

農薬評価書

ペノキススラム

(第2版)

2011年4月
食品安全委員会

目 次

○ 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.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 試験結果概要.....	9
1. ラットにおける動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布（単回投与）.....	9
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	11
2. 植物体内運命試験（水稻）.....	12
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) 土壌吸脱着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験.....	14
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物残留試験.....	15
7. 一般薬理試験.....	15
8. 急性毒性試験.....	16
(1) 急性毒性試験.....	16
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	17
10. 亜急性毒性試験.....	17
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	17
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	18

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	19
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	19
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	19
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	19
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	21
(4) 1年間慢性神経毒性試験（ラット）	21
1 2. 生殖発生毒性試験	22
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	22
(2) 発生毒性試験（ラット）	23
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	23
1 3. 遺伝毒性試験	23
Ⅲ. 食品健康影響評価	25
・別紙1：代謝物/分解物略称	28
・別紙2：検査値等略称	29
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	30
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	31
・参照	32

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2005年 2月 3日 農林水産省から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：水稲）
- 2005年 2月 14日 厚生労働大臣から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）、関係書類の接受（参照1～34）
- 2005年 2月 17日 第82回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 4月 27日 第29回農薬専門調査会
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照35）
- 2006年 1月 17日 追加資料受理（参照36）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準（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）、関係書類の接受（参照37）
- 2006年 7月 19日 第2回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 1月 22日 追加資料受理（参照38）
- 2007年 4月 11日 第10回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 5月 18日 第18回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会（報告）
- 2007年 6月 7日 から7月6日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 8月 7日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
- 2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照39）
- 2007年 12月 28日 初回農薬登録

—第2版関係—

- 2010年 9月 3日 インポートトレランス設定の要請（ペカン、アーモンド、ぶどう等）
- 2010年 9月 9日 厚生労働大臣から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0909第9号）
- 2010年 9月 13日 関係書類の接受（参照40～42）
- 2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 4月 21日 第379回食品安全委員会（審議）
- 2011年 4月 22日 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)	(2009年6月30日まで)
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)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

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

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

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博

三枝順三
佐々木有
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

根岸友恵
林 眞
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

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

白井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

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

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎****

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

白井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

小林裕子

三枝順三

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

永田 清

長野嘉介

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

要 約

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である「ペノキススラム」(CAS No.219714-96-2) 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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物残留、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)、遺伝毒性試験等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ペノキススラム投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。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稀であること等から、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。

1. 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-*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

英名：3-(2,2-difluoroethoxy)-*N*-(5,8-dimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*d*]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-*d*]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-*d*]pyrimidin-2-yl)-6-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide

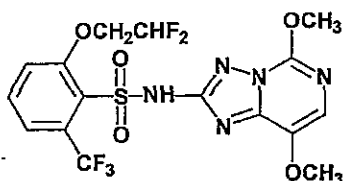
4. 分子式

$C_{16}H_{14}F_5N_5O_5S$

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。

日本では 2007 年 12 月に初回農薬登録された。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。

今回ペカン、アーモンド、ぶどう等へのインポートトレランス設定の要請がなされている。

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¹⁴Cで標識したもの(以下「[tri-¹⁴C]ペノキスラム」という。)及びベンゼン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[ben-¹⁴C]ペノキスラム」という。)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) 吸収

① 血漿中濃度推移

Fischer ラット(一群雌雄各4匹)に[tri-¹⁴C]ペノキスラムを5 mg/kg 体重(以下「低用量」という。)又は250 mg/kg 体重(以下「高用量」という。)で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。(参照2)

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	5 mg/kg 体重		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 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)②]で得られた尿中及び胆汁中排泄率並びに組織中及びカーカス中¹の残存率の合計から、吸収率は81.1~87.8%と算出された。

(2) 分布(単回投与)

Fischer ラット(一群雌雄各4匹)に[tri-¹⁴C]ペノキスラムを低用量若しくは高用量で、又は[ben-¹⁴C]ペノキスラムを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表2に示されている。(参照2)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ)。

