

府 食 第 19 号
令和 7 年 1 月 22 日

内閣総理大臣
石破 茂 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 5 年 10 月 25 日付け 5 消安第 4297 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたペントキサゾン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

ペントキサゾンの許容一日摂取量を 0.23 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別 添

農薬評価書

ペントキサゾン (第2版)

令和7年（2025年）1月

食品安全委員会

目 次

| | 頁 |
|-------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 4 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 4 |
| ○ 食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿..... | 5 |
| ○ 要 約..... | 7 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 8 |
| 1. 用途..... | 8 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 8 |
| 3. 化学名..... | 8 |
| 4. 分子式..... | 8 |
| 5. 分子量..... | 8 |
| 6. 構造式..... | 8 |
| 7. 物理的・化学的性状..... | 9 |
| 8. 開発の経緯..... | 9 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 10 |
| 1. 土壌中動態試験..... | 10 |
| (1) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中動態試験..... | 10 |
| (2) 土壌吸着試験..... | 10 |
| 2. 水中動態試験..... | 10 |
| (1) 加水分解試験..... | 10 |
| (2) 水中光分解試験..... | 11 |
| 3. 土壌残留試験..... | 11 |
| 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験..... | 12 |
| (1) 植物代謝試験..... | 12 |
| (2) 作物残留試験..... | 13 |
| (3) 家畜代謝試験..... | 14 |
| (4) 魚介類における最大推定残留値..... | 19 |
| 5. 動物体内動態試験..... | 19 |
| (1) ラット..... | 19 |
| 6. 急性毒性試験等..... | 26 |
| (1) 急性毒性試験（経口投与）..... | 26 |
| 7. 亜急性毒性試験..... | 26 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）..... | 26 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）..... | 27 |

| | |
|--|----|
| (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 28 |
| 8. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 29 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 29 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 29 |
| (3) 18か月間発がん性試験(マウス) | 31 |
| 9. 生殖発生毒性試験 | 31 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 31 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 32 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 32 |
| 10. 遺伝毒性試験 | 33 |
| 11. 経皮投与、吸入ばく露等試験 | 34 |
| (1) 急性毒性試験(経皮投与及び吸入ばく露、原体) | 34 |
| (2) 皮膚感作性試験 | 35 |
| 12. その他の試験 | 35 |
| (1) ラット膀胱粘膜上皮に及ぼす影響 | 35 |
| (2) 公表文献における研究結果 | 37 |
| III. 安全性に係る試験の概要(代謝物) | 39 |
| 1. 急性毒性試験(経口投与)(代謝物Ⅲ及びⅥ) | 39 |
| 2. 遺伝毒性試験(代謝物Ⅲ、Ⅵ、Ⅷ及びⅩ) | 39 |
| 3. その他の試験 | 41 |
| (1) ラット膀胱における細胞増殖能及び細胞傷害性確認試験(代謝物Ⅷ及びⅩ) | |
| | 41 |
| IV. 食品健康影響評価 | 42 |
| ・別紙1: 代謝物/分解物略称 | 46 |
| ・別紙2: 検査値等略称 | 48 |
| ・別紙3: 作物残留試験成績 | 49 |
| ・参照 | 50 |

<審議の経緯>

－第1版関係－

| | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 1997年 | 12月 | 22日 | 初回農薬登録 |
| 2006年 | 5月 | 8日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ひえ） |
| 2006年 | 5月 | 23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0523002号）、関係書類の接受（参照1～45） |
| 2006年 | 5月 | 25日 | 第144回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2006年 | 10月 | 16日 | 第5回農薬専門調査会総合評価第二部会 |
| 2008年 | 1月 | 31日 | 追加資料受理（参照46～52） |
| 2008年 | 2月 | 15日 | 第19回農薬専門調査会総合評価第二部会 |
| 2009年 | 3月 | 2日 | 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類） |
| 2009年 | 3月 | 10日 | 追加資料受理（参照53～56） |
| 2009年 | 6月 | 10日 | 第24回農薬専門調査会確認評価第一部会 |
| 2009年 | 8月 | 21日 | 第54回農薬専門調査会幹事会 |
| 2009年 | 9月 | 3日 | 第300回食品安全委員会（報告） |
| 2009年 | 9月 | 3日 | から10月2日まで 国民からの意見・情報の募集 |
| 2009年 | 10月 | 20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 |
| 2009年 | 10月 | 22日 | 第306回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照57） |
| 2010年 | 11月 | 9日 | 残留農薬基準告示（参照58） |

－第2版関係－

| | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2020年 | 4月 | 1日 | 再評価農薬に係る農林水産省告示（参照59） |
| 2023年 | 10月 | 25日 | 農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（5消安第4297号）、関係書類の接受（参照60～71等） |
| 2023年 | 10月 | 31日 | 第918回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2024年 | 5月 | 22日 | 追加資料受理（参照72） |
| 2024年 | 5月 | 27日 | 第33回農薬第四専門調査会 |
| 2024年 | 7月 | 31日 | 追加資料受理（参照73） |
| 2024年 | 9月 | 6日 | 第36回農薬第四専門調査会 |
| 2024年 | 10月 | 22日 | 第958回食品安全委員会（報告） |
| 2024年 | 10月 | 23日 | から11月21日まで 国民からの意見・情報の募集 |
| 2025年 | 1月 | 14日 | 農薬第四専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2025年 | 1月 | 21日 | 第969回食品安全委員会（報告） （1月22日付け内閣総理大臣及び農林水産大臣へ通知） |

<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) | 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

| (2011年1月6日まで) | (2024年6月30日まで) |
|---------------|-------------------|
| 小泉直子 (委員長) | 山本茂貴 (委員長) |
| 見上 彪 (委員長代理*) | 浅野 哲 (委員長代理 第一順位) |
| 長尾 拓 | 川西 徹 (委員長代理 第二順位) |
| 野村一正 | 脇 昌子 (委員長代理 第三順位) |
| 畑江敬子 | 香西みどり |
| 廣瀬雅雄 | 松永和紀 |
| 村田容常 | 吉田 充 |

* : 2009年7月9日から

(2024年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)

浅野 哲 (委員長代理 第一順位)

祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)

頭金正博 (委員長代理 第三順位)

小島登貴子

杉山久仁子

松永和紀

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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
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
臼井健二
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3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
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
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
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
* : 2009年1月19日まで
** : 2009年4月10日から
*** : 2009年4月28日から

<食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿>

(2024年3月31日まで)

小野 敦 (座長)
佐藤 洋 (座長代理)
石井雄二
太田敏博

楠原洋之
小林健一*
杉原数美
永田 清

中山真義
納屋聖人
藤井咲子
安井 学

* : 2023年9月30日まで

(2024年4月1日から)

佐藤 洋 (座長)
石井雄二 (座長代理)
楠原洋之
駒田致和

高木篤也
永田 清
藤井咲子
藤島沙織

本多一郎
安井 学

<第33回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

小野 敦 (岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授)
小林健一 (独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所有害性試験研究領域試験グループ統括研究員)
杉原数美 (広島国際大学薬学部客員教授)
中山真義 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究推進部研究推進室主任研究員)

<第36回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

小野 敦 (岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授)
小林健一 (独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所有害性試験研究領域試験グループ統括研究員)
杉原数美 (広島国際大学薬学部客員教授)
中山真義 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究推進部研究推進室主任研究員)

要 約

オキサゾリジン環を基本骨格とする除草剤である「ペントキサゾン」(CAS No. 110956-75-7) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、家畜代謝試験(ヤギ及びニワトリ)及び遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(水稻)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(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)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ペントキサゾン投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)及び膀胱(粘膜上皮過形成等の増殖性病変)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄でび慢性的膀胱粘膜上皮過形成の増加が、雌では更に膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をペントキサゾン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 23.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.23 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ペントキサゾンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

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：ペントキサゾン

英名：pentoxazone (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-[4-クロロ-5-(シクロペンチルオキシ)-2-フルオロフェニル]-5-(プロパン-2-イリデン)-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン

英名：3-[4-chloro-5-(cyclopentyloxy)-2-fluorophenyl]-5-(propan-2-ylidene)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

CAS(No. 110956-75-7)

和名：3-[4-クロロ-5-(シクロペンチルオキシ)-2-フルオロフェニル]-5-(1-メチルエチリデン)-2,4-オキサゾリジンジオン

英名：3-[4-chloro-5-(cyclopentyloxy)-2-fluorophenyl]-5-(1-methylethylidene)-2,4-oxazolidinedione

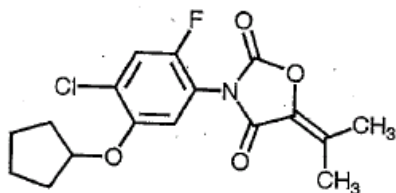
4. 分子式

$C_{17}H_{17}ClFNO_4$

5. 分子量

353.78

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

| | |
|---------------|---|
| 融点 | : 104~105°C |
| 沸点 | : 300°Cまで沸点は観測されず。(230°C付近から色調が変化) |
| 密度 | : 1.42 g/cm ³ (25±1°C) |
| 蒸気圧 | : 1.11×10 ⁻⁵ Pa 以下 (25°C) |
| 外観(色調及び形状)、臭気 | : 白色粉末、無臭 |
| 水溶解度 | : 0.216±0.00462 mg/L (25°C) |
| オクタノール/水分配係数 | : logP _{ow} = 4.66±0.06 (25°C) |
| 解離定数 | : 測定不能(中性~酸性領域で解離せず、アルカリ性領域で不可逆性変化) |

8. 開発の経緯

ペントキサゾンとは、財団法人相模中央化学研究所、チッソ株式会社及び科研製薬株式会社の三者により実施された共同研究の成果として1986年に見いだされた新規オキサゾリジン環を基本骨格とする水田用除草剤で、非ホルモン接触型・光要求性である。クロロフィル・ヘム生合成系のプロトポルフィリノーゲンIXオキシダーゼ(Protox)阻害剤であり、活性酸素(一重項酸素)の発生により脂質過酸化、細胞膜破壊が生じ、萎れ、白化、枯死に至る。水田一年生雑草全般及びマツバイに有効である。

我が国では1997年12月に水稻を対象として初めて登録されており、海外では韓国等で登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験[II. 1、2、4及び5]は、ペントキサゾンのベンゼン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[ben-¹⁴C]ペントキサゾン」という。）及びオキサゾリジン環5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[oxa-¹⁴C]ペントキサゾン」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比放射能（質量放射能）からペントキサゾンの濃度（mg/kg 又は µg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物の略称及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

1. 土壌中動態試験

(1) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中動態試験

[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用いて、好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表1に示されている。（参照5、61）

表1 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

| 試験条件 | 土壌 | | 認められた分解物 | 推定半減期 |
|---|---------|-----|---|--------|
| 水深1 cm、0.45 mg/kg 乾土、25±1℃、暗所、好氣的湛水条件下で最長45週間インキュベート | 埴壤土(山形) | 非滅菌 | Ⅲ、Ⅴ、ⅩⅡ、ⅩⅣ、ⅩⅤ、 ¹⁴ CO ₂ | 10.3 週 |
| | 軽埴土(茨城) | | | 40.4 週 |
| | 埴壤土(山形) | 滅菌 | Ⅲ | 122 週 |
| | 軽埴土(茨城) | | | 141 週 |
| 0.45 mg/kg 乾土、最大容水量の45%~50%、25±1℃、暗所、好氣的条件下で最長24週間インキュベート | 埴壤土(山形) | 非滅菌 | Ⅴ、ⅩⅣ、 ¹⁴ CO ₂ | 6.9 週 |
| | 軽埴土(茨城) | | | 6.8 週 |

(2) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌[軽埴土(北海道、茨城及び高知)、砂壤土(鹿児島)]を用いて、ペントキサゾンの土壌吸着試験が実施された。吸着平衡試験の結果、ペントキサゾンは土壌吸着性が強く、通常の試験条件下では高次試験の実施ができなかった。（参照7、61）

