

農薬専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたペノキススラムに係る食品健康影響評価（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）については、平成 19 年 4 月 11 日に開催された第 10 回農薬専門調査会総合評価第一部会及び平成 19 年 5 月 18 日に開催された第 18 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. ペノキススラムに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

農薬専門調査会の審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。その際、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）も合わせて公開する。

1) 募集期間

平成 19 年 6 月 7 日（木）開催の食品安全委員会（第 193 回会合）終了後、平成 19 年 7 月 6 日（金）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

ペノキススラムに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

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 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたペノキススラムに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

ペノキススラムの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

ペノキススラム

2007年6月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

・ 目次	- 1 -
・ 審議の経緯	- 3 -
・ 食品安全委員会委員名簿	- 3 -
・ 食品安全委員会農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 -
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 17 -
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	- 17 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	- 17 -
(3) 18カ月間発がん性試験（マウス）	- 18 -
(4) 1年間慢性神経毒性試験（ラット）	- 19 -
1 2. 生殖発生毒性試験	- 19 -
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	- 19 -
(2) 発生毒性試験（ラット）	- 20 -
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	- 20 -
1 3. 遺伝毒性試験	- 21 -
III. 総合評価	- 22 -
・別紙1：代謝物/分解物略称	- 25 -
・別紙2：検査値等略称	- 26 -
・参照	- 27 -

<審議の経緯>

- 2005年 2月 3日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：水稲）
- 2005年 2月 14日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0214001 号）、同接受（参照 1～34）
- 2005年 2月 17日 食品安全委員会第 82 回会合（要請事項説明）（参照 35）
- 2005年 4月 27日 農薬専門調査会第 29 回会合（参照 36）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 37）
- 2006年 1月 17日 追加資料受理（参照 38）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第 0718007 号）、同接受（参照 39）
- 2006年 7月 19日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 2 回会合（参照 40）
- 2006年 7月 20日 食品安全委員会第 153 回会合（要請事項説明）（参照 41）
- 2007年 1月 22日 追加資料受理（参照 42）
- 2007年 4月 11日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 10 回会合（参照 43）
- 2007年 5月 18日 農薬専門調査会幹事会第 18 回会合（参照 44）
- 2007年 6月 7日 食品安全委員会第 193 回会合（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(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
白井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理*)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
白井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳**	

* 2007年4月11日から

** 2007年4月25日から

要 約

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である「ペノキススラム」(IUPAC: 3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-*N*-(5,8-ジメトキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*d*]ピリミジン-2-イル)- α , α , α -トリフルオロトルエン-2-スルホンアミド) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット及びウサギ)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

各試験の無毒性量の低値は、ラットを用いた1年間慢性神経毒性試験及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験における5.0及び5.1 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である5.0 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。

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

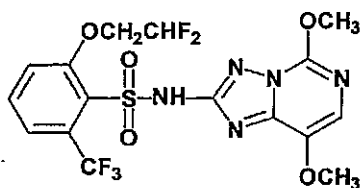
4. 分子式

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：水稻)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 -ペノキススラム）及びベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したものの（Bz- ^{14}C -ペノキススラム）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			
投与量	雄		雄		雌		雄		雌	
性別	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
24 時間	58.7	19.6	34.2	31.3	0.53 ^{注)}	53.5	57.3	6.34	15.6	18.4
168 時間	72.8	25.3 [*]	55.5	36.9 [*]	19.5	71.1 [*]	87.0	9.97 [*]	70.5	28.5 [*]

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

単位：総投与放射能 (TAR) に対する割合 (%)

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

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

※低用量：投与 0.5 時間後、高用量：投与 2 時間後

(3) 排泄・分布（反復投与）

Fischer ラットに TP-¹⁴C-ペノキススラムを低用量(5 mg/kg 体重：一群雌雄各 5 匹)で反復経口投与（15 日間非標識体を低用量で反復強制経口投与した後、16 日目に TP-¹⁴C-ペノキス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	
性別	糞	尿	糞	尿
試料				
24 時間	52.4	20.5	21.3	64.8
168 時間	67.9	24.8*	26.8	70.2*

※ケージ洗浄液を含む。

(4) 胆汁排泄

Fischer ラットに TP-¹⁴C-ペノキススラムを低用量(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)、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-ペノキススラム及び Bz-¹⁴C-ペノキススラムを 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、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-ペノキススラム及び Bz-¹⁴C-ペノキススラムを 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スラムが 98.2%TAR 以上検出されたが、試験終了時 (日本土：処理 120 日後、米国土壌：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：シルト質壤土、処理 30 日後)、32.4%TAR (米：埴壤土、処理 365 日後)、10.6%TAR (米：シルト質壤土、処理 91 及び 179 日後) 及び 33.0%TAR (米：シルト質壤土、処理 365 日後) 検出された。分解物[2]及び[18]は処理 365 日後にそれぞれ 9.7%TAR 及び 10.0%TAR まで減少した。その他 2 種類[16]、[17]の分解物が認められたが最大でも 5.0%TAR 以下であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は米国シルト質土壤で最も多く発生し、試験終了時で 9.5%TAR であった。

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

ペノキスラムの好氣的土壤中における半減期は 10~44 日であった。

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

(3) 土壤吸脱着試験

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

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

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

(2) 水中光分解試験

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

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

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

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

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

(参照 8)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土(茨城)及び沖積埴壤土(福岡)を用いて、ペノキススラム及び分解物([2]、[12]、[20]及び[21])を分析対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は、ペノキススラムとして 1~5 日、ペノキススラムと分解物の合計として 11~155 日であった(表 7)。(参照 9)

表 7 土壌残留試験成績(推定半減期)

