¹⁴C-ペノキススラムを用いた反復投与試験 [1.(3)] 及び胆汁排泄試験 [1.(4)] において尿、糞、胆汁及び血漿、肝及び腎中におけるペノキススラムの代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 6 に示されている。

なお、血漿（低用量：0.5 及び 4 時間後、高用量：1、3、4、6 及び 12 時間後）、肝及び腎（低用量：0.5 及び 3 時間後、高用量：2 及び 6 時間後）における放射能の大部分がペノキススラムであり、その他に、血漿で 5 種類、肝で 6 種類、腎で 3 種類の微小な代謝物のピークが認められた。

ペノキススラムはラットにおいて水酸化、O-脱アルキル化、グルクロン酸抱合、硫酸抱合及びグルタチオン抱合の経路により代謝されると考えられた。（参照 2）

表 6 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

投与条件	標識体	投与量	排泄箇所	ペノキススラム	代謝物
単回	Bz	低	尿	18.8	全ての代謝物で 3.0 未満
			糞	15.0	ピーク Y(18.9), ピーク M(5.35), [9]/[11] (5.27), その他 (4.0 未満)
	TP	低	尿	31.1~66.0	全ての代謝物で 3.0 未満
			糞	3.45 ~12.2	ピーク Y(5.62~14.5), その他 (7.0 未満)
		高	尿	7.53~24.8	全ての代謝物で 1.0 未満
			糞	67.0~80.1	全ての代謝物で 4.0 未満
反復	TP	低	尿	17.5~65.6	全ての代謝物で 3.0 未満
			糞	15.4~19.5	ピーク Y(2.99~19.5), [9]/[11] (ND~6.1), その他 (6.0 未満)
胆汁	TP	低	胆汁	4.80~9.35	[7]/[8]/[10] (5.96~38.9), その他 (7.0 未満)

2. 植物体内運命試験（水稻）

TP-¹⁴C-ペノキススラム及び Bz-¹⁴C-ペノキススラムのフロアブル製剤を水稻（品種：Japonica M202）の 5~6 葉期の苗の上方から 100 g ai/ha で散布し、散布 0、3、7、14 及び 30 日後に茎葉部を、散布 134 日後（収穫期）に穀粒（玄米+粳穀）及び茎葉部を検体として採取し、ペノキススラムの植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能 (TRR) は、茎葉部では処理当日に 3.99 ~5.17 mg/kg と最高値を示したが、収穫期 (134 日後) には 0.021~0.023 mg/kg まで減少し、穀粒中では微量 (0.003~0.004 mg/kg) が検出された。放射能の穀粒部への移行は極めて少なく、標識部位の相違は

TRR に大きな差を生じなかった。

茎葉部では、処理直後にペノキスラムが 94.4~99.9%TRR (3.83~5.16 mg/kg)、代謝物として[2]が 1.8~2.9%TRR (0.095~0.118 mg/kg)、収穫期にはペノキスラムが 4.2~8.9%TRR (0.001~0.003 mg/kg)、代謝物として[2]が 29.2~30.4%TRR (0.007~0.009 mg/kg)、その他 2 種類の未同定代謝物 (0.006 mg/kg 以下) が検出された。

穀粒中では、ペノキスラムが 6.4~7.2%TRR (0.001 mg/kg 未満)、代謝物として[2]が 2.2~3.3%TRR (0.001 mg/kg 未満)、その他 2 種類の未同定代謝物 (0.001 未満~0.001 mg/kg) が検出された。

水稻における主要代謝経路は、ペノキスラムの脱アルキル化等による代謝物[2]の生成及び少なくとも 2 種類の代謝物の生成であると考えられた。(参照 3)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

TP-¹⁴C-ペノキスラム及び Bz-¹⁴C-ペノキスラムを 6 種類の土壤 [シルト質壤土 (米)、シルト質埴土 (米)、壤土 3 種類 (伊 1、日 2 種類)、砂土 (仏)] に純水 (日本土壤) 又は湖水 (日本土壤以外) を加えたものに乾土あたり 0.16 mg/kg (日本土壤)、0.40 mg/kg (日本土壤以外) となるように添加し、20°C (欧州土壤) 及び 25°C (日本及び米国土壤) の暗条件下で 99 日間インキュベートし、ペノキスラムの好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