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表2に示されている。（参照8、61）

表 2 加水分解試験の概要及び結果

| 試験条件 | 緩衝液 | 認められた分解物 | 推定半減期 |
|--|---------------|----------|---------|
| 0.05 mg/L、25±0.2℃、 暗所、最長 30 日間イン キュベート | pH 4 (酢酸緩衝液) | Ⅲ | 35.5 日 |
| | pH 5 (酢酸緩衝液) | Ⅲ | 22.3 日 |
| | pH 7 (リン酸緩衝液) | Ⅰ、Ⅲ | 4.75 日 |
| | pH 9 (ホウ酸緩衝液) | Ⅰ、Ⅲ | 1.91 時間 |

(2) 水中光分解試験

[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 9、61)

表 3 水中光分解試験の概要及び結果

| 試験条件 | | 供試水 | 認められた分解物 | 推定半減期 ^a |
|---------------------|---|--------------------------|------------------------------------|--------------------|
| 0.05 mg/L、 25±1℃ | キセノン光 (光強度：142 W/m ²)、最長 30 日間連続照射 | 滅菌酢酸緩衝液 (pH 5.0) | Ⅲ、 ¹⁴ CO ₂ | 16.2 日 (79.6 日) |
| | | 滅菌自然水(田面 水、山形、pH 7.3) | Ⅰ、Ⅲ、 ¹⁴ CO ₂ | 4.5 日 (20.0 日) |
| | 太陽光 (東京、光強度： 381 W/m ²)、最長 30 日間連続照射 | 滅菌酢酸緩衝液 (pH 5.0) | Ⅲ、 ¹⁴ CO ₂ | 24.0 日 |
| | | 滅菌自然水(田面 水、山形、pH 7.3) | Ⅰ、Ⅲ、 ¹⁴ CO ₂ | 3.6 日 |

^a：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

ペントキサゾン並びに分解物 X II 及び X V を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 4 に示されている。(参照 10、61)

表 4 土壌残留試験の概要及び結果

| 試験 | 濃度 ^a | 土壌 | 推定半減期 | |
|-------|-----------------|----------------|---------|-----------------------------------|
| | | | ペントキサゾン | ペントキサゾン +分解物 X II + 分解物 X V |
| 容器内試験 | 0.5 mg/kg | 洪積火山灰土・軽埴土(茨城) | 28.3 日 | 30.1 日 |
| | | 洪積土・埴壤土(大阪) | 28.7 日 | 33.0 日 |
| ほ場試験 | 450 g ai/ha | 洪積火山灰土・軽埴土(茨城) | 23.3 日 | 27.7 日 |
| | | 洪積土・埴壤土(大阪) | 5 日 | 6.6 日 |
| | 450 g ai/ha×2 | 洪積火山灰土・軽埴土(茨城) | 40.2 日 | 46.2 日 |
| | | 洪積土・埴壤土(大阪) | 10 日 | 13.6 日 |

^a：容器内試験で純品、ほ場試験で粒剤を使用

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① 水稻

[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用いて、水稻（品種：Mars ジャポニカ種）における植物代謝試験が実施された。

水耕試験：水耕栽培された3葉期の幼苗の水耕液中に、[ben-¹⁴C]ペントキサゾンが0.1 mg/Lの濃度で処理された。試料として、処理直後並びに処理1、3、7及び14日後に水耕液及び植物体が採取された。植物体は茎葉部と根部に分けられた。

土耕試験：湛水深3 cmの土壌ポットに移植された幼苗（3葉期）の移植1週間後に、[ben-¹⁴C]ペントキサゾン（乳剤に調製）が450 g ai/haの用量で田面水に処理された。処理後には2～5 cmの湛水深が維持され、収穫の2週間前に落水された。試料として、処理直後並びに処理14、27、59及び137日後（収穫期）に根部及び茎葉部が採取され、収穫期には玄米及びもみ殻も採取された。

水耕試験における放射能と代謝物の分布は表5に示されている。

表5 水耕試験における放射能と代謝物の分布 (mg/kg)

| | 茎葉部 | 根部 | 水耕液 |
|---------------------|---|--|---|
| 処理1日後* | 0.156(0.75) | 6.50(19.7) | 0.068(74.8) |
| 処理14日後* | 0.670(4.9) | 7.83(46.7) | 0.069(47.5) |
| 処理14日後の試料中に同定された代謝物 | ペントキサゾン：0.226 代謝物XⅢ：0.040 代謝物XⅡ：0.025 代謝物Ⅲ：0.006 | ペントキサゾン：5.34 代謝物XⅢ：0.209 代謝物XⅡ：0.185 代謝物Ⅲ：0.156 | ペントキサゾン：0.021 代謝物Ⅲ：0.007 代謝物XⅢ：0.006 代謝物XⅡ：0.005 |

*：括弧内は%TRR

水耕液中の放射能は、1日後で20%TRRが、14日後までに52%TRRが植物体に吸収された。吸収された放射能はその大半（処理14日後で47%TRR）が根部に、一部（処理14日後で5%TRR）が茎葉部に分布した。

ペントキサゾンは根ではほとんど代謝されず、14日後に根部の68.2%TRR（5.34 mg/kg）が未変化のペントキサゾンであった。代謝物はⅢ、XⅡ及びXⅢが2%TRR～3%TRR（0.156～0.209 mg/kg）検出された。葉ではペントキサゾンの代謝速度は根よりも速く、処理1日後に78.2%TRR（0.122 mg/kg）、14日後には33.7%TRR（0.226 mg/kg）に減少した。茎葉部から代謝物Ⅲ、XⅡ及びXⅢが検出されたが、10%TRR未満（0.006～0.040 mg/kg）であった。

土耕試験における放射能と代謝物の分布は表6に示されている。

表6 土耕試験における放射能と代謝物の分布 (mg/kg)

| | 茎葉部 | 根部 | 玄米 |
|--------------------------------------|--|---|---|
| 処理 14 日後 | 0.165 | 0.987 | |
| 処理 27 日後 | 0.352 | 1.143 | |
| 処理 137 日後 | 0.251(3.9)* | 0.229(2.9)* | 0.046(0.15)* |
| 処理 137 日後 の試料中に同 定された代謝 分解物 | ペントキサゾン : 0.0006 代謝物VI** : 0.036 代謝物XIII : 0.002 代謝物XII : 0.002 代謝物III : 0.0002 抽出残渣 : 0.107 | ペントキサゾン : 0.003 代謝物XII : 0.003 代謝物XIII : 0.002 代謝物III : 0.0004 抽出残渣 : 0.193 | ペントキサゾン : <0.0001 代謝物XII : <0.0001 代謝物XIII : <0.0001 代謝物III : <0.0001 抽出残渣 : 0.044 |

* : 括弧内は%TRR、** : 抱合体、/ : 試料なし

茎葉部及び根部中の放射能は処理 27 日後に最高濃度に達し、収穫時を除く全ての調査時期で、茎葉部の濃度は根部に比して顕著に低かった。

玄米中放射能の 95%TRR は抽出残渣中に存在し、その大部分は ¹⁴C-グルコースからなるデンプンとして同定された。茎葉部中の放射能の 43%TRR は抽出残渣中に存在し、その 35%が加水分解後のリグニン画分から回収されたほか、14%は ¹⁴C-グルコースからなるセルロースとして同定された。茎葉部では代謝物VIの抱合体が 10%TRR を超えて (0.036 mg/kg) 認められた。そのほか、いずれの試料においても代謝物III、XII 及び XIII が検出されたが、10%TRR 未満 (<0.0001 ~ 0.003 mg/kg) であった。

土耕栽培ではペントキサゾンの植物体への移行性は水耕栽培の場合より低く、地上部への移行性も低かった。

水稻における主要代謝経路は、加水分解と脱炭酸によって代謝物IIIが生成され、さらに代謝物XIIを経て代謝物XIII又は代謝物VIへ至るものと推定された。(参照 4、61)

(2) 作物残留試験

水稻及びひえを用いて、ペントキサゾン並びに代謝物VI、VI抱合体、XII 及び XIII 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 に示されている。

ペントキサゾンの最大残留値は、最終散布 91 日後に収穫された水稻 (稲わら) の 0.23 mg/kg、代謝物XIIの最大残留値は、最終散布 91 日後に収穫された水稻 (稲わら) の 0.03 mg/kg であったが、可食部においては全て定量限界未満であった。代謝物VI、VI抱合体及びXIIIはいずれの試料においても定量限界未満であった。(参照 11~14、61~63)

(3) 家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（系統不明、一群雌 1 頭）に、[ben-¹⁴C]ペントキサゾン を 0.28 mg/kg 体重/日（13.1 mg/kg 乾燥飼料相当）又は[oxa-¹⁴C]ペントキサゾン を 0.32 mg/kg 体重/日（14.4 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。血液は初回投与 24 時間後まで経時的に、乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 22 時間後（[ben-¹⁴C]ペントキサゾン投与群）又は 12 時間後（[oxa-¹⁴C]ペントキサゾン投与群）に採取された。

血中放射能濃度は表 7 に、各試料中の残留放射能濃度は表 8 に、代謝物は表 9 に示されている。

投与放射能は尿中に 30.4%TRR～34.1%TRR、糞中に 23.8%TRR～25.7%TRR 排泄され、乳汁中には 0.57%TRR～1.29%TRR 移行した。

血中放射能濃度は[ben-¹⁴C]ペントキサゾン投与群では投与 24 時間後に、[oxa-¹⁴C]ペントキサゾン投与群では投与 12 時間後に最大（0.0338～0.128 µg/g）となった。乳汁中の残留放射能濃度は、両標識体投与群とも投与 4 日に最大（0.0932～0.199 µg/g）となった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は血液、肝臓及び腎臓で高く認められた。

乳汁、臓器及び組織中において、未変化のペントキサゾンが 0.66%TRR～67.7%TRR 認められた。そのほか、代謝物 V 及び X が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 61、64）

表 7 血中放射能濃度 (µg/g)

| 初回投与後時間(hr) | [ben- ¹⁴ C]ペントキサゾン | [oxa- ¹⁴ C]ペントキサゾン |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 0.5 | 0.0518 | 0.0094 |
| 1 | 0.0453 | 0.0082 |
| 2 | 0.0492 | 0.0145 |
| 4 | 0.0490 | 0.0278 |
| 6 | 0.0368 | 0.0300 |
| 8 | 0.0506 | 0.0309 |
| 10 | 0.0842 | 0.0297 |
| 12 | 0.0998 | 0.0338 |
| 24 | 0.128 | 0.0316 |