表2 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
5 mg/kg 体重	雄	肝臓(50.7), 胃腸管(38.3), 血液(9.44), 腎臓(6.02), リンパ節(5.26)	すべての組織で 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)	すべての組織で 0.20 未満
250 mg/kg 体重	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) 代謝

単回投与又は反復投与による尿及び糞中排泄試験[1. (4)①a. 及び b.]で得られた尿、糞、血漿、肝臓及び腎臓並びに胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた胆汁を試料として、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3に示されている。

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)、肝臓及び腎臓 (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、肝臓で6種類、腎臓で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3 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

標識体	投与条件	試料	ペノキススラム	代謝物
[ben- ¹⁴ C] ペノキススラム	5 mg/kg 体重 単回投与	尿	18.8	すべての代謝物で 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)
[tri- ¹⁴ C] ペノキススラム	5 mg/kg 体重 単回投与	尿	31.1~66.0	すべての代謝物で 3.0 未満
		糞	3.45 ~12.2	ピーク Y(5.62~14.5), その他 (7.0 未満)
	250 mg/kg 体重 単回投与	尿	7.53~24.8	すべての代謝物で 1.0 未満
		糞	67.0~80.1	すべての代謝物で 4.0 未満
	5 mg/kg 体重 反復投与	尿	17.5~65.6	すべての代謝物で 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)
5 mg/kg 体重 単回投与	胆汁	4.80~9.35	[7]/[8]/[10] (5.96~38.9), その他 (7.0 未満)	

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

a. 単回投与

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[tri-¹⁴C]ペノキススラムを低用量若しくは高用量で、又は[ben-¹⁴C]ペノキススラムを低用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

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。

表 4 糞及び尿中排泄率（単回投与）

標識体	[ben- ¹⁴ C]ペノキススラム		[tri- ¹⁴ C]ペノキススラム							
	5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
性別	雄		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間	19.6	58.7	31.3	34.2	53.5	0.53 ^{註)}	6.34	57.3	18.4	15.6
168 時間	25.3*	72.8	36.9*	55.5	71.1*	19.5	9.97*	87.0	28.5*	70.5

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（%）

b. 反復投与

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[tri-¹⁴C]ペノキススラムを低用量で反復経口投与（非標識体を低用量で 15 日間反復強制経口投与した後、16 日目に[tri-¹⁴C]ペノキススラムを同用量で単回強制経口投与）し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の糞及び尿中排泄率は、表 5 に示されている。（参照 2）

表 5 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	5 mg/kg 体重			
	雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞
24 時間	20.5	52.4	64.8	21.3
168 時間	24.8*	67.9	70.2*	26.8

*ケージ洗浄液を含む。

② 胆汁中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[tri-¹⁴C]ペノキススラムを低用量で単回経口投与し、胆汁中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 6 に示されている。（参照 2）

表 6 胆汁、尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

投与量	5 mg/kg 体重	
	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。

2. 植物体内運命試験（水稻）

[tri-¹⁴C]ペノキススラム又は[ben-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＋もみ殻）及び茎葉部を試料として採取し、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スラムが4.2～8.9%TRR（0.001～0.003 mg/kg）、[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、ペノキススラムが6.4～7.2%TRR（0.001 mg/kg未満）、[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、ペノキススラムの脱アルキル化等による[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. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[tri-¹⁴C]ペノキススラム又は[ben-¹⁴C]ペノキススラムを6種類の土壌〔シルト質壤土（米国）、シルト質埴土（米国）、壤土3種類（伊国1及び日本2種類）、砂土（仏国）〕に日本土壌には純水を、日本土壌以外には湖水を加え、乾土あたり0.16 mg/kg（日本土壌）又は0.40 mg/kg（日本土壌以外）となるように添加し、20℃（欧州土壌）又は25℃（日本及び米国土壌）の暗条件下で99日間インキュベートし、ペノキススラムの好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相からはペノキス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、[2]は処理 99 日後には 12.5%TAR に減少した。

