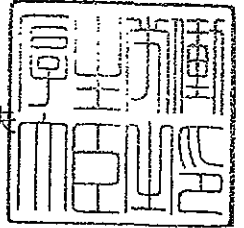


厚生労働省発食安第0628006号
平成19年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ペノキススラム

平成19年9月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年6月28日厚生労働省発食安第0628006号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくペノキススラムに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

ペノキススラム

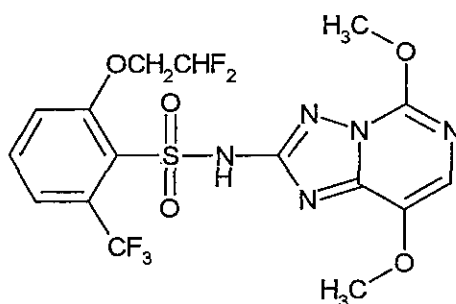
1. 品目名：ペノキススラム (Penoxsulam)

2. 用途：除草剤

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である。作用機構は分岐鎖アミノ酸（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を阻害することにより作用すると考えられている。

3. 化学名：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

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{16}H_{14}F_5N_5O_5S$
分子量 483.37
水溶解度 4.91 mg/L (19°C)
分配係数 $\log_{10}Pow = -0.354$ (19°C)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

3.6%フロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤の 使用回数	使用 方法	適用地帯	ペノキススラム を含む農薬の 総使用回数
				薬量	希釈水量				
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (東北) セリ (関東・東海・九州) ヒルムシロ (関東・東海・九州)	移植後 25～40 日 (イネ 6 葉期以降、 ノビエ 5 葉期まで) (但し収穫 30 日前まで) (移植前後の初期除 草剤との体系で使用)	壤土 ～埴土 (減水深 2cm/日以 下)	100mL /10a	100L /10a	2 回以内	落水 散布	全域 (北海道 を除く)の 普通期及 び関東、東 山、東海、 九州の早 期栽培地 帯)	2 回以内

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

ペノキススラム

②分析法の概要

試料に蒸留水を加えて膨潤させた後、アセトニトリルで振とう抽出し、固相抽出カラム (C18) で精製した後、多孔性ケイソウ土カラムで分配する。その後固相抽出カラム (SCX、SAX 及びシリカ) で精製した後、高速液体クロマトグラフィー (UV) で定量する。

定量下限 0.01～0.05ppm。

(2) 作物残留試験結果

水稻

水稻 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、0.35% 粒剤を 1 回散布 (1kg/10a) 及び 37.5g/L フロアブルの 1000 倍希釈液を計 2 回散布 (100L/10a) したところ、散布後 36～48 日の最大残留量^(注)は <0.01、<0.01 ppm のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、0.35%粒剤を1回散布（1kg/10a）及び37.5g/Lフロアブルの1000倍希釈液を計2回散布（100L/10a）したところ、散布後36～48日の最大残留量は<0.05、<0.05 ppmのとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

これらの試験結果の概要については、別紙1-1を参照、海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1-2を参照。

注）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の既定に基づき、平成17年2月14日付け厚生労働省発食安第0214001号及び同法第24条第2項の規定に基づき、平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718007号により食品安全委員会あて意見を求めたペノキススラムに係る食品健康影響評価（案）について、以下のとおり評価されている。

(1) 無毒性量：5.0 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット
(投与方法) 混餌投与
(試験の種類) 慢性神経毒性
(期間) 1年間

(2) 無毒性量：5.1 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット
(投与方法) 混餌投与
(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合
(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において米に基準が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ペノキスラム本体

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価（案）においては、暴露評価対象物質としてペノキスラムを設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品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ペノキスラム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(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.3
幼小児 (1~6歳)	0.6
妊婦	0.3
高齢者 (65歳以上)	0.3

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ペノキスラム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	0.35%粒剤 +37.5g/L7077 [®] <small>ℓ</small>	1kg/10a 散布 +1000倍散布 100L/10a	1+2回	42, 47日	圃場A:<0.01 (1+2回、42日) (#)
					36, 48日	圃場B:<0.01 (1+2回、36日) (#)
水稻 (稲わら)	2	0.35%粒剤 +37.5g/L7077 [®] <small>ℓ</small>	1kg/10a 散布 +1000倍散布 100L/10a	1+2回	42, 47日	圃場A:<0.05 (1+2回、42日) (#)
					36, 48日	圃場B:<0.05 (1+2回、36日) (#)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書(案)「ペノキスラム」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