表 8 各試料中の残留放射能濃度

| 試料 | 試料採取 時期 | [ben- ¹⁴ C]ペントキサゾン | | [oxa- ¹⁴ C]ペントキサゾン | | |
|------------------|--|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|-------|
| | | μg/g | %TAR | μg/g | %TAR | |
| 乳汁 | 1 日午後 | 0.0343 | / | 0.0344 | / | |
| | 2 日午前 | 0.0432 | / | 0.0707 | / | |
| | 2 日午後 | 0.0745 | / | 0.120 | / | |
| | 3 日午前 | 0.0547 | / | 0.122 | / | |
| | 3 日午後 | 0.0649 | / | 0.168 | / | |
| | 4 日午前 | 0.0613 | / | 0.140 | / | |
| | 4 日午後 | 0.0932 | / | 0.199 | / | |
| | 5 日午前 | 0.0613 | / | 0.167 | / | |
| | 5 日午後 ^a | 0.0846 | / | 0.149 | / | |
| | 6 日午前 ^b | 0.0599 | / | / | / | |
| | 合計 | / | 0.57 | / | 1.29 | |
| 肝臓 | 最終投与 22 時間後 ([ben- ¹⁴ C]ペン トキサゾン) 又は 12 時間後 ([oxa- ¹⁴ C]ペン トキサゾン) | 1.10 | 1.00 | 1.07 | 0.80 | |
| 腎臓 | | 0.730 | 0.10 | 0.712 | 0.11 | |
| 筋肉 | | 腰部 | 0.0576 | 0.030 | 0.0255 | 0.016 |
| | | 脇腹 | 0.0463 | 0.010 | 0.0240 | 0.003 |
| 脂肪 | | 大網膜 | 0.0803 | 0.049 | 0.0865 | 0.044 |
| | | 腎周囲 | 0.0751 | 0.049 | 0.0971 | 0.033 |
| | | 皮下 | 0.0754 | 0.042 | 0.0483 | 0.015 |
| 血液 ^c | | / | 1.65 | / | 0.32 | |
| 消化管 ^d | | / | 12.6 | / | 11.9 | |
| 胆汁 | | / | 0.07 | / | 0.33 | |
| 尿 | | 投与 1~5 日 | / | 34.1 | / | 30.4 |
| 糞 | / | | 25.7 | / | 23.8 | |
| ケージ洗浄液 | / | | 0.61 | / | 0.19 | |

/ : 該当なし

a : [oxa-¹⁴C] ペントキサゾン投与群と殺時点

b : [ben-¹⁴C] ペントキサゾン投与群と殺時点

c : 体内血液量を動物体重の 7.02%として%TAR を推定

d : 内容物を含む

表9 各試料中の代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 試料 | 総残留放射能 (μg/g) | ペントキサゾン | 代謝物 | 抽出残渣 |
|-------------------------------|-----------------|---------------|--------------|---|--------------|
| [ben- ¹⁴ C]ペントキサゾン | 乳汁 | 0.0932 | 49.1(0.0458) | 未同定[8.58(0.0080)] | 7.52(0.0070) |
| | 脱脂乳 | 0.0740 | 41.5(0.0307) | 未同定[16.5(0.0122)] | 9.56(0.0071) |
| | 乳脂肪 | 0.303 | 67.7(0.205) | 未同定[9.98(0.0302)] | 4.86(0.0147) |
| | 肝臓 | 1.10 | 1.01(0.0111) | X [0.20(0.0022)]、 V [0.60(0.0066)]、 未同定[6.72(0.0738)] | 0.82(0.0090) |
| | 腎臓 | 0.730 | 0.66(0.0048) | V [0.84(0.0062)]、 未同定[6.18(0.0451)] | 0.17(0.0012) |
| | 筋肉 ^a | 0.0323 | 46.1(0.0149) | 未同定[16.6(0.0053)] | 20.4(0.0066) |
| | 脂肪 ^b | 0.0713 | 48.7(0.0347) | 未同定[8.37(0.0060)] | 24.5(0.0175) |
| [oxa- ¹⁴ C]ペントキサゾン | 乳汁 | 0.199 | 26.2(0.0522) | 未同定[13.5(0.0270)] | 11.6(0.0231) |
| | 脱脂乳 | 0.135 | 7.72(0.0104) | 未同定[26.7(0.0359)] | 4.87(0.0066) |
| | 乳脂肪 | 0.601 | 39.9(0.240) | 未同定[13.7(0.0822)] ^c | |
| | 肝臓 | 1.07 | 1.87(0.0199) | V [0.72(0.0076)]、 未同定[7.47(0.0798)] | 0.44(0.0047) |
| | 腎臓 | 0.712 | 0.86(0.0061) | 未同定[9.63(0.0685)] | 0.16(0.0011) |
| | 筋肉 ^a | 0.0458 | 32.8(0.0150) | 未同定[18.0(0.0082)] | 18.5(0.0085) |
| | 脂肪 ^b | 0.104 | 57.5(0.0598) | 未同定[17.2(0.0179)] | 10.8(0.0112) |

() : μg/g、 / : 該当なし

未同定 : 複数の未同定代謝物のうち最大成分あるいは最大画分

a : 腰部及び脇腹部の混成筋肉

b : 皮下、腎周囲及び大網膜の混成脂肪

c : 単離精製後、質量分析を用いた構造の特徴付けが試みられたが、有用なスペクトルが得られず、構造の推定に至らなかった。

② ニワトリ

産卵鶏 (Hyline Brown、血中動態調査群 : 一群 2 羽、代謝物調査群 : 一群 10 羽) に [ben-¹⁴C] ペントキサゾンを 0.92 mg/kg 体重/日 (17.7 mg/kg 乾燥飼料相当) 又は [oxa-¹⁴C] ペントキサゾンを 0.95 mg/kg 体重/日 (17.9 mg/kg 乾燥飼料相当) の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。血液は初回投与 24 時間後まで経時的に、卵及び排泄物は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 6 時間後に採取された。

血中放射能濃度は表 10 に、各試料中の残留放射能濃度は表 11 に、代謝物は表 12 に示されている。

投与放射能は、排泄物中に 76.4% TAR ~ 77.4% TAR が排泄された。

血中放射能濃度は [ben-¹⁴C] ペントキサゾン投与群では投与 4 時間後に、[oxa-

¹⁴C]ペントキサゾン投与群では投与 2 時間後に最大 (0.0555~0.129 µg/g) となった。卵中の残留放射能濃度は[ben-¹⁴C]ペントキサゾン投与群では投与 6 日に、[oxa-¹⁴C]ペントキサゾン投与群では投与 7 日に最大 (0.113~0.115 µg/g) となった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で高く認められた。

卵、臓器及び組織中において、未変化のペントキサゾンが 4.06%TRR~67.7%TRR 認められた。そのほか、代謝物IV及びVが認められたが、いずれも10%TRR 未満であった。(参照 61、65)

表 10 血中放射能濃度 (µg/g)

| 初回投与後時間(hr) | [ben- ¹⁴ C]ペントキサゾン | [oxa- ¹⁴ C]ペントキサゾン |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 0.5 | 0.0864 | 0.0121 |
| 1 | 0.0973 | 0.0473 |
| 2 | 0.125 | 0.0555 |
| 4 | 0.129 | 0.0425 |
| 6 | 0.113 | 0.0296 |
| 8 | 0.104 | 0.0314 |
| 10 | 0.0899 | 0.0432 |
| 12 | 0.0746 | 0.0394 |
| 24 | 0.0545 | 0.0396 |

表 11 各試料中の残留放射能濃度

| 試料 | 試料採取 時期 | [ben- ¹⁴ C]ペントキサゾン | | [oxa- ¹⁴ C]ペントキサゾン | |
|----------------------|------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | | μg/g | %TAR | μg/g | %TAR |
| 卵 | 1 日午後 | 0.0025 | 0.0004 | ND | ND |
| | 2 日午前 | 0.0039 | 0.0010 | 0.0035 | 0.0011 |
| | 2 日午後 | 0.0050 | 0.0008 | 0.0089 | 0.0003 |
| | 3 日午前 | 0.0102 | 0.0027 | 0.0144 | 0.0047 |
| | 3 日午後 | 0.0157 | 0.0024 | 0.0117 | 0.0005 |
| | 4 日午前 | 0.0306 | 0.0053 | 0.0249 | 0.0092 |
| | 4 日午後 | 0.0335 | 0.0043 | 0.0311 | 0.0012 |
| | 5 日午前 | 0.0437 | 0.0107 | 0.0395 | 0.0144 |
| | 5 日午後 | 0.0568 | 0.0094 | 0.0424 | 0.0016 |
| | 6 日午前 | 0.0597 | 0.0126 | 0.0560 | 0.0176 |
| | 6 日午後 | 0.113 | 0.0232 | 0.0490 | 0.0040 |
| | 7 日午前 | 0.0594 | 0.0124 | 0.0582 | 0.0158 |
| | 7 日午後 | 0.0635 | 0.0125 | 0.115 | 0.0145 |
| | | 合計 | / | 0.0976 | / |
| 肝臓 | | 0.708 | 0.233 | 0.409 | 0.134 |
| 筋肉 | 胸部 | 0.0142 | 0.006 | 0.0237 | 0.011 |
| | 脚部 | 0.0288 | 0.013 | 0.0389 | 0.017 |
| 脂肪 | 腹腔内 | 0.216 | 0.047 | 0.222 | 0.047 |
| | 皮下 | 0.168 | 0.018 | 0.192 | 0.019 |
| 排泄物 | | / | 76.4 | / | 77.4 |
| 消化管 ^a | | / | 2.27 | / | 3.58 |
| カーカス ^{1, b} | | / | 1.40 | / | 3.46 |
| ケージ洗浄液 | | / | 2.20 | / | 2.34 |

ND：検出されず、/：該当なし

^a：内容物を含む

^b：代表的な試料についてのみ

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 12 各試料中の代謝物 (%TRR)

| 標識体 | 試料 | 総残留放射能 (μg/g) | ペントキサゾン | 代謝物 | 抽出残渣 |
|--------------------------------|-----------------|---------------|--------------|--|--------------|
| [ben- ¹⁴ C] ペントキサゾン | 卵 | 0.113 | 30.6(0.0344) | 未同定[18.4(0.0207)] | 5.72(0.0065) |
| | 肝臓 | 0.708 | 4.06(0.0288) | IV[0.91(0.0065)]、未同定[2.60(0.0184)] | 6.62(0.0469) |
| | 筋肉 ^a | 0.0181 | 52.8(0.0096) | 未同定[3.72(0.0007)] | 43.5(0.0079) |
| | 脂肪 ^b | 0.194 | 67.7(0.131) | 未同定[7.71(0.0149)] | 8.28(0.0160) |
| [oxa- ¹⁴ C] ペントキサゾン | 卵 | 0.115 | 23.3(0.0268) | 未同定[15.7(0.0180)] | 15.4(0.0177) |
| | 肝臓 | 0.409 | 9.21(0.0377) | IV[3.98(0.0162)]、V[0.43(0.0018)]、未同定[10.9(0.0444)] | 2.75(0.0113) |
| | 筋肉 ^a | 0.0438 | 59.3(0.0260) | 未同定[17.7(0.0077)] | 9.05(0.0040) |
| | 脂肪 ^b | 0.224 | 67.2(0.151) | 未同定[12.3(0.0277)] | 7.78(0.0175) |

(): μg/g、未同定：複数の未同定代謝物のうち最大成分あるいは最大画分

a : 胸部及び脚部の混成筋肉

b : 皮下及び腹腔内の混成脂肪

ペントキサゾンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主要代謝経路は、脱シクロペンチル化（代謝物V）及びアニリドの加水分解（代謝物X）であり、ニワトリではシクロペンチル環の酸化（代謝物IV）も考えられた。

(4) 魚介類における最大推定残留値

ペントキサゾンの水域環境中予測濃度（水域 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ペントキサゾンの水域 PEC は 0.024 μg/L、BCF は 616（試験魚種：ニジマス）、魚介類における最大推定残留値は 0.074 mg/kg であった。（参照 54、61）

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に [ben-¹⁴C] ペントキサゾンを 2 mg/kg 体重（以下 [5. (1)] において「低用量」という。）又は 500 mg/kg 体重（以下 [5. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータは表 13 に示されている。

赤血球中放射能濃度は、約 98～208 時間の半減期で緩慢に減少した。体内分

布試験[5.(1)②]においても、他の組織に比べ赤血球への放射能の残留が高いことが示された。(参照2、61)

表 13 血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータ

| 投与量 | 2 mg/kg 体重 | | | | 500 mg/kg 体重 | | | |
|-------------------------|------------|------|------|------|--------------|-------|------|------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 性別 | 血漿 | 赤血球 | 血漿 | 赤血球 | 血漿 | 赤血球 | 血漿 | 赤血球 |
| T _{max} (hr) | 2 | 2 | 0.5 | 1 | 9 | 48 | 9 | 48 |
| C _{max} (µg/g) | 0.08 | 0.06 | 0.15 | 0.11 | 3.15 | 3.56 | 3.35 | 4.00 |
| T _{1/2} (hr) | 45.5 | 208 | 44.6 | 101 | 25.8 | 155 | 32.8 | 97.8 |
| AUC(hr・µg/g) | 2.41 | 16.8 | 3.74 | 12.7 | 136 | 1,020 | 169 | 686 |