水相からはペノキスラムが処理直後に 87.2~96.7%TAR 検出されたが、処理 99 日後には 0.4~8.7%TAR に減少した。分解物としては[2]及び[12]が最大でそれぞれ 30.7%TAR (米:シルト質埴土、処理 35 日後) 及び 42.0%TAR (米:シルト質埴土、処理 99 日後) 検出されたが、分解物[2]は処理 99 日後には 12.5%TAR に減少した。

土壤からは処理 4 日後にペノキスラムが 1.5~20.9%TAR 検出され、処理 99 日後には検出限界未満~17.9%TAR になった。分解物としては[2]及び[12]が最大でそれぞれ 17.4%TAR (日:壤土、非火山灰土、処理 64 日後) 及び 2.2%TAR (仏:砂土、処理 99 日後) 検出された。分解物[2]は処理 99 日後には 16.6%TAR となった。他の分解物として、[13]及び[14]が合わせて 15.7%TAR (仏:砂土、処理 99 日後) 検出された。¹⁴CO₂は最大で 2.4%TAR (仏:砂土、処理 99 日後) 検出された。

非抽出性残留放射能は、処理直後の 0.0~1.1%TAR から処理 99 日後の 17.8~57.9%TAR まで時間の経過とともに増加した。

ペノキスラムの好氣的湛水土壤条件における半減期は 11~34 日であった。(参照 4)

(2) 好氣的土壤中運命試験

TP-¹⁴C-ペノキスラム及び Bz-¹⁴C-ペノキスラムを 5 種類の土壤 [シルト質壤土 (米)、埴壤土 (米)、壤土 3 種類 (米 1、日 2 種類)] に乾土あたり約 0.08 mg/kg となるように添加し、25°C の暗条件下で 120 日間 (日本土壤) 及び 365 日間 (米国土壤) インキュベートし、ペノキスラムの好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理直後にはペノキスラムが 98.2%TAR 以上検出されたが、試験終了時 (日本土: 処理 120 日後、米国土壤: 処理 365 日後) には 1.3~18.8%TAR まで減少した。分解物

としては[2]、[12]、[18]及び[19]が最大でそれぞれ 59.2% TAR (米：シルト質壤土、処理 30 日後)、32.4% TAR (米：埴壤土、処理 365 日後)、10.6% TAR (米：シルト質壤土、処理 91 及び 179 日後) 及び 33.0% TAR (米：シルト質壤土、処理 365 日後) 検出された。分解物[2]及び[18]は処理 365 日後にそれぞれ 9.7% TAR 及び 10.0% TAR まで減少した。その他 2 種類[16]、[17]の分解物が認められたが最大でも 5.0% TAR 以下であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は米国シルト質土壤で最も多く発生し、試験終了時で 9.5% TAR であった。

非抽出性残留放射能は、処理直後の 1.0~2.7% TAR から試験終了時の 21.9~42.8% TAR まで時間の経過とともに増加した。

ペノキスラムの好氣的土壤中における半減期は 10~44 日であった。

好氣的土壤中におけるペノキスラムの主要代謝経路は、トリアゾルピリミジン環の 5 位のメトキシ基の脱メチル化による分解物[2]の生成、続いてピリミジン環の開裂による中間分解物を經由した分解物[12]の生成、さらに分解が進み分解物[18]及び[19]の生成と考えられた。(参照 5)

(3) 土壤吸脱着試験

18 種類の国内外の土壤 [砂土 (米)、砂質壤土 (伯、伊)、シルト質壤土 (米)、壤土 (米 1、日 3 種類)、砂質埴壤土 (日、伯、英)、シルト質埴壤土 (伊、仏)、埴壤土 (米 1、伯 1、加 2 種類)、シルト質埴土 (米：底質)] を用いてペノキスラムの土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.64~23.5、有機炭素含有率による補正した吸着係数 K_{oc} は 48.8~993 であった。(参照 6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