土壌からは処理 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。[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。 $^{14}\text{CO}_2$ 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

[$\text{tri-}^{14}\text{C}$]ペノキスラム又は[$\text{ben-}^{14}\text{C}$]ペノキスラムを 5 種類の土壌 [シルト質壤土 (米国)、埴壤土 (米国)、壤土 3 種類 (米国 1、日本 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 (日本土壌) 又は 365 日間 (米国土壌) 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 (日本土壌: 処理 120 日後、米国土壌: 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 (米国: シルト質壤土、処理 30 日後)、32.4%TAR (米国: 埴壤土、処理 365 日後)、10.6%TAR (米国: シルト質壤土、処理 91 及び 179 日後) 及び 33.0%TAR (米国: シルト質壤土、処理 365 日後) 検出された。[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]及び[17]が認められたが最大でも 5.0%TAR 以下であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は米国シルト質土壌で最も多く発生し、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壌中における半減期は 10~44 日であった。

好氣的土壌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[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[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) 土壌吸脱着試験

18 種類の国内外の土壌 [砂土 (米国)、砂質壤土 (伯国、伊国)、シルト質壤土 (米国)、壤土 (米国 1、日本 3 種類)、砂質埴壤土 (日本、伯国、英国)、

シルト質埴壤土（伊国、仏国）、埴壤土（米国 1、伯国 1、加国 2 種類）、シルト質埴壤土（米国：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

[tri-¹⁴C]ペノキスラム又は[ben-¹⁴C]ペノキスラムを、pH4、7 又は 9 の各緩衝液に 1 μ g/mL、自然水（米国、河川水）及び pH7 の緩衝液に 10 μ g/mL となるように加えた後、50°C で 5 日間、又は自然水及び pH5、7 及び 9 の各緩衝液に 1 μ 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

[tri-¹⁴C]ペノキスラム又は[ben-¹⁴C]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 μ 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/m² ([tri-¹⁴C]ペノキスラム)、10.0 kW/m² ([ben-¹⁴C]ペノキスラム)、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 [tri-¹⁴C]ペノキスラム処理で 15 種類以上、[ben-¹⁴C]ペノキスラム処理で 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、[tri-¹⁴C]ペノキ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、[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、[ben-¹⁴C]ペノキ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. 土壤残留試験

火山灰軽埴土（茨城）又は沖積埴壤土（福岡）を用いて、ペノキスラム及び分解物（[2]、[12]、[20] 及び [21]）を分析対象とした土壤残留試験（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	推定半減期(日)	
			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	30
		沖積埴壤土	2	15
圃場 試験	42 ^G g ai/ha (1 回) + 37.5 ^{EC} g ai/ha (2回)	火山灰軽埴土	1	11
		沖積埴壤土	5	155

*容器内試験では純品、圃場試験ではG:粒剤及びEC:乳剤を使用

6. 作物残留試験

国内において、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。結果は別紙3に示されており、玄米及び稲わらではペノキススラムは定量限界未満であった。(参照10～11)

また、海外において、ぶどう、ペカン及びアーモンドを用いた作物残留試験が実施された。結果は別紙4に示されており、いずれも検出限界未満であった。(参照41)

上記の作物残留試験から、玄米等におけるペノキススラムの残留値が定量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)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 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, 2,000	2,000	—	投与による影響 なし。
		ラット	雄5	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	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)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	睡眠時間	マウス	雄 8	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	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, 2,000	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, 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
腎臓	腎機能	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
血液	溶血と凝固	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000	2,000	—	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。

—：最小毒性量は設定できなかった。

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	>5,000	>5,000	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 死亡例なし
経皮	NZW ウサギ	>5,000	>5,000	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 死亡例なし
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 死亡例なし
		>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、1,000 及び 2,000 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本試験の最高用量 2,000 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 ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。ペノキス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²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)