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(1)④d.] で得られた胆汁、尿及びカーカス中の残留放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は少なくとも低用量投与群で 78.9%～80.6%、高用量投与群で 13.7%～15.1%と算出された。(参照 61、66)

② 分布

a. 単回経口投与-1

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [ben-¹⁴C] ペントキサゾン を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、表 14 に示されている。投与 72 時間後では、投与量の大部分が排泄されたが、肝臓、腎臓及び赤血球に残留が認められた。(参照 2、61)

表 14 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与条件 | | T _{max} 付近* | 72 時間後 |
|-----------------|---|---|---|
| 2 mg/kg 体重 | 雄 | 肝臓 (1.12)、腎臓 (0.34)、脾臓 (0.21)、リンパ節 (0.15)、膀胱 (0.08)、骨髄 (0.07)、白脂肪 (0.07)、血漿 (0.07)、肺 (0.06)、赤血球 (0.06)、全血 (0.06) | 肝臓 (0.14)、赤血球 (0.04)、腎臓 (0.03)、全血 (0.02)、血漿 (0.01) |
| | 雌 | 肝臓 (1.88)、腎臓 (0.65)、脾臓 (0.40)、副腎 (0.14)、リンパ節 (0.11)、骨髄 (0.09)、血漿 (0.09)、肺 (0.08)、卵巣 (0.08)、ハーダー腺 (0.07)、全血 (0.07) | 肝臓 (0.10)、赤血球 (0.04)、腎臓 (0.03)、全血 (0.03)、白脂肪 (0.02)、血漿 (0.01) |
| 500 mg/kg 体重 | 雄 | 肝臓 (58.7)、腎臓 (23.2)、血漿 (6.47)、白脂肪 (6.31)、リンパ節 (6.09)、全血 (5.47) | 肝臓 (8.25)、赤血球 (3.19)、腎臓 (1.91)、全血 (1.91)、血漿 (0.82) |
| | 雌 | 肝臓 (53.9)、腎臓 (22.7)、リンパ節 (10.6)、骨髄 (6.53)、脾臓 (6.23)、白脂肪 (5.81)、膀胱 (5.37)、血漿 (4.16)、全血 (3.89) | 肝臓 (7.84)、赤血球 (4.74)、腎臓 (3.11)、全血 (2.94)、血漿 (1.54) |

* : 低用量群雄で投与 2 時間後、低用量群雌で投与後 0.5 時間後、高用量群雌雄で投与 9 時間後

b. 単回経口投与-2

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に [ben-¹⁴C] ペントキサゾン を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、表 15 に示されている。

最も高濃度に残留が認められたのは肝臓及び赤血球であった。雌では肝臓、赤血球のほかに腎臓で全血と同程度の残留が認められた。

そのほかの大部分の臓器及び組織では放射能はほとんど検出されなかった。(参照 3、61)

表 15 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与条件 | | 投与 168 時間後 |
|-----------------|---|--|
| 2 mg/kg 体重 | 雄 | 肝臓 (0.04)、赤血球 (0.02)、全血 (0.01) |
| | 雌 | 赤血球 (0.03)、肝臓 (0.03)、全血 (0.02)、腎臓 (0.02) |
| 500 mg/kg 体重 | 雄 | 肝臓 (2.43)、赤血球 (1.22)、全血 (0.77) |
| | 雌 | 肝臓 (2.29)、赤血球 (1.67)、全血 (0.74)、腎臓 (0.60) |

c. 反復経口投与

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に非標識 ペントキサゾン を低用量で 1 日 1

回 14 日間反復経口投与後に[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用いた体内分布試験が実施された。

標識体投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、表 16 に示されている。

単回投与と比較し、臓器及び組織中残留濃度との差は認められなかった。(参照 3、61)

表 16 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与条件 | | 投与 168 時間後 |
|-----------------|---|-----------------------------|
| 2 mg/kg 体重/日 | 雄 | 肝臓(0.03)、赤血球(0.02)、全血(0.01) |
| | 雌 | 赤血球(0.03)、肝臓(0.02)、全血(0.01) |

③ 代謝

[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用いた体内分布試験[5.(1)②]及び排泄試験[5.(1)④a. ~c.]における尿、糞、血漿、肝臓及び赤血球を試料として、ペントキサゾンの代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、血漿、肝臓及び赤血球における代謝物は表 17 に示されている。

糞中の主要な成分は、全ての試験群で未変化のペントキサゾンで、高用量投与群では 70%TRR 以上を占めた。単回投与試験-2 では主要な代謝物は IX であった。また、代謝物 I、II、IV、V 及び VIII も検出された。

尿中の主要代謝物は、全ての試験群で代謝物 X の抱合体であった。また、代謝物 V 及び X I とそれらの抱合体、代謝物 IV 等も検出された。

血漿中では、未同定代謝物が主成分で、未変化のペントキサゾンは 2%TRR 未満であった。肝臓中の主要成分は、代謝物 II、III、IV、V 及び VII 並びに 3 種類の未同定代謝物であった。

赤血球では、55.5%TRR~76.6%TRR が抽出残渣中に残存した。投与後 72 時間の赤血球における放射能分布が分析された結果、62.6%TRR~70.3%TRR がヘモグロビン画分に分布しており、タンパク質と結合性のある中間代謝分解物の生成が示唆された。

[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用いた胆汁中排泄試験[5.(1)④d.]で得られた胆汁について HPLC 分析が実施された結果、多数の代謝物ピークが検出され、未変化のペントキサゾンは認められなかった。

ペントキサゾンのラットにおける主要代謝経路は、イソプロピリデン二重結合への水の付加(代謝物 I)、イソプロピリデンの酸化(代謝物 II、IV 及び VII)、オキサゾリジン環の加水分解と脱炭酸(代謝物 III)、シクロペンチル環の酸化(代謝物 IV)、脱シクロペンチル化(代謝物 V 及び VII)及びアニリドの加水分解(代謝物 X)であり、さらにグルタチオン抱合、硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受け、多数の代謝産物を生じると考えられた。(参照 2、3、

61)

表 17-1 尿及び糞における代謝物(%TAR)

| 投与条件 | 試料 | 性別 | ペントキサゾン | 代謝物(脱抱合体も含む) |
|------------------------------|----------------|----|---------|---|
| 2 mg/kg 体重 単回経口投与- 1 | 尿 | 雄 | — | X(5.42) |
| | | 雌 | — | X(4.95) |
| | 糞 ^a | 雄 | 4.70 | — |
| | | 雌 | 2.40 | — |
| 500 mg/kg 体重 単回経口投与- 1 | 尿 | 雄 | — | X(1.30) |
| | | 雌 | — | X(1.47) |
| | 糞 ^a | 雄 | 79.7 | — |
| | | 雌 | 77.5 | — |
| 2 mg/kg 体重 単回経口投与- 2 | 尿 | 雄 | — | X (3.69)、X I (1.32)、IV (1.05)、V (0.57)、VIII (0.35)、II (0.20)、VI(0.14) |
| | | 雌 | — | X (3.13)、IV (2.01)、V (1.07)、X I (0.91)、VIII (0.65)、II (0.37)、VI(0.27) |
| | 糞 | 雄 | 34.1 | IX (19.4)、IV (4.09)、II (2.64)、VIII (2.47)、V (1.53)、I (1.23) |
| | | 雌 | 27.9 | IX (17.6)、IV (5.60)、II (3.63)、VIII (3.37)、V (2.09)、I (1.68) |
| 500 mg/kg 体重 単回経口投与- 2 | 尿 | 雄 | — | X (1.88)、X I (0.43)、IV (0.28)、V (0.15)、VIII (0.10)、II (0.05)、VI(0.04) |
| | | 雌 | — | X (1.03)、IV (0.47)、X I (0.27)、V (0.26)、VIII (0.16)、II (0.09)、VI(0.07) |
| | 糞 | 雄 | 73.7 | IX (4.35)、IV (1.07)、II (0.68)、VIII (0.64)、V (0.41)、I (0.31) |
| | | 雌 | 78.9 | IX (2.94)、IV (1.32)、II (0.85)、VIII (0.80)、V (0.48)、I (0.39) |
| 2 mg/kg 体重/日 反復経口投与 | 尿 | 雄 | — | X (2.15)、X I (1.23)、IV (1.03)、V (0.55)、VIII (0.34)、II (0.19)、VI(0.14) |
| | | 雌 | — | X (1.39)、IV (1.74)、X I (1.15)、V (0.93)、VIII (0.55)、II (0.32)、VI(0.23) |
| | 糞 | 雄 | 40.0 | IX (14.6)、IV (2.73)、II (1.76)、VIII (1.64)、V (1.02)、I (0.83) |
| | | 雌 | 52.3 | IX (7.34)、IV (1.36)、II (0.88)、VIII (0.82)、V (0.51)、I (0.41) |

— : 不検出

^a : 投与 0~72 時間の試料。このほかは、全て投与 0~48 時間の試料

表 17-2 血漿、肝臓及び赤血球における代謝物(%TRR)

| 投与条件 | 試料 ^a | 性別 | ペントキサゾン | 代謝物 |
|------------------------|-----------------|----|---------|--|
| 2 mg/kg 体重 単回経口投与 | 血漿 | 雄 | 0.4 | VII(5.5)、II(1.7)、抽出残渣(50.7) |
| | | 雌 | 1.2 | VII(7.5)、II(6.6)、抽出残渣(19.0) |
| | 肝臓 | 雄 | 4.6 | IV(11.7)、VII(8.5)、V(5.6)、II(2.0)、III(0.5)、抽出残渣(11.4) |
| | | 雌 | 6.2 | IV(10.5)、VII(8.6)、V(9.1)、II(5.6)、III(0.3)、抽出残渣(10.7) |
| | 赤血球 | 雄 | / | 抽出残渣(61.9) |
| | | 雌 | / | 抽出残渣(55.5) |
| 500 mg/kg 体重 単回経口投与 | 血漿 | 雄 | — | II(2.1)、VII(1.1)、抽出残渣(56.8) |
| | | 雌 | — | II(5.8)、抽出残渣(52.6) |
| | 肝臓 | 雄 | 3.7 | III(17.7)、VII(3.9)、II(5.7)、IV(5.5)、V(2.3)、抽出残渣(17.1) |
| | | 雌 | 4.4 | III(2.2)、VII(7.8)、II(6.6)、IV(4.3)、V(2.6)、抽出残渣(20.3) |
| | 赤血球 | 雄 | / | 抽出残渣(64.9) |
| | | 雌 | / | 抽出残渣(76.6) |

—：不検出、/：分析せず

a：低用量投与群雄で投与2時間後、低用量投与群雌で0.5時間後、高用量投与群雌雄で投与9時間後の試料

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄（単回経口投与-1）

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表18に示されている。

低用量投与群の雌で初期の排泄が雄に比べてやや遅かった。投与量にかかわらず主に糞中に排泄され、投与後72時間で90%TAR以上が排泄された。（参照2、61）

表 18 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 2 mg/kg 体重 | | | | 500 mg/kg 体重 | | | |
|-------|------------|------|-------|------|--------------|------|------|------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 24 時間 | 14.1 | 75.3 | 17.4 | 41.5 | 4.2 | 76.1 | 4.5 | 69.5 |
| 48 時間 | 15.3 | 89.5 | 19.1 | 85.4 | 5.0 | 90.4 | 5.5 | 90.3 |
| 72 時間 | 15.9* | 90.5 | 19.5* | 87.2 | 5.3* | 91.6 | 5.8* | 92.2 |