TP- ^{14}C -ペノキスラム及び Bz- ^{14}C -ペノキスラムを、pH4、7 及び 9 の各緩衝液に $1 \mu\text{g/mL}$ 、自然水 (米国、河川水) 及び pH7 の緩衝液に $10 \mu\text{g/mL}$ となるように加えた後、50°C で 5 日間、あるいは、自然水及び pH5、7 及び 9 の各緩衝液に $1 \mu\text{g/mL}$ となるように加えた後、25°C で 30 日間、それぞれインキュベートし、ペノキスラムの加水分解試験が実施された。なお、pH4 及び 5 では酢酸緩衝液を、pH7 では HEPES 緩衝液を、pH9 ではホウ酸緩衝液をそれぞれ用いた。

ペノキスラムは自然水及び pH4~9 の各緩衝液中で加水分解に対し安定であった。(参照 7)

(2) 水中光分解試験

TP- ^{14}C -ペノキスラム及び Bz- ^{14}C -ペノキスラムを自然水 (英国、湖水) 及び滅菌緩衝液 (pH7) に $0.15 \mu\text{g/mL}$ となるように加えた後、25°C で 28 日間キセノン光照射 [14.3 kW/m^2 (TP- ^{14}C)、 10.0 kW/m^2 (Bz- ^{14}C)、波長：290-800 nm] し、ペノキスラムの水中光分解試験が実施された。

ペノキスラムは光照射により急速に分解され、処理 3 日後には完全に消失した。半減期は光照射区において自然水及び緩衝液中で 0.33~0.37 日であった。

光分解物として 10 種類の分解物が同定され、その他 TP-¹⁴C-ペノキススラム処理で 15 種類以上、Bz-¹⁴C-ペノキススラム処理で 17 種類以上の極性の高い分解物が検出された。

自然水及び緩衝液中ともに、TP-¹⁴C-ペノキススラムの初期の主要分解物は[20]及び[23]であり、後期の主要分解物は[22]であった。[20]及び[23]は最終時点までに完全に消失し、分解物[22]は処理 14 日後に最大となった後、処理 28 日後には減少した。

自然水及び緩衝液中ともに、Bz-¹⁴C-ペノキススラムの初期の主要分解物は[21]であり、処理 14 日後には完全に消失した。¹⁴CO₂ の発生は、自然水及び緩衝液中ともに、処理 14 日後で約 20% TAR であった。その他の分解物はいずれも 10% TAR 未満であった。

(参照 8)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土(茨城)及び沖積埴壤土(福岡)を用いて、ペノキススラム及び分解物([2]、[12]、[20]及び[21])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、ペノキススラムとして 1~5 日、ペノキススラムと分解物の合計として 11~155 日であった(表 7)。(参照 9)

表 7 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	ペノキススラム	ペノキススラム+ 分解物([2],[12], [20],[21])
容器内試験	0.04 mg/kg	火山灰軽埴土	4 日	30 日
		沖積埴壤土	2 日	15 日
圃場試験	42 ^G g ai/ha、 37.5 ^{EC} g ai/ha ×2	火山灰軽埴土	1 日	11 日
		沖積埴壤土	5 日	155 日

※容器内試験で純品、圃場試験で G: 粒剤及び EC: 乳剤を使用

6. 作物残留試験

水稻を用いて、ペノキススラムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析はアセトニトリルで抽出した試料を精製後、高速液体クロマトグラフィー(紫外)で定量するものであった。

結果は表 8 に示されており、水稻(玄米)ではペノキススラムは検出限界未満であった。(参照 10~11)

表 8 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ペノキススラム	
					最高値	平均値
水稲 (玄米) 2003年	2	35 ^G 37.5 ^{EC} ×2	3	23-28 36-42 47-48	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 2003年	2	35 ^G 37.5 ^{EC} ×2	3	23-28 36-42 47-48	0.05	0.05 ^{**}
					<0.05	<0.05
					<0.05	<0.05

注) G: 粒剤、EC: 乳剤

- ・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。

上記の作物残留試験より、玄米におけるペノキススラムの残留値が検出限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

7. 一般薬理試験

マウス、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 32)

表 9 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	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 3 雌 3	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。
		ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。
	睡眠時間	マウス	雄 8	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。
呼吸循環器系	血圧・心拍数	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	200	600	600mg/kg 体重以上で心拍数の減少が認められた。
消化器系	小腸輸送能	マウス	雄 8	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。
腎臓	腎機能	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	2000	—	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	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
血液	溶血と凝固	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。