²体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

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 1,000 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。

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	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.2	102	511	1,030
	雌	10.4	104	524	1,030

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たので、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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 	
500 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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及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 1,500 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	1,500 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

1,500 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、1,500 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 1,500 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	1,500 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

1,500 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、1,500 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
(非腫瘍性病変)

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 ・ 片側性腎盂結晶 ・ 膀胱粘膜多中心性過形成 ・ 慢性進行性糸球体腎症 ・ 腎盂上皮過形成 	<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 ・ 膀胱粘膜びまん性過形成
50 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 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 血清中 T.Chol 増加 ・ 尿量増加 ・ 尿比重低下 	<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

腫瘍性病変について、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で LGL 白血病の発生頻度が有意に増加した（表 19）。しかし、この発生頻度に用量相関性が認められず、当該試験実施施設の背景データ（16～40%）の範囲内であり、公表文献における同系統ラットの背景データ（32～74%）よりもやや低かった。

表 19 LGL 白血病の発生頻度

	投与群(mg/kg 体重/日)							
	雄				雌			
	0	5	50	250	0	5	50	250
検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
発生数	12	30*	29*	30*	11	11	6	9

*:Yate の χ^2 検定 p<0.05

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で RBC 減少等が、雌で会

陰部の尿による被毛の汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも 5.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 23)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌[原体: 0、10、100、375(雄)、750(雌) mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 20 参照] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 20 マウス 18 か月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		10	100	375	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.0	99.7	376	
	雌	10.1	100		751

各投与群で認められた主な所見は表 21 に示されている。

表 21 マウス 18 か月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 mg/kg 体重/日		・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大
375 mg/kg 体重/日	・肝ペリオシス	
100 mg/kg 体重/日以上	・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/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 750 mg/kg 体重/日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たので、無毒性量は雄で 10.0 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 24)

(4) 1 年間慢性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 15 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 22 参照) 投与による 1 年間慢性神経毒性試験が実施された。

表 22 ラット 1 年間慢性神経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	51.6	258
	雌	5.0	50.5	253

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で会陰部の尿による被毛の汚れが認められた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄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 5.1 mg/kg 体重/日、雌で 5.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 25）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		30	100	300
P 世代	雄	29.2	97.8	288
	雌	29.6	98	293
F ₁ 世代	雄	29.2	97.8	288
	雌	29.6	98	293

親動物では 300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重減少（P 雌、F₁ 雌雄）、肝比重量増加（P 雄、F₁ 雌雄）、腎比重量増加（P、F₁）、脳（P 雌、F₁ 雄）及び甲状腺（P 雌、F₁ 雄）比重量増加、雄で小葉中心性肝細胞肥大（P、F₁）、腎盂上皮慢性炎症、慢性間質性腎炎及び多中心性尿細管変性（P、F₁）、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎盂上皮多中心性過形成、腎盂内及び集合管腔内結晶（P、F₁）が認められた。なお、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡 1 例（P）、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡各 1 例（F₁）、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で死亡 2 例（P、1 例は瀕死状態であったため計画解剖前にと殺）が認められた。剖検の結果、雄では死因と考えられる明らかな所見は認められなかった。雌の 30 mg/kg 体重/日投与群の死亡例では子宮炎症、胃潰瘍、腹膜癒着を伴う腹水貯留などが認められた。しかし、高用量群では同様の所見は認められず、死亡もみられていないことから、本死亡と投与との関連は不明であった。雌のその他の死亡例はいずれも外傷によるものであった。

30 mg/kg 体重/日投与群に難産が 1 例みられたが、高用量群では観察されなかったため、投与の影響とは考えられなかった。

児動物では 300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重（F₁、F₂）が認められた。

本試験において、親動物では 300 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎盂上皮多中心性過形成等が、児動物では 300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 97.8 mg/kg 体重/日、雌で 29.6 mg/kg 体重/日、児動物の雄で 97.8 mg/kg 体重/日、雌で 98 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 26）