*：ケージ洗浄液を含む

b. 尿及び糞中排泄（単回経口投与-2）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表 19 に示されている。

排泄は速やかで、主に糞中に排泄された。高用量投与群では低用量投与群よりも尿中排泄が少なく、吸収率の低下が示唆された。（参照 3、61）

表 19 尿及び糞中排泄率（%TAR）

| 投与量 | 2 mg/kg 体重 | | | | 500 mg/kg 体重 | | | |
|--------|------------|------|-------|------|--------------|------|------|------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 24 時間 | 10.3 | 71.4 | 12.4 | 70.7 | 3.2 | 79.1 | 3.1 | 84.1 |
| 48 時間 | 11.4 | 86.0 | 13.4 | 81.6 | 3.9 | 92.3 | 3.6 | 95.1 |
| 168 時間 | 13.6* | 87.8 | 16.1* | 82.7 | 4.7* | 92.9 | 4.5* | 95.6 |

*：ケージ洗浄液を含む

c. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に非標識ペントキサゾンを用用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後に[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表 20 に示されている。

排泄は速やかで、主に糞中に排泄された。（参照 3、61）

表 20 尿及び糞中排泄率（反復経口投与、%TAR）

| 性別 | 雄 | | 雌 | |
|--------|-------|------|-------|------|
| | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 24 時間 | 8.1 | 86.2 | 9.8 | 77.0 |
| 168 時間 | 11.5* | 94.0 | 12.8* | 84.8 |

*：ケージ洗浄液を含む

d. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[ben-¹⁴C]ペントキサゾンを用用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。

投与放射能は、低用量投与群では胆汁中に 57.2%TAR～70.9%TAR が排泄され、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。高用量投与群での胆汁中排泄率は 11.9%TAR～12.0%TAR、糞中排泄率は 78.2%TAR～81.1%TAR であり、主に未吸収分が糞中へ排泄されると考えられた。（参照 61、66）

表 21 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 試料 | 2 mg/kg 体重 | | 500 mg/kg 体重 | |
|------------------|------------|------|--------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 | 70.9 | 57.2 | 11.9 | 12.0 |
| 尿 | 8.26 | 20.5 | 1.48 | 2.71 |
| 糞 | 14.9 | 15.5 | 81.1 | 78.2 |
| 消化管 ^a | 1.06 | 0.36 | 5.47 | 2.18 |
| カーカス | 1.48 | 1.17 | 0.32 | 0.35 |
| ケージ洗浄液 | 0.16 | 0.60 | 0.05 | 0.12 |

a : 内容物を含む

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験 (経口投与)

ペントキサゾン (原体) を用いた急性毒性試験 (経口投与) が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 16、17、61、67、68)

表 22 急性毒性試験結果概要 (経口投与、原体)

| 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|--|-----------------------------|--------|-----------|
| | 雄 | 雌 | |
| SD ラット ^a 雌雄各 6 匹 (参照 16) | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| SD ラット ^{a, c} 雌 3 匹 (参照 67) | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| SD ラット ^{b, c} 雌 3 匹 (参照 68) | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| ICR マウス ^a 雌雄各 6 匹 (参照 17) | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |

溶媒として、a : 0.5%メチルセルロース水溶液、b : 5%アラビアゴム水溶液が用いられた。

c : 毒性等級法による評価

7. 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 12 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 80 ppm | 400 ppm | 2,000 ppm | 10,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.65 | 23.6 | 117 | 606 |
| | 雌 | 5.24 | 26.1 | 129 | 664 |

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で胆管増生等が認められたことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm (117 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (26.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 23、61)

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|--|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 4 週以降) ・ Ht 及び MCV 減少 ・ 肝絶対及び比重量²増加 ・ 胆管増生 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 11 週) ・ 肝絶対重量増加 ・ 副腎比重量増加 ・ 膀胱粘膜上皮過形成 |
| 2,000 ppm 以上 | 2,000 ppm 以下 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 胆管増生 |
| 400 ppm 以下 | | 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 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 80 ppm | 400 ppm | 2,000 ppm | 10,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 9.79 | 48.0 | 251 | 1,240 |
| | 雌 | 10.9 | 54.3 | 271 | 1,430 |

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

10,000 ppm 投与群の雄において、肝臓の比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で膀胱粘膜上皮過形成等が、2,000 ppm 以上投与群の雌で膀胱粘膜上皮好酸性小体沈着が認められたことから、無毒

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

性量は雄で 2,000 ppm (251 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (54.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 24、61)

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--|---|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> 膀胱粘膜上皮好酸性小体沈着 膀胱粘膜上皮過形成 | <ul style="list-style-type: none"> RBC 減少 AST 及び CPK 増加 尿比重減少 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 膀胱粘膜上皮過形成 |
| 2,000 ppm | 2,000 ppm 以下 毒性所見なし | 膀胱粘膜上皮好酸性小体沈着 (PAS 反応陰性、アザン染色にて赤色) |
| 400 ppm 以下 | | 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) を用いた混餌投与 (原体: 0、400、2,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 400 ppm | 2,000 ppm | 10,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 12.3 | 58.8 | 312 |
| | 雌 | 13.2 | 64.3 | 318 |

各投与群で認められた毒性所見は、表 28 に示されている。

全投与群に泡沫液の嘔吐が対照群より有意に高い頻度で認められたが、発生個体数に用量相関性が認められないことや、背景データ (発生頻度 0%~60%) との差が小さかったことから、食品安全委員会は、検体投与との関連性はないと判断した。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝細胞肥大等が認められたことから、本試験における無毒性量は、雌雄で 2,000 ppm (雄: 58.8 mg/kg 体重/日、雌: 64.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25、61)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝絶対及び比重量増加 肝細胞肥大(小葉周辺~中間帯) | <ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝細胞肥大(小葉周辺~中間帯) |
| 2,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

8. 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）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000及び5,000 ppm：平均検体摂取量は表29参照）による1年間慢性毒性試験が実施された。

表29 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 200 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.50 | 23.1 | 113 |
| | 雌 | 4.76 | 25.2 | 121 |

各投与群で認められた毒性所見は、表30に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌で2例認められた肝細胞肥大（び慢性）について、発生頻度に統計学的有意差はなかったが、同群の雄にも4例認められ、血液生化学検査及び臓器重量において検体の肝臓への影響が認められることから検体投与に起因する変化と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄でALP増加、肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm（雄：23.1 mg/kg 体重/日、雌：25.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照26、61）

表30 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ALP及びT.Chol増加 肝絶対及び比重量[§]増加 肝細胞肥大(び慢性) | <ul style="list-style-type: none"> ALP増加 肝絶対及び比重量増加 肝細胞肥大(び慢性)[§] |
| 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各50匹、衛星群：一群雌雄各35匹、投与26、52及び78週に一群雌雄各10匹を中間と殺）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000及び5,000 ppm：平均検体摂取量は表31参照）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31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 200 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 6.92 | 35.2 | 181 |
| | 雌 | 8.74 | 43.8 | 225 |

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 32 に、膀胱粘膜増殖性病変については表 33 に示されている。

肝臓の胆管増生について、雄においては発生頻度は対照群と比べ有意差はなかったが、病変の程度をスコア化して統計学的処理が実施された結果、5,000 ppm 投与群では病変の程度が有意に増加した。

腫瘍性病変では、5,000 ppm 投与群の雌で膀胱の移行上皮乳頭腫が発生し、検体投与による影響と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で膀胱粘膜上皮び慢性過形成等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm（雄：35.2 mg/kg 体重/日、雌：43.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27、61）

（膀胱の増殖性病変の発生機序については、[12.（1）]を参照）

表 32-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ TG 減少 ・ 尿量増加、尿比重減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 膀胱粘膜上皮び慢性過形成、膀胱粘膜上皮限局性過形成 ・ 胆管増生(病変の程度増加) ・ 前立腺炎 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 外陰部被毛の尿による汚れ及び湿潤 ・ 体重増加抑制(投与 64 週以降) ・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ MCHC 増加 ・ TG 減少 ・ 尿量増加、尿比重減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 膀胱粘膜上皮び慢性過形成 ・ 胆管増生(発生頻度及び病変の程度増加) |
| 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

表 32-2 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|---|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 尿量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 外陰部被毛の尿による汚れ及び湿潤 ・ MCHC 増加 ・ TG 減少 ・ 尿量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 膀胱粘膜上皮び慢性過形成 ・ 胆管増生(発生頻度及び病変の程度増加) |
| 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

注) 5,000 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

表 33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた
膀胱粘膜増殖性病変

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|----|-----|-------|-------|----|-----|-------|-------|
| | 0 | 200 | 1,000 | 5,000 | 0 | 200 | 1,000 | 5,000 |
| 投与群(ppm) | 0 | 200 | 1,000 | 5,000 | 0 | 200 | 1,000 | 5,000 |
| 検査動物数 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 膀胱移行上皮乳頭腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11** |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 膀胱粘膜上皮び慢性過形成 | 0 | 0 | 0 | 33** | 0 | 0 | 0 | 67** |
| 膀胱粘膜上皮限局性過形成 | 0 | 0 | 0 | 6* | 1 | 0 | 2 | 0 |

注) Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05 ** : p<0.01

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 15 匹、投与 52 週に一群雌雄各 10 匹を中間と殺）を用いた混餌投与（原体：0、80、400 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験[7.(2)]において、10,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で検体投与の影響が認められたことから、生存期間短縮の可能性のない 2,000 ppm が発がん性試験の最高用量に設定された。

表 34 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 80 ppm | 400 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 7.88 | 41.4 | 203 |
| | 雌 | 7.59 | 37.1 | 191 |

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

また、いずれの投与群でも、検体投与の影響は認められなかったことから、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 ppm（雄：203 mg/kg 体重/日、雌：191 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 28、61）

9. 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 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | | 50 ppm | 1,000 ppm | 10,000 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|--------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 3.57 | 71.2 | 716 |
| | | 雌 | 4.07 | 84.5 | 821 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 4.14 | 85.5 | 858 |
| | | 雌 | 4.81 | 98.6 | 986 |

各投与群で認められた毒性所見は、表 36 に示されている。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加等が認められ、児動物では 10,000 ppm 投与群で生後 21 日低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 1,000 ppm（P 雄：71.2 mg/kg 体重/日、P 雌：84.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：85.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：98.6 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 29、61）

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| | 投与群 | 親：P、児：F ₁ | | 親：F ₁ 、児：F ₂ | |
|-----|--------------|-------------------------|--|--|---|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 10,000 ppm | 10,000 ppm 以下 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 6 週以降) ・摂餌量減少(哺育 14~21 日) ・肝絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 |
| | 1,000 ppm 以下 | | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 児動物 | 10,000 ppm | ・生後 21 日 低体重 | ・生後 21 日 低体重 | ・生後 21 日 低体重 | ・生後 21 日 低体重 |
| | 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口投与（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 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 30、61）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口投与（原体：0、

100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液) 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/日投与群で肛門周囲の被毛汚染の増加（妊娠 9 日以降）、摂餌量減少（妊娠 8～10 日以降）が認められた。この群は流産（妊娠 19 日以降）の出現頻度が対照群より有意に高かったほか、死亡が 2 例（妊娠 15 及び 25 日）、早産が 1 例（妊娠 27 日）認められた。300 mg/kg 体重/日投与群で死亡が 1 例（妊娠 26 日）、流産が 2 例（妊娠 24 及び 25 日）、早産が 1 例（妊娠 27 日）認められ、いずれも対照群より出現頻度が高かった（有意差なし）。死亡個体及び流産又は早産の認められた個体を剖検したところ、ガス又は内容物による大腸膨満が認められた。300 mg/kg 体重/日以上投与群では、母動物毒性が強く評価を行う上で十分な数の生存胎児を得られなかったため、胎児の評価は 100 mg/kg 体重/日投与群で行った。100 mg/kg 体重/日投与群では胎児において投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 100 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 31、61）