ペノキスラム海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
水稻 (籼米)	16	フロアブル (240g/L)	99~104g/ha 散布	1回	58日	圃場A:<0.002(1回、58日) (#)
					60日	圃場B:<0.002(1回、60日) (#)
					47日	圃場C:<0.002(1回、47日) (#)
					58日	圃場D:<0.002(1回、58日) (#)
					73日	圃場E:<0.002(1回、73日) (#)
					64日	圃場F:<0.002(1回、64日) (#)
					69日	圃場G:0.012(1回、69日) (#)
					57日	圃場H:0.013(1回、57日) (#)
					60日	圃場I:<0.002(1回、60日) (#)
					59日	圃場J:<0.002(1回、59日) (#)
					82日	圃場K:<0.002(1回、97日) (#)
					66日	圃場L:<0.002(1回、66日) (#)
					62日	圃場M:<0.002(1回、62日) (#)
					58日	圃場N:<0.002(1回、58日) (#)
57日	圃場O:<0.002(1回、57日) (#)					
61日	圃場P:<0.002(1回、61日) (#)					
水稻 (秈米)	16	フロアブル (240g/L)	99~104g/ha 散布	1回	58日	圃場A:0.070(1回、58日) (#)
					60日	圃場B:0.001(1回、60日) (#)
					47日	圃場C:0.092(1回、47日) (#)
					58日	圃場D:0.016(1回、58日) (#)
					73日	圃場E:0.003(1回、73日) (#)
					64日	圃場F:0.002(1回、64日) (#)
					69日	圃場G:0.463(1回、69日) (#)
					57日	圃場H:0.195(1回、57日) (#)
					60日	圃場I:0.004(1回、60日) (#)
					59日	圃場J:0.021(1回、59日) (#)
					82日	圃場K:0.037(1回、97日) (#)
					66日	圃場L:0.082(1回、66日) (#)
					62日	圃場M:0.001(1回、62日) (#)
					58日	圃場N:0.003(1回、58日) (#)
57日	圃場O:0.042(1回、57日) (#)					
61日	圃場P:0.007(1回、61日) (#)					
水稻 (籼米)	16	0.11wt%粒剤	101~104g/ha 散布	1回	85日	圃場A:<0.002(1回、85日) (#)
					85日	圃場B:<0.002(1回、85日) (#)
					75日	圃場C:<0.002(1回、75日) (#)
					86日	圃場D:<0.002(1回、86日) (#)
					83日	圃場E:<0.002(1回、83日) (#)
					64日	圃場F:<0.002(1回、64日) (#)
					92日	圃場G:0.002(1回、92日) (#)
					86日	圃場H:<0.002(1回、86日) (#)
					80日	圃場I:<0.002(1回、80日) (#)
					78日	圃場J:<0.002(1回、78日) (#)
					101日	圃場K:<0.002(1回、101日) (#)
					90日	圃場L:<0.002(1回、90日) (#)
					84日	圃場M:<0.002(1回、84日) (#)
					70日	圃場N:<0.002(1回、70日) (#)
65日	圃場O:<0.002(1回、65日) (#)					
81日	圃場P:<0.002(1回、81日) (#)					

農作物	試験圃 場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
水稻 (稲わら)	16	0.11wt%粒剤	101~104g/ha 散布	1回	85日	圃場A:0.001(1回、85日) (#)
					85日	圃場B:<0.002(1回、85日) (#)
					75日	圃場C:<0.002(1回、75日) (#)
					86日	圃場D:<0.002(1回、86日) (#)
					83日	圃場E:0.001(1回、83日) (#)
					64日	圃場F:0.001(1回、64日) (#)
					92日	圃場G:0.003(1回、92日) (#)
					86日	圃場H:0.003(1回、86日) (#)
					80日	圃場I:<0.002(1回、80日) (#)
					78日	圃場J:<0.002(1回、78日) (#)
					101日	圃場K:0.001(1回、101日) (#)
					90日	圃場L:0.001(1回、90日) (#)
					84日	圃場M:<0.002(1回、84日) (#)
					70日	圃場N:0.004(1回、70日) (#)
					65日	圃場O:0.001(1回、65日) (#)
81日	圃場P:<0.002(1回、81日) (#)					