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体: 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少 (妊娠 18~21 日)、腎比重量増加が認められた。

胎児には投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照 27)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~27 日に強制経口 (原体: 0、5、25 及び 75 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、75 mg/kg 体重/日で死亡 1 例、流産 1 例、胃腸障害 (無便、便減少、異常に硬い及び変色した又は粘液物質を含む便)、盲腸内水様又は血液様内容物、胃内の粘液及び会陰部の汚れが認められた。

胎児では 75 mg/kg 体重/日で胚吸収率の増加傾向が認められた。

本試験において、母動物では 75 mg/kg 体重/日投与群で死亡等が、胎児では 75mg/kg 体重/日で胚吸収率の増加傾向が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照 28)

13. 遺伝毒性試験

ペノキスラムの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットリンパ細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった。

ペノキスラムに遺伝毒性はないと考えられた (表 24)。(参照 29~32)

表 24 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 29)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株	陰性	
		<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株		
	染色体異常試験 (参照 30)	SD ラットリンパ細胞	33.3~1,500 $\mu\text{g/mL}$ (-S9)	陰性
333~1,500 $\mu\text{g/mL}$ (+S9)				
遺伝子突然変異試験 (参照 31)	チャイニーズハムスタ ー由来 CHO 細胞	46.9~1,500 $\mu\text{g/mL}$ (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 32)	ICR マウス骨髄細胞 (一群雄各 5 匹)	0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2 日間連続強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

今回提出されたペカン、アーモンド等の作物残留試験を含む参照に挙げた資料を用いて農薬「ペノキススラム」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の血漿中濃度は低用量群で投与 0.5 時間後に、高用量群で投与 2.0 時間後に最高に達し、低用量単回投与における吸収率は 81.1～87.8%であった。組織内では血漿中 T_{max} 付近で肝臓、胃腸管、血液及び腎臓で比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は糞及び尿で、雄では糞中、雌では尿中であった。糞、尿、胆汁、血漿、肝臓及び腎臓における放射能の大部分はペノキススラムであった。

水稻を用いた植物体内運命試験において、穀粒中の残留放射能は微量 (0.003～0.004 mg/kg) であり、ペノキススラム及び代謝物[2]が認められた。[2]は穀粒で 2.2～3.3%TRR であった。

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ており、玄米及び稲わらにおけるペノキススラムは、すべての時期で定量限界未満であった。海外においてはぶどう、ペカン及びアーモンドを用いて、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ており、いずれも検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ペノキススラム投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。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有意に増加した。しかし、発生頻度に用量相関性は認められず、当該試験実施施設の背景データの範囲内であり、公表文献における同系統の背景データよりもやや低かった。本試験で同腫瘍が増加した原因については不明であるが、本腫瘍は同系統ラットのみ好発すること、本剤では遺伝毒性は認められないことから、同腫瘍の増加は遺伝毒性によるものではないと考えられた。また、ヒトではこのラット LGL 白血病細胞と同じ細胞由来の白血病は稀であることから、同腫瘍の増加のヒトへの外挿性は極めて低いものと結論した。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をペノキススラム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 25 に示されている。