・いずれの試験においてもペノキスラム原体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した検体を経口投与した。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ペノキスラムの Fischer ラットを用いた急性経口毒性試験及び急性吸入毒性試験、NZW ウサギを用いた急性経皮毒性試験が実施された。各試験の概要は表 10 に示されている。(参照 12~14)

表 10 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット	>5000	>5000	糞尿による被毛汚れ、異常色の糞、粘膜状便、口周囲の暗調物
経皮	NZW ウサギ	>5000	>5000	軟便、流涙、脱毛、痂皮形成、排便低下、顔面領域周辺の暗調物質
吸入	Fischer ラット	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、流涙、透明鼻汁、流涎過剰、紅涙、顔面の乾燥赤色物質、湿性ラッセル音
		>3.5	>3.5	

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制単回経口 (原体 : 0、500、1000 及び 2000 mg/kg 体重) 投与による 14 日間の急性神経毒性試験が実施された。

ペノキスラム投与による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とも 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 15)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。ペノキスラム原体には眼刺激性及び軽度の皮膚刺激性が認められた。(参照 16~17)

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。ペノキスラム原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照 18)

10. 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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、5、50、250 及び 500 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		5	50	250	500	500(回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.3	53.3	263	527	529
	雌	5.2	52.3	261	516	517

各投与群で認められた主な所見は表 12 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で PLT 増加及び肝比重量¹増加が、雌で会陰部の尿による被毛の汚れが認められたので、無毒性量は雄で 5.3 mg/kg 体重/日、雌で 5.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 20）

表 12 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ PT 延長 ・ 脳、腎及び精巣比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 低下 ・ 腎盂上皮鉍物沈着及び過形成
250 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 会陰部の尿による被毛の汚れ ・ 体重減少 ・ 体重増加抑制 ・ Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ 血清中 TP、Alb 及び T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加
50 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 会陰部の尿による被毛の汚れ
5 mg/kg 体重/日	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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、500 及び 1000 mg/kg 体重/日：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。

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 13 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		10	100	500	1000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.2	102	511	1030
	雌	10.4	104	524	1030

各投与群で認められた主な所見は表 14 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大等が認められるので、無毒性量は雄で 10.2 mg/kg 体重/日、雌で 104 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 19)

表 14 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
1000 mg/kg 体重/日	・ALP 増加	
500 mg/kg 体重/日以上	・肝比重量増加	・肝比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大
100 mg/kg 体重/日以上	・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 (肝細胞質内リソソーム内高電子密度体の蓄積および滑面小胞体の増加)	100 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	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) を用いた混餌 (原体 : 0、150、450 及び 1500 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 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.9	17.8	49.4
	雌	5.7	19.9	57.1

1500 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、腎盂上皮の過形成及び腎盂及び集合管内の結晶が認められた。

本試験において、1500 ppm 投与群の雌雄で腎盂上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm (雄 : 17.8 mg/kg 体重/日、雌 : 19.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 21)

1.1. 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、150、450 及び 1500 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 16 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.3	14.7	46.2
	雌	4.4	14.0	44.8

1500 ppm 投与群の雌雄で血清中 ALP 増加、雄で腎盂上皮過形成が認められた。

本試験において、1500 ppm 投与群の雌雄で血清中 ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm (雄 : 14.7 mg/kg 体重/日、雌 : 14.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 22)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50 及び 250 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 17 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 17 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		5	50	250
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.1	51.0	255
	雌	5.1	50.9	254

各投与群で認められた主な所見 (腫瘍性病変以外) は表 18 に示されている。

表 18 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 (腫瘍性病変以外)

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下 ・ PLT 増加 ・ 血清中尿素窒素増加 ・ 腎、肝、心及び脳比重量増加 ・ 膀胱結石 ・ 膀胱内腔結晶 ・ 腎盂砂粒状結石 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下 ・ 血清中 T.Chol 増加 ・ 尿量増加 ・ 膀胱結石 ・ 膀胱内腔結晶 ・ 膀胱粘膜多中心性過形成 ・ 慢性進行性糸球体腎症