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

農薬名 ペノキススラム

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
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう)	0.05	0.02	申		0.02; アメリカ	<0.01(#), <0.01(#)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

ペノキスラム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
計		9.3	4.9	7.0	9.4
ADI比 (%)		0.3	0.6	0.3	0.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成17年	2月 3日	農薬登録申請（水稻に係る新規登録申請）
平成17年	2月14日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年	2月17日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年	4月27日	第29回食品安全委員会農薬専門調査会
平成17年	11月29日	残留基準値の告示
平成18年	7月18日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年	7月19日	第2回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成18年	7月20日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	4月11日	第10回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成19年	5月18日	第18回農薬専門調査会調査会
平成19年	6月 7日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年	6月17日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年	7月18日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成19年	8月 9日	食品安全委員会（報告）
平成19年	8月 9日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斎藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室助教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	社団法人農林水産先端技術産業振興センター調査広報部 調査役
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

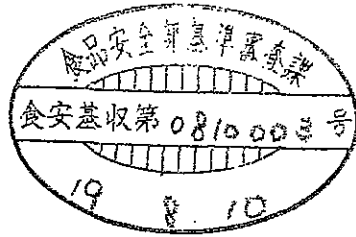
答申 (案)

ペノキススラム

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.05

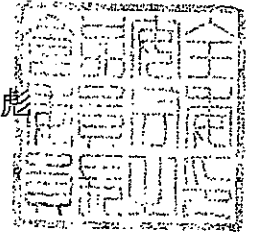


府食第 770 号
平成 19 年 8 月 9 日



厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 2 月 14 日付け厚生労働省発食安第 0214001 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718007 号をもって貴省から当委員会に対して求められたペノキスラムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ペノキスラムの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ペノキススラム

2007年8月

食品安全委員会

目次

・目次	- 1 -
・審議の経緯	- 3 -
・食品安全委員会委員名簿	- 3 -
・食品安全委員会農薬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 -
11. 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 -
12. 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 -
13. 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）
- 2007年 6月 7日 より 7月 6日 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より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 9日 食品安全委員会第 202 回会合（報告）

<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>

(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)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	* : 2007年4月11日から
小林裕子	西川秋佳**	** : 2007年4月25日から
三枝順三	布柴達男	*** : 2007年6月30日まで
		**** : 2007年7月1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-*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) 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)、土壤中運命、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-*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

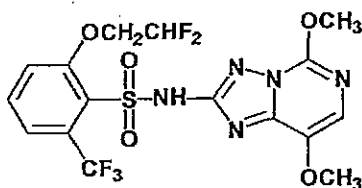
4. 分子式

C₁₆H₁₄F₅N₅O₅S

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			
	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- ^{14}C -ペノキススラムを低用量(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- ^{14}C -ペノキス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- ^{14}C -ペノキススラムを低用量(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+籾殻）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. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

TP-¹⁴C-ペノキスラム及び Bz-¹⁴C-ペノキスラムを 6 種類の土壌 [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 (日本土壌) 又は湖水 (日本土壌以外) を加えたものに乾土あたり 0.16 mg/kg (日本土壌)、0.40 mg/kg (日本土壌以外) となるように添加し、20℃ (欧州土壌) 及び 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。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壌条件における半減期は 11~34 日であった。(参照 4)

(2) 好氣的土壌中運命試験

TP-¹⁴C-ペノキスラム及び Bz-¹⁴C-ペノキスラムを 5 種類の土壌 [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℃の暗条件下で 120 日間 (日本土壌) 及び 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壌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

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) 土壌吸脱着試験

18 種類の国内外の土壌 [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壌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)	
					ペノキスラム	
					最高値	平均値
水稲 (玄米) 2003年	2	35 ^G 37.5 ^{BC} ×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 ^{BC} ×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 10.4 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

	<ul style="list-style-type: none"> ・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"> ・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 カ月間発がん性試験（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 カ月間発がん性試験が実施された。

表 20 マウス 18 カ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 カ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	・肝ペリオーシス	
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)

12. 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 (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 1000 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、1000 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 1000 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 1000 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>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	0.1~5000 μ g/7 [°] レト (-S9)	陰性
			3.33~5000 μ g/7 [°] レト (+S9)	
	染色体異常試験 (参照 30)	SD ラットリンパ細胞	33.3~1500 μ g/mL (-S9)	陰性
333~1500 μ 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	46.9~1500 μ 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、1000、2000 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