表 25 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ³
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：5.3 雌：5.2	雄：53.3 雌：52.3	雄：PLT 増加、肝比重量増加 雌：会陰部の尿による被毛の 汚れ
	1年間 慢性神経 毒性試験	雄：5.1 雌：5.0	雄：51.6 雌：50.5	雌雄：会陰部の尿による被毛 の汚れ (神経毒性は認められない)
	2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：5.1 雌：5.1	雄：51.0 雌：50.9	雄：RBC 減少等 雌：会陰部の尿による被毛の 汚れ
	2世代 繁殖試験	親動物： 雄：97.8 雌：29.6 児動物 雄：97.8 雌：98	親動物： 雄：288 雌：98 児動物 雄：288 雌：293	親動物 雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：腎盂上皮多中心性過形成 等 児動物 雌雄：低体重 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	母動物：500 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：-	母動物：摂餌量減少等 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性毒 性試験	雄：10.2 雌：104	雄：102 雌：524	雌雄：小葉中心性及び小葉中 間帯肝細胞肥大等
	18カ月 間発がん 性試験	雄：10.0 雌：100	雄：99.7 雌：751	雌雄：小葉中心性及び小葉中 間帯肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：17.8 雌：19.9	雄：49.4 雌：57.1	雌雄：腎盂上皮過形成等
	1年間 慢性毒性 試験	雄：14.7 雌：14.0	雄：46.2 雌：44.8	雌雄：血清中 ALP 増加等
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：25 胎児：25	母動物：75 胎児：75	母動物：死亡等 胎児：胚吸収率の増加傾向 (催奇形性は認められない)

—：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、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。

³ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性神経毒性
(動物種)	ラット
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	5.0 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性/発がん性併合
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	5.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
[2]	3-(2,2-ジフルオロエトキシ)- <i>N</i> -(5,6-ジヒドロ-8-メトキシ-5-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]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 (IUPAC)
[7]	グルタチオニル-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)- <i>N</i> -(5-ヒドロキシ-8-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]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 (CAS)
[8]	グルタチオニル-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)- <i>N</i> -(8-ヒドロキシ-5-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]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 (CAS)
[9]	ヒドロキシ-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)- <i>N</i> -(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]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 (CAS)
[10]	グロクロニル-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)- <i>N</i> -(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]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 (CAS)
[11]	2-スルフリル- <i>N</i> -(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]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 (CAS)
[12]	3-[6-(2,2-ジフルオロエトキシ)- α, α, α -トリフルオロ-2-トルエンスルホンアミド][1,2,4]トリアゾール-5-カルボン酸 (IUPAC)
[13]	ヒドロキシ-5-[[[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]アミノ]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (CAS)
[14]	2-カルボキシ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)- <i>N</i> -(5,6-ジヒドロ-8-メトキシ-5-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>c</i>]ピリミジン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド (CAS)
[18]	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)- <i>N</i> -(イミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)-ベンゼンスルホンアミド (CAS)
[19]	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)-ベンゼンスルホンアミド (CAS)
[20]	5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]ピリミジン-2-アミン (CAS)
[21]	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)-ベンゼンスルホン酸 (CAS)
[22]	2-アミノ-8-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]ピリミジン-5-オール (CAS)
[23]	(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)スルファミン酸 (CAS)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
Ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
C _{max}	最高濃度
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
LGL	ラージ・グラニューラー・リンフォサイティック
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総処理（投与）放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	半減期（α相）

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2003年	1	35 ^G ×1 + 37.5 ^{EC} ×2	3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 2003年	1	35 ^G ×1 + 37.5 ^{EC} ×2	3	36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 2003年	1	60 ^G ×2	2	43	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 2003年	1	60 ^G ×2	2	43	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注) 試験にはG：粒剤、EC：乳剤を用いた

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
ぶどう (全果) 2008年	8	40×1 + 20×1	2	59~60	<0.003	<0.003
ぶどう (全果) 2008年	3	200×1 + 100×1	2	60	<0.003	<0.003
ぶどう (ジュース) 2008年	2	200×1 + 100×1	2	60	<0.003	<0.003
ぶどう (干しブドウ) 2008年	1	200×1 + 100×1	2	60	<0.003	<0.003
ペカン (nutmeat) 2008年	6	50×1 + 20×1	2	55~60	<0.003	<0.003
アーモンド (nutmeat) 2008年	6	50×1 + 20×1	2	59~60	<0.003	<0.003
アーモンド (外皮) 2008年	6	50×1 + 20×1	2	59~60	<0.003	<0.003