10. 遺伝毒性試験

ペントキサゾン（原体）の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の肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いたコメット試験及び小核試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。

染色体異常試験において、代謝活性系存在下で陽性の結果が得られたが、*in vivo* の小核試験及びコメット試験を含めた他の試験では全て陰性であったことから、ペントキサゾンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 33～36、55、56、61、69、70）

表 37 遺伝毒性試験概要（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 33) | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株) | 156～5,000 μg/プレート (+/-S9) (プレート法) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 (参照 69) | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株) | 19.5～313 μg/プレート (-S9) 78.1～1,250 μg/プレート (+S9) (プレインキュベーション 法) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 (参照 70) | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株) | ①4.88～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 μg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション 法) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 (参照 34) | チャイニーズハムスター肺 由来細胞(CHL) | 25～100 μg/mL (-S9)：24 及び 48 時間処理) (+/-S9：6 時間処理) | 陽性 ^a |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 (参照 35、36) | ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5～6 匹) | ①1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重(単回腹腔内投与) ②1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重(単回経口投与) | 陰性 |
| | コメット試験及び小核 試験 (参照 55) | Fischer ラット [膀胱(コメット試験)、骨髄 細胞(小核試験)] (一群雌 5 匹) | 1,000、2,000 mg/kg 体重/日 [24 時間間隔で 2 回強制経口 投与、最終投与 3 時間後(膀 胱)及び 24 時間後(膀胱及び 骨髄)に標本作製] | 陰性 |
| | コメット試験及び小核 試験 (参照 56) | Fischer ラット [膀胱(コメット試験)、骨髄 細胞(小核試験)] (一群雌 5 匹) | 2,000、5,000 ppm (平均検体摂取量は 149、361 mg/kg 体重/日) ^b (4 週間混餌投与後に標本作 製) | 陰性 |

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：代謝活性化系存在下で陽性

^b：試験終了時（投与開始 4 週間後）に、5,000 ppm 投与群の全例で膀胱に粘膜上皮過形成及び単核細胞浸潤が、2,000 ppm 投与群の 3 例で単核細胞浸潤が認められた。PCNA 標識率を指標とした細胞増殖活性は、統計学的に有意ではないものの、用量相関性に増加傾向が認められた。

1 1. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

ペントキサゾン（原体）を用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。結果は表 38 に示されている。（参照 18、19、61）

表 38 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

| 投与経路 | 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|--------|-----------|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 6 匹 (参照 18) | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 ^a | SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 19) | LC ₅₀ (mg/L) | | 症状及び死亡例なし |
| | | >5.1 | >5.1 | |

a : 4 時間ばく露 (ダスト)

(2) 皮膚感作性試験

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、ペントキサゾン は軽度の皮膚感作性を有すると考えられた。(参照 22、61)

12. その他の試験

(1) ラット膀胱粘膜上皮に及ぼす影響

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[8.(2)]において、5,000 ppm 投与群の雌雄にび慢性的膀胱粘膜上皮過形成が増加し、さらに雌では膀胱移行上皮乳頭腫が発生した。この粘膜上皮の増殖性変化の性格及び発生機序を明確にする目的で試験が実施された。

① ラット、マウス及びイヌの慢性毒性/発がん性試験の最終と殺動物における膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性の検索

イヌを用いた慢性毒性試験[8.(1)]、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[8.(2)]及びマウスを用いた発がん性試験[8.(3)]における、最終と殺動物の膀胱組織標本を試料として、細胞の増殖活性の指標となる増殖性細胞核抗原 (PCNA) の免疫組織染色が実施された。それぞれの動物種での平均標識率は、表 39 に示されている。

表 39 ラット、マウス及びイヌの膀胱組織の PCNA 標識率

| 動物種 | ラット | | | | マウス | | | | イヌ | | | |
|-----------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 投与群 (ppm) | 0 | 5,000 | 0 | 5,000 | 0 | 2,000 | 0 | 2,000 | 0 | 5,000 | 0 | 5,000 |
| 動物数 | 16 | 16 | 16 | 16 | 8 | 8 | 8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 平均標識率 | 0.28 | 0.57* | 0.36 | 1.05* | 1.11 | 1.81 | 0.39 | 0.33 | 0.94 | 0.60 | 0.72 | 0.37 |

注) F 検定 : Student の t 検定 (等分散の場合)、Aspin-Welch の t 検定 (不等分散の場合)

* : p<0.05

ラットでは、5,000 ppm 投与群の雌雄において、膀胱粘膜上皮細胞の PCNA 標識率は、対照群に比べ有意に上昇した。その傾向は雄よりも雌において顕著であった。一方、マウスの 2,000 ppm 投与群及びイヌの 5,000 ppm 投与群では、平均標識率の上昇は認められなかった。これらの結果は、長期投与ではラットにのみ膀胱粘膜上皮の増殖性病変が観察されたことと一致し、同病変と粘膜上皮細胞の増殖活性亢進との関連が示唆された。（参照 42、61）

② ラットの膀胱粘膜上皮の初期変化の検索

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）に、ペントキサゾン を 14 日間混餌投与（原体：0、1,000 及び 5,000 ppm）し、投与 1、3、7 及び 14 日に採取した膀胱を試料として 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン（BrdU）染色を行い、細胞増殖性評価試験が実施された。

なお、一部の群については、評価可能な BrdU 染色標本が少なかったため、PCNA 染色標本によって細胞増殖性の評価が行われた。

膀胱の組織学的検査では、5,000 ppm 投与群の雌で、投与 7 及び 14 日に 2 例ずつ、軽度な粘膜上皮の単純性過形成が認められた。また、同群の雌において、投与 14 日に 1 例、粘膜下組織の単核細胞浸潤が認められた。したがって、本剤によって、膀胱粘膜上皮の過形成は短期間で誘発されることが示された。それ以外の群（対照群の雌雄、全投与群の雄、1,000 ppm 投与群雌）では、いずれの検査時期においても膀胱に組織学的変化は認められなかった。

BrdU（又は PCNA）標識率は、いずれの投与時期においても対照群と投与群の間で、統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、5,000 ppm 投与群の雌では、投与 7 及び 14 日に BrdU 標識率の上昇傾向が認められ、同時期に、膀胱粘膜上皮過形成も認められた。

一方、5,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌雄では、膀胱粘膜上皮において組織学的変化及び増殖活性の亢進は認められなかった。（参照 43、61）

③ ラットの膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性及び尿性状と変異原性の経時的変化

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）に、ペントキサゾン を 8 週間混餌投与（原体：0 及び 5,000 ppm）し、投与 4 及び 8 週に採取した新鮮尿について、pH、尿中結晶物の観察、比重及び電解質濃度の測定が実施された。また、投与 2、3、4、6 及び 8 週に膀胱を採取し、病理組織学的検査及び BrdU 染色が実施された。

尿比重については、5,000 ppm 投与群の雄で、投与 8 週に比重の低下が認められたが、同群の雌では尿比重の低下が認められず、膀胱粘膜上皮の増殖性病変と、尿比重の変化との関連性は不明であった。尿中結晶物の出現頻度及び程度、pH 及び電解質濃度には、対照群と投与群で有意差は認められなかった。

膀胱の組織学的変化については、投与 2 週に、投与群の雌で粘膜上皮過形成及

び粘膜下組織の単核細胞浸潤が認められた。雄においては、いずれの検査時期においても、変化は認められなかった。膀胱粘膜上皮の BrdU 染色を実施したところ、BrdU 標識率には個体ごとにばらつきが認められ、統計学的に有意な差は認められなかったものの、投与群の雌で標識率の上昇傾向が認められた。雄においては、標識率の変動に一定の傾向は認められなかった。標識率の変化は表 40 に示されている。

表 40 ラット膀胱粘膜上皮の BrdU 標識率

| 性別 | | 雄 | | 雌 | |
|----------|-----|------|-------|------|-------|
| 投与群(ppm) | | 0 | 5,000 | 0 | 5,000 |
| 検査 時期 | 2 週 | 0.40 | 0.58 | 0.33 | 0.93 |
| | 3 週 | 0.30 | 0.23 | 0.35 | 0.80 |
| | 4 週 | 0.60 | 0.90 | 0.25 | 1.45 |
| | 6 週 | 0.28 | 0.33 | 0.50 | 1.60 |
| | 8 週 | 0.48 | 0.35 | 0.48 | 0.58 |

採取したラットの尿を検体とし、細菌 (*S.typhimurium* TA98、TA100 及び TA1535 株) を用いて、代謝活性化系 (S9) 存在下及び非存在下で、復帰突然変異試験が実施された。代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、復帰突然変異誘発性は陰性であった。

以上の試験[12.(1)①~③]の結果から、本剤の投与によって認められた膀胱粘膜上皮の増殖性病変は、細胞の増殖活性の亢進と関連のあることが確認された。しかし、膀胱粘膜上皮の増殖性病変の要因といわれている、尿 pH 及び電解質の増加等尿性状の変化や尿の変異原性については、本試験の結果何ら異常は認められず、膀胱粘膜上皮の増殖性変化は、これらの要因により誘発された変化ではないと結論された。

また、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[8.(2)]において、膀胱粘膜の過形成及び膀胱移行上皮乳頭腫を認めなかった 1,000 ppm 投与群では細胞増殖活性の亢進も観察されなかったこと、イヌを用いた亜急性及び慢性毒性試験並びにマウスを用いた発がん性試験では膀胱粘膜病変は認められず、イヌを用いた慢性毒性試験及びマウスを用いた発がん性試験では細胞増殖活性の亢進も認められず、明らかに感受性はなかったこと等から、本病変には閾値が存在し、性差及び種差が存在することが示された。(参照 44、61)

(2) 公表文献における研究結果

ペントキサゾンについて、データベース [Web of Science (Core Collection) 及び J-STAGE] を用いて、2006 年 1 月 1 日~2021 年 12 月 31 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施された結果、ヒトに対する毒性の分野 (動物を用い

た研究、疫学研究等) に該当するとして収集された公表文献 23 報のうち、選択された公表文献はなかった³。(参照 71)

³ 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日農林水産省 農業資材審議会 農薬分科会決定）」に基づく。

III. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験（経口投与）（代謝物Ⅲ及びⅥ）

ペントキサゾンの代謝物（Ⅲ及びⅥ）の、マウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

各試験の結果は表 41 に示されている。（参照 20、21、61）

表 41 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物Ⅲ及びⅥ）

| 被験物質 | 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 代謝物Ⅲ | ICR マウス 雌雄各 6 匹 (参照 20) | >2,500 | 1,600～ 2,000 | 自発運動量減少、腹臥位、呼吸 緩徐、皮温低下、正向反射消 失、失調性歩行、軟便 雄：2,500 mg/kg 体重で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死 亡例 |
| 代謝物Ⅵ | ICR マウス 雌雄各 5 匹 (参照 21) | >5,000 | >5,000 | 自発運動量減少(雄)、雌では症 状なし 死亡例なし |

2. 遺伝毒性試験（代謝物Ⅲ、Ⅵ、Ⅷ及びⅩ）

代謝物Ⅲ（動物、植物及び環境由来）並びにⅥ、Ⅷ及びⅩ（動物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、Ⅷ及びⅩのチャイニーズハムスターの肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験及びコメット試験、Ⅹのマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 42 に示されている。

代謝物Ⅷ及びⅩの染色体異常試験並びに代謝物Ⅹのコメット試験において陽性の結果が得られたが、代謝物Ⅷではコメット試験で陰性の結果が得られ、代謝物Ⅹではマウスを用いた小核試験で陰性の結果が得られた。また、代謝物Ⅷ及びⅩはラットにおいても認められ、ペントキサゾン（原体）のラットを用いたコメット試験及び小核試験で陰性の結果が得られた。以上のことから、代謝物Ⅷ及びⅩには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。その他の代謝物では全て結果は陰性であった。（参照 37～41、47～51、61）