注) 試験には oil dispersion を用いた

- ・すべ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。

<参照>

- 1 農薬抄録ペノキスラム (除草剤) (平成 17 年 1 月 28 日改訂) : ダウ・ケミカル日本株式会社、2005 年、一部公表
- 2 ペノキスラムのラットにおける代謝及び組織内分布 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー(米)、2002 年、未公表
- 3 水稻における代謝運命 (GLP 対応) : ダウ・アグロサイエンス環境化学研、2002 年、未公表
- 4 ¹⁴C-標識 ペノキスラムを用いた好氣的湛水土壌中運命試験 (GLP 対応) : ダウ・アグロ・サイエンス (米)、2002 年、未公表
- 5 ¹⁴C-標識 ペノキスラムを用いた好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : ダウ・アグロ・サイエンス (米)、2002 年、未公表
- 6 ペノキスラムの土壌吸着性試験 (GLP 対応) : ダウ・アグロ・サイエンス (米)、2000 年、未公表
- 7 ¹⁴C-標識 ペノキスラムを用いた加水分解試験 (GLP 対応) : ダウ・アグロ・サイエンス (米)、2001 年、未公表
- 8 ¹⁴C-標識 ペノキスラムを用いた水中光分解試験 (GLP 対応) : ダウ・アグロ・サイエンス(英)、2000 年、未公表
- 9 ペノキスラムの土壌残留試験成績 : (株) 日曹分析センター、2003 年、未公表
- 10 ペノキスラムの作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 11 ペノキスラムの作物残留試験成績 : (株) 日曹分析センター、2003 年、未公表
- 12 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : スプリングボーン研究所 (米)、2000 年、未公表
- 13 ウサギにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : スプリングボーン研究所 (米)、2000 年、未公表
- 14 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : ハンチントンライフサイエンス研究所 (米)、1999 年、未公表
- 15 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米)、2000 年、未公表
- 16 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : スプリングボーン研究所 (米)、2000 年、未公表
- 17 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (GLP 対応) : スプリングボーン研究所 (米)、2000 年、未公表
- 18 モルモットを用いた原体の皮膚感作性試験 (GLP 対応) : スプリングボーン研究所 (米)、2000 年、未公表
- 19 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米)、2002 年、未公表
- 20 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、(米)、2000 年、未公表
- 21 イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、(米)、2000 年、未公表

- 22 イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米)、2002年、未公表
- 23 ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカルカンパニー (米)、2002年、未公表
- 24 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカルカンパニー (米)、2002年、未公表
- 25 ラットを用いた反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米)、2002年、未公表
- 26 ラットを用いた繁殖試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米)、2000年、未公表
- 27 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米)、2000年、未公表
- 28 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー (米)、2001年、未公表
- 29 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : コバンス社 (米)、1999年、未公表
- 30 ラットリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1999年、未公表
- 31 CHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1999年、未公表
- 32 マウスの骨髄を用いた小核試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー(米)、1999年、未公表
- 33 ペノキススラムにおける薬理試験 (GLP 対応) : 環境パイリス (株)、2003年、未公表
- 34 食品健康影響評価について (平成 17 年 2 月 14 日付け厚生労働省発食安第 0214001 号)
- 35 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付け、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 36 ペノキススラムの食品健康影響に係る追加提出資料:ダウ・ケミカル日本株式会社、2006年、未公表
- 37 食品健康影響評価について (平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718007 号)
- 38 ペノキススラムの食品健康影響に係る追加提出資料:ダウ・ケミカル日本株式会社、2007年、未公表
- 39 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 19 年 12 月 28 日付け平成 19 年厚生労働省告示第 433 号)
- 40 農薬抄録 ペノキススラム (除草剤) :ダウ・ケミカル日本株式会社、平成 22 年 8 月 2 日改訂、一部公表予定
- 41 ペノキススラム 海外作物残留試験成績 (ペカン、アーモンド、ぶどう)、未公表
- 42 食品健康影響評価について (平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 9 号)