表 42 遺伝毒性試験概要（代謝物Ⅲ、Ⅵ、Ⅷ及びⅩ）

| 被験物質 | 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|------|---------------------|--|---|-----------------------|
| 代謝物Ⅲ | 復帰突然変異試験 (参照 37) | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> WP2(<i>uvrA</i> 株) | 156～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) | 陰性 |
| 代謝物Ⅵ | 復帰突然変異試験 (参照 38) | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> WP2(<i>uvrA</i> 株) | 156～5,000 µg/プレート(-S9) 78.1～5,000 µg/プレート (+S9) (プレート法) | 陰性 |
| 代謝物Ⅷ | 復帰突然変異試験 (参照 47) | <i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535 株) <i>E. coli</i> WP2(<i>uvrA</i> /pKM101 株) | 39.1～1,250 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 (参照 48) | チャイニーズハムスター 肺由来(CHL)細胞 | 75～600 µg/mL (-S9 : 6 時間 処理) 150～500 µg/mL (+S9 : 6 時 間処理) 37.5～300 µg/mL (-S9 : 24 時 間処理) | 陽性 |
| | コメット試験 (参照 49) | チャイニーズハムスター 肺由来(CHL)細胞 | 42.5～340 µg/mL (+/-S9 : 3 時間処理) | 陰性 |
| 代謝物Ⅹ | 復帰突然変異試験 (参照 39) | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> WP2(<i>uvrA</i> 株) | 156～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法) | 弱陽 性 ¹⁾ |
| | 復帰突然変異試験 (参照 50) | <i>S. typhimurium</i> (TA97 株) <i>E. coli</i> WP2(<i>uvrA</i> /pKM101 株) | 156～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 (参照 40) | チャイニーズハムスター 肺由来(CHL)細胞 | ①直接法 20～280 µg/mL (-S9 : 24 及 び 48 時間処理) ②代謝活性化法 6.25～25 µg/mL (+/-S9 : 6 時 間処理) | 陽性 ²⁾ |
| | コメット試験 (参照 51) | チャイニーズハムスター 肺由来(CHL)細胞 | 506～1,200 µg/mL (-S9 : 3 時間処理) 12.5～100 µg/mL (+S9 : 3 時 間処理) 31.3～500 µg/mL (-S9 : 3 時 間処理) | 陽性 |
| | 小核試験 (参照 41) | ICR マウス(末梢血) (一群雄 5 匹) | 31.3、62.5、125 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) | 陰性 |

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : 代謝活性化系存在下で弱陽性

2) : 直接法では陽性、代謝活性化法では代謝活性化系存在下でのみ陽性

3. その他の試験

(1) ラット膀胱における細胞増殖能及び細胞傷害性確認試験（代謝物Ⅷ及びⅩ）

ペントキサゾン代謝物と膀胱の増殖性病変の関連を検討するため、Fischer ラット（一群雌 10 匹）に、代謝物Ⅷ（0、0.1 及び 1 mg/kg 体重）及び代謝物Ⅹ（0、0.5 及び 5 mg/kg 体重）を膀胱内単回投与し、試験が実施された。陽性対照群として、MNU（2.5 mg/kg 体重）が用いられた（単回膀胱内投与）。

死亡例は認められず、投与 3 日後まで測定された体重に検体投与の影響は認められなかった。また、投与 1 及び 3 日後に実施された肉眼的病理検査及び病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められなかった。

投与 1 日後の膀胱において、BrdU 標識率を指標とした細胞増殖活性は、代謝物Ⅷ及びⅩ投与群いずれも、統計学的有意差は認められないものの、用量相関性のある増加傾向が認められた。投与 3 日後の膀胱では、溶媒対照群と検体投与群で細胞増殖活性に差は認められなかった。

本試験条件下では、ペントキサゾンの代謝物Ⅷ及びⅩは、Fischer ラットの雌の膀胱に対し、細胞傷害性は認められなかったが、軽度の細胞増殖性を有すると考えられた。（参照 52、61）

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ペントキサゾン」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）及び遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、ペントキサゾンの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

¹⁴C で標識したペントキサゾンの水稻を用いた植物代謝試験が実施された。水耕試験、土耕試験いずれも地上部への移行は僅かであった。一方、水稻中でのペントキサゾンは広範に代謝され、玄米中残留物の大部分は生体成分としてのデンプンに同化されていた。10%TRR を超える代謝物として、土耕試験の茎葉で代謝物VIの抱合体が認められた。

水稻及びひえを用いて、ペントキサゾン並びに代謝物VI、VI抱合体、X II及びX IIIを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ペントキサゾンの最大残留値は、水稻（稲わら）の 0.23 mg/kg、代謝物X IIの最大残留値は、水稻（稲わら）の 0.03 mg/kg であったが、可食部においては全て定量限界未満であった。代謝物VI、VI抱合体及びX IIIはいずれの試料においても定量限界未満であった。

¹⁴C で標識したペントキサゾンのヤギ及びニワトリを用いた家畜代謝試験の結果、主な代謝物として、ヤギでは代謝物V及びXが、ニワトリでは代謝物IV及びVが同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

魚介類におけるペントキサゾンの最大推定残留値は 0.074 mg/kg であった。

¹⁴C で標識したペントキサゾンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、単回投与されたペントキサゾンの血漿中 T_{max} は、低用量投与群で投与 0.5～2 時間後、高用量投与群で投与 9 時間後であった。経口投与後 48 時間の吸収率は、少なくとも低用量投与群で 78.9%～80.6%、高用量投与群で 13.7%～15.1%と算出された。組織内では T_{max} 付近で肝、腎及び赤血球で放射能が比較的高濃度に認められたが、その後減衰し、特定組織への蓄積は認められなかった。投与放射能は、低用量投与群では主に胆汁を介して糞中に排泄され、高用量投与群では主に未吸収分が糞中へ排泄されると考えられた。投与 48 時間後には 80%TAR 以上が糞中に排泄された。主要成分は、糞中では未変化のペントキサゾン及び代謝物IXであり、また、I、II、IV、V及びVIIIも検出された。尿中からは、主要代謝物としてXの抱合体が検出されたほか、代謝物V及びX Iとそれらの抱合体、代謝物IV等が検出された。肝臓中には代謝物II、III、IV、V及びVII並びに 3 種類の未同定代謝物が検出された。

各種毒性試験結果から、ペントキサゾン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び膀胱（粘膜上皮過形成等の増殖性病変等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄でび慢性的の膀胱粘膜上皮過形成の増加が、雌では更に膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてVIの抱合体が認められたが、代謝物VIはラットにおいても認められ、作物残留試験の結果いずれの試料においても定量限界未満であったことから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をペントキサゾン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表43に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の23.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.23 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ペントキサゾンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.23 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 1年間 |
| (投与方法) | 混餌投与 |
| (無毒性量) | 23.1 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

| | |
|------|---------|
| ARfD | 設定の必要なし |
|------|---------|

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

表 43 各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|--------------|--|--|--|---|---|
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0、80、400、2,000、 10,000 ppm | 雄：117 雌：26.1 | 雄：606 雌：129 | 雌雄：胆管増生等 |
| | | 雄：0、4.65、23.6、 117、606 雌：0、5.24、26.1、 129、664 | | | |
| | 2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 0、200、1,000、 5,000 ppm | 雄：35.2 雌：43.8 | 雄：181 雌：225 | 雌雄：膀胱粘膜上皮び 慢性過形成等 (雌で膀胱移行上皮乳 頭腫発生増加) |
| | | 雄：0、6.92、35.2、 181 雌：0、8.74、43.8、 225 | | | |
| 2 世代 繁殖試験 | 0、50、1,000、 10,000 ppm | 親動物及び児 動物 | 親動物及び児動 物 | 親動物 雌雄：肝比重量増加等 児動物 雌雄：生後 21 日低体 重 (繁殖能に対する影響 は認められない) | |
| | P 雄：0、3.57、 71.2、716 P 雌：0、4.07、 84.5、821 F ₁ 雄：0、4.14、 85.5、858 F ₁ 雌：0、4.81、 98.6、986 | P 雄：71.2 P 雌：84.5 F ₁ 雄：85.5 F ₁ 雌：98.6 | P 雄：716 P 雌：821 F ₁ 雄：858 F ₁ 雌：986 | | |
| | 発生毒性 試験 | 0、40、200、1,000 | 母動物：1,000 胎児：1,000 | 母動物：－ 胎児：－ | 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない) |
| マウス | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0、80、400、2,000、 10,000 ppm | 雄：251 雌：54.3 | 雄：1,240 雌：271 | 雄：膀胱粘膜上皮過形 成等 雌：膀胱粘膜上皮好酸 性小体沈着 |
| | | 雄：0、9.79、48.0、 251、1,240 雌：0、10.9、54.3、 271、1,430 | | | |
| | 18 か月間 発がん性 試験 | 0、80、400、2,000 ppm | 雄：203 雌：191 | 雄：－ 雌：－ | 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない) |
| | | 雄：0、7.88、41.4、 203 雌：0、7.59、37.1、 191 | | | |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|------------|---------------------|--|----------------------------------|-----------------------|---|
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 0、100、300、1,000 | 母動物：100 胎児：100 | 母動物：300 胎児：－ | 母動物：死亡、流産、 早産等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない) |
| イヌ | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0、400、2,000、 10,000 ppm 雄：0、12.3、58.8、 312 雌：0、13.2、64.3、 318 | 雄：58.8 雌：64.3 | 雄：312 雌：318 | 雌雄：ALP 増加、肝 細胞肥大等 |
| | 1年間 慢性毒性 試験 | 0、200、1,000、 5,000 ppm 雄：0、4.50、23.1、 113 雌：0、4.76、25.2、 121 | 雄：23.1 雌：25.2 | 雄：113 雌：121 | 雌雄：ALP 増加、肝 細胞肥大等 |
| ADI | | | NOAEL：23.1 SF：100 ADI：0.23 | | |
| ADI 設定根拠資料 | | | イヌ 1年間慢性毒性試験 | | |

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

¹⁾ 備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

－：最小毒性量が設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

| 記号 | 名称(略称) | 化学名 |
|------|--------------|--|
| I | ペントキサゾン水和体 | 推定構造 1 <i>N</i> -(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(3-メチル-2-オキソブタノイル)カルバミン酸 |
| | | 推定構造 2 3-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| II | 酸化体-1 | 3-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-[(<i>E</i>)-1-ヒドロキシ-2-プロピリデン]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| | | 3-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-[(<i>Z</i>)-1-ヒドロキシ-2-プロピリデン]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| | | 3-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-(1,3-ジヒドロキシ-2-プロピリデン)-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| III | 加水分解体 | <i>N</i> -(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-3-メチル-2-オキソブタナミド |
| IV | 酸化体-2 | トランス体 (<i>E</i>) 3-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ]フェニル]-5-[(<i>E</i>)-1-ヒドロキシ-2-プロピリデン]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| | | トランス体 (<i>Z</i>) 3-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ]フェニル]-5-[(<i>Z</i>)-1-ヒドロキシ-2-プロピリデン]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| | | シス体 (<i>E</i>) 3-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(1 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ]フェニル]-5-[(<i>E</i>)-1-ヒドロキシ-2-プロピリデン]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| | | シス体 (<i>Z</i>) 3-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(1 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ]フェニル]-5-[(<i>Z</i>)-1-ヒドロキシ-2-プロピリデン]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| V | 脱-シクロペンチル体-1 | 3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-5-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| VI | | <i>N</i> -(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタナミド |
| VII | | <i>E</i> フォーム 3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-5-[(<i>E</i>)-1-ヒドロキシ-2-プロピリデン]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| | | <i>Z</i> フォーム 3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-5-[(<i>Z</i>)-1-ヒドロキシ-2-プロピリデン]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| VIII | アニリン体-1 | 4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシシクロペンチルオキシ)アニリン |

| 記号 | 名称(略称) | 化学名 |
|-------|--------------|--|
| IX | | <i>N</i> [4-クロロ-2-フルオロ-5-(3-オキシシクロペンチルオキシ)フェニル]アセタミド |
| X | アニリン体-2 | 5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェノール |
| X I | | <i>N</i> (4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)アセタミド |
| X II | | <i>N</i> (4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタナミド |
| X III | アニリン体-3 | 4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロアニリン |
| X IV | 脱-シクロペンチル体-2 | 3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-5-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |
| X V | 還元体 | 3-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| ai | 有効成分量 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)] |
| AUC | 薬物濃度曲線下面積 |
| BCF | 生物濃縮係数 |
| BrdU | 5-ブromo-2'-デオキシウリジン |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CPK | クレアチニンホスホキナーゼ |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフ |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| MC | メチルセルロース |
| MCHC | 平均赤血球血色素濃度 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| MNU | <i>N</i> -メチル <i>N</i> -ニトロソウレア |
| PCNA | 増殖性細胞核抗原 |
| PEC | 環境中予測濃度 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| Protox | プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TG | トリグリセリド |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TRR | 総残留放射能 |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名 実施年 | 試験 ほ場 数 | 使用量、 剤形 (g ai/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------|-------------------------|---------------|------------|------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|-------|-------|
| | | | | | ペンキザン | | VI | | VI抱合体 | | X II | | X III | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 水稲 (玄米) 1994年 | 2 | 430 ^{SC} | 1 | 91 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 2 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | 2 | 450 ^G | 1 | 91 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | 2 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | 2 | 450 ^J | 1 | 91 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | / | / |
| | | | 2 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | / | / |
| 水稲 (玄米) 2000年 | 2 | 450 ^{EC} | 2 | 90-101 | <0.01 | <0.01 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 水稲 (玄米) 2013年 | 2 | 430 ^{SC} | 1 | 97-121 | <0.01 | <0.01 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| | | | 2 | 74-98 | <0.01 | <0.01 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 水稲 (玄米) 2018年 | 2 | 430 ^{SC} | 2 | 60-99 | <0.01 | <0.01 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 水稲 (稲わら) 1994年 | 2 | 430 ^{SC} | 1 | 91 | 0.23 | 0.11 ^a | <0.07 | <0.07 | <0.05 | <0.05 | <0.03 | <0.02 | <0.03 | <0.03 |
| | | | 2 | | 0.14 | 0.07 ^a | <0.07 | <0.07 | <0.05 | <0.05 | <0.03 | 0.02 ^a | <0.03 | <0.03 |
| | 2 | 450 ^G | 1 | 91 | <0.02 | <0.02 | <0.07 | <0.07 | <0.05 | <0.05 | <0.03 | <0.02 | <0.03 | <0.03 |
| | | | 2 | | <0.02 | <0.02 | <0.07 | <0.07 | <0.05 | <0.05 | <0.03 | 0.02 ^a | <0.03 | <0.03 |
| | 2 | 450 ^J | 1 | 91 | <0.02 | <0.02 | <0.07 | <0.07 | <0.05 | <0.05 | 0.03 | 0.02 ^a | / | / |
| | | | 2 | | <0.02 | <0.02 | <0.07 | <0.07 | <0.05 | <0.05 | 0.03 | 0.02 ^a | / | / |
| 水稲 (稲わら) 2000年 | 2 | 450 ^{EC} | 2 | 90-101 | <0.02 | <0.02 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 水稲 (稲わら) 2013年 | 2 | 430 ^{SC} | 1 | 97-121 | <0.02 | <0.02 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| | | | 2 | 74-98 | <0.02 | <0.02 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 水稲 (稲わら) 2018年 | 2 | 430 ^{SC} | 2 | 60-99 | 0.02 | 0.02 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 水稲 (粳米) 2018年 | 2 | 430 ^{SC} | 2 | 60-99 | <0.01 | <0.01 | / | / | / | / | / | / | / | / |
| ひえ (脱穀した 種子) 2003年 | 2 | 145 ^{SC} | 2 | 128-135 | <0.01 | <0.01 | / | / | / | / | / | / | / | / |

ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、/：データなし

剤形；SC：フロアブル、G：粒剤、J：ジャンボ剤、EC：乳剤

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、^aを付した。

・全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。

<参照>

- 1 農薬抄録ペントキサゾン（除草剤）（平成 21 年 1 月 16 日改訂）：科研製薬株式会社、2009 年、一部公表
- 2 ¹⁴C-標識ペントキサゾンを用いたラット体内における代謝試験－胆汁排泄、体内分布、血漿カイネティックス、胆汁及び組織中代謝分解物の解析－：財団法人 残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 3 ¹⁴C-標識ペントキサゾンを用いたラット体内における代謝試験－排泄バランス及び排泄物中の代謝分解物の解析－：Ricerca Inc.（米）、1995 年、未公表
- 4 ペントキサゾンの水稻における代謝分解試験：Ricerca Inc.（米）、1995 年、未公表
- 5 水田土壌の湛水条件下及び畑条件下における代謝分解：財団法人 残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 6 温室内ポット中での土壌代謝分解と後作物への移行性：財団法人 残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 7 ペントキサゾンの土壌吸着係数試験：株式会社化学分析コンサルタント、1995 年、未公表
- 8 加水分解試験：財団法人 残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 9 ペントキサゾンの水中における光分解試験：財団法人 残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 10 ペントキサゾンの土壌残留試験：財団法人 残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 11 ペントキサゾンの作物残留試験成績：財団法人 残留農薬研究所、1995～2003 年、未公表
- 12 ペントキサゾンの作物残留試験成績：株式会社化学分析コンサルタント、1995～2003 年、未公表
- 13 水稻玄米中の代謝分解物残留分析結果：財団法人 残留農薬研究所、1995～2003 年、未公表
- 14 水稻玄米中の代謝分解物残留分析結果：株式会社化学分析コンサルタント、1995～2003 年、未公表
- 15 ペントキサゾンの薬理試験：財団法人 残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 16 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1991 年、未公表
- 17 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1991 年、未公表
- 18 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1991 年、未公表
- 19 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：日本バイオアッセイ研究センター、1995 年、未公表
- 20 マウスにおける急性経口毒性試験（化合物Ⅲ）（GLP 対応）：科研製薬株式会社、

1996年、未公表

- 21 マウスにおける急性経口毒性試験（化合物VI）（GLP 対応）：株式会社三菱化学安全科学研究所、1995年、未公表
- 22 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1996年、未公表
- 23 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1992年、未公表
- 24 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1993年、未公表
- 25 イヌを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1993年、未公表
- 26 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1995年、未公表
- 27 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1995年、未公表
- 28 マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1995年、未公表
- 29 ラットを用いた繁殖試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1993年、未公表
- 30 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1992年、未公表
- 31 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、1993年、未公表
- 32 ペントキサゾンの細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1995年、未公表
- 33 ペントキサゾンの微生物を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1995年、未公表
- 34 ペントキサゾンの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1994年、未公表
- 35 ペントキサゾンのマウスを用いた小核試験（腹腔内投与）（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1992年、未公表
- 36 ペントキサゾンのマウスを用いた小核試験（経口投与）（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1992年、未公表
- 37 代謝分解物 A-0505（化合物III）細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：科研製薬株式会社、1996年、未公表
- 38 代謝分解物 A-1420（化合物VI）細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：株式会社三菱化学安全科学研究所、1995年、未公表
- 39 KPP-314 代謝分解物 A-0507（化合物X）細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP

- 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、1997年、未公表
- 40 KPP-314 代謝分解物 A-0507 (化合物X) CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、1997年、未公表
 - 41 KPP-314 代謝分解物 A-0507 (化合物X) マウスを用いた小核試験 (腹腔内投与) : 科研製薬株式会社、1997年、未公表
 - 42 ラット、マウス及びイヌの慢性毒性/発がん性試験の最終と殺動物における膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性の検索 : 財団法人 残留農薬研究所、1996年、未公表
 - 43 ラットの膀胱粘膜上皮の初期変化の検索 : 財団法人 残留農薬研究所、1996年、未公表
 - 44 ラットの膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性及び尿性状と変異原性の経時的変化 : 財団法人 残留農薬研究所、1996年、未公表
 - 45 食品健康影響評価について (平成 18 年 5 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0523002 号)
 - 46 ペントキサゾンの食品健康影響評価に係る追加資料 : 科研製薬株式会社、2008年、未公表
 - 47 A-1957 (化合物VIII) 細菌を用いる復帰変異原性試験 : 財団法人 残留農薬研究所、2007年、未公表
 - 48 A-1957 (化合物VIII) CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 : 財団法人 残留農薬研究所、2007年、未公表
 - 49 A-1957 (化合物VIII) CHL 細胞を用いたコメットアッセイ : 財団法人 残留農薬研究所、2007年、未公表
 - 50 代謝分解物 A-0507 (化合物X) 細菌を用いる復帰変異原性試験 : 財団法人 残留農薬研究所、2007年、未公表
 - 51 A-0507 (化合物X) CHL 細胞を用いたコメットアッセイ : 財団法人 残留農薬研究所、2007年、未公表
 - 52 代謝分解物 A-1957 (化合物VIII) 及び A-0507 (化合物X) : ラット膀胱における細胞増殖能及び細胞傷害性確認試験 : 財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 53 ペントキサゾンの食品健康影響評価に係る追加資料 : 科研製薬株式会社、2009年、未公表
 - 54 ペントキサゾンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
 - 55 2 回反復投与によるラット膀胱コメットアッセイ及び小核試験 : 財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 56 4 週間反復投与によるラット膀胱コメットアッセイ及び小核試験 : 財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 57 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 21 年 10 月 22 日付け府食第 1008 号)
 - 58 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 22 年 11 月 9 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 381 号)

- 59 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和 2 年 4 月 1 日付け農林水産省告示第 704 号）
- 60 食品健康影響評価について（令和 5 年 10 月 25 日付け 5 消安第 4297 号）
- 61 試験成績の概要及び考察（ペントキサゾン）：科研製薬株式会社、2022 年、一部公表
- 62 ペントキサゾンの水稻への作物残留試験最終報告書（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2013 年、未公表
- 63 ペントキサゾンの水稻への作物残留試験最終報告書（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2019 年、未公表
- 64 Metabolism of [¹⁴C A]Pentoxazone and [¹⁴C B]Pentoxazone in the Lactating Goat（GLP 対応）：Frontage Laboratories Inc、2021 年、未公表
- 65 Metabolism of [¹⁴C A]Pentoxazone and [¹⁴C B]Pentoxazone in Laying Hens（GLP 対応）：Frontage Laboratories, Inc、2021 年、未公表
- 66 [¹⁴C]ペントキサゾン：ラットにおける体内運命試験 胆汁排泄試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2011 年、非公表
- 67 ペントキサゾン原体：ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2019 年、未公表
- 68 ペントキサゾン原体のラットにおける急性経口投与毒性試験（GLP 対応）：一般財団法人 化学物質評価研究機構、2022 年
- 69 ペントキサゾン原体：細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2019 年、未公表
- 70 ペントキサゾン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：一般財団法人 化学物質評価研究機構、2022 年、未公表
- 71 農薬取締法に基づく農薬有効成分の再評価制度に係る公表文献調査報告書（有効成分名：ペントキサゾン）：科研製薬株式会社、2023 年、公表
- 72 食品健康影響評価に係る提出資料について：科研製薬株式会社、2024 年、未公表
- 73 食品健康影響評価に係る提出資料について：科研製薬株式会社、2024 年、未公表