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

*容器内試験で純品、圃場試験で G: 粒剤及び EC: 乳剤を使用

6. 作物残留試験

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

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

表 8 作物残留試験成績

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

注) G: 粒剤、EC: 乳剤

- ・一部に検出限界未満を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、※印を付した。
- ・全てのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験より、玄米におけるペノキス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	雄 3	0, 200, 600, 2000	2000	-	投与による影響なし。	
		雌 3					
	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¹増加が、雌で会陰部の尿による被毛の汚れが認められたので、無毒性量は雄で 5.3 mg/kg 体重/日、雌で 5.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 20)

表 12 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ PT 延長 ・ 脳、腎及び精巣比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 低下 ・ 腎盂上皮鉍物沈着及び過形成
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 会陰部の尿による被毛の汚れ ・ 体重減少 ・ 体重増加抑制 ・ Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ 血清中 TP、Alb 及び T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 会陰部の尿による被毛の汚れ
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、500 及び 1000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 13 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた主な所見は表 14 に示されている。

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

表 14 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	・ ALP 増加	
500 mg/kg 体重/日以上	・ 肝比重量増加	・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大
100 mg/kg 体重/日以上	・ 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 (肝細胞質内リソソーム内高電子密度体の蓄積および滑面小胞体の増加)	100 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、450 及び 1500 ppm : 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

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

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

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、150、450及び1500 ppm：平均検体摂取量は表16参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表16 イヌ1年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

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

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

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

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（原体：0、5、50及び250 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表17参照）投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表17 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		5	50	250
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.1	51.0	255
	雌	5.1	50.9	254

各投与群で認められた主な所見（腫瘍性病変以外）は表18に示されている。

表18 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見(腫瘍性病変以外)

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

	<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)

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 (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)

1 3. 遺伝毒性試験

ペノキス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	0.1~5000 μ g/7 \uparrow ㄴ-ト (-S9)	陰性
			3.33~5000 μ g/7 \uparrow ㄴ-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

III. 総合評価

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た。組織内では血漿中 T_{max} 付近で肝、胃腸管、血液及び腎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、肝及び腎における放射能の大部分はペノキススラムであった。主要代謝経路は、ペノキススラムの水酸化、*O*-脱アルキル化及びグルクロン酸、硫酸及びグルタチオン抱合であると考えられた。

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であり、ペノキススラム及び代謝物[2]が認められた。主要代謝経路は、ペノキススラムの脱アルキル化等であると考えられた。

土壌中運命試験が実施されており、好氣的湛水条件下でペノキススラムの土壌中半減期は 11~34 日であり、主要分解物として[2]が認められた。好氣的条件下でペノキススラムの土壌中半減期は 10~44 日であり、主要分解物として分解物[2]、[12]、[18]及び[19]が認められた。

加水分解及び光分解試験が実施されており、ペノキススラムは加水分解に対して安定であった。水中光分解試験におけるペノキススラムの半減期は自然水及び緩衝液中で 0.33~0.37 日、主要分解物は TP-¹⁴C-ペノキススラムで分解物[20]、[22]及び[23]、Bz-¹⁴C-ペノキススラムでは分解物[21]であった。

火山灰軽埴土及び沖積埴土を用いて、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）が実施されており、推定半減期はペノキススラムとして 1~5 日であり、ペノキススラム及び分解物の合計としては 11~155 日であった。

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、玄米中におけるペノキススラムは、全ての時期で検出限界未満であった。

ペノキススラムの急性経口 LD_{50} はラットの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD_{50} はウサギの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} はラットの雌雄で 3.5 mg/L 超であった。急性神経毒性試験において神経毒性は認められなかった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 5.2 mg/kg 体重/日、マウスで 10.2 mg/kg 体重/日、イヌで 17.8 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 5.0 mg/kg 体重/日、マウスで 10.0 mg/kg 体重/日、イヌで 14.0 mg/kg 体重/日であった。慢性神経毒性試験において神経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、後述するように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存在しないことから、同腫瘍の増加はヒトへの外挿性は極めて低いものと結論した。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物の雄で 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/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、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、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった。ペノキススラムに遺伝毒性はないと考えられた。

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 ²
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：1000	母動物：1000 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)

² 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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)

ー：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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。

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
(安全係数)	100
(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>c</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>c</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>c</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>c</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>c</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>c</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>c</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>c</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>c</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）

<参照>

- 1 農薬抄録ペノキススラム（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、一部公表予定(HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 2 ペノキス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 ペノキススラムを用いた好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：ダウ・アグロ・サイエンス（米）、2002 年、未公表
- 5 ¹⁴C-標識 ペノキススラムを用いた好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：ダウ・アグロ・サイエンス（米）、2002 年、未公表
- 6 ペノキススラムの土壤吸着性試験（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 ペノキススラムの土壤残留試験成績：（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：食品安全委員会第82回会合資料1-1
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai82/dai82kai-siryou1-1.pdf>)
 - 35 「ペノキスラム」の食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第82回会合資料1-2 (URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai82/dai82kai-siryou1-2.pdf>)
 - 36 第29回食品安全委員会農業専門調査会 (URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyakun-dai29/index.html>)
 - 37 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、平成17年厚生労働省告示第499号）
 - 38 ペノキ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
 - 39 食品健康影響評価について：食品安全委員会第153回会合資料1-1-b (URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf>)
 - 40 食品安全委員会農業専門調査会総合評価第一部会第2回会合
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyakusougou1_dai2/index.html)
 - 41 暫定基準を設定した農業等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第153回会合資料1-4 (URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf>)
 - 42 ペノキ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

43 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会第10回会合

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai10/index.html)

44 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第18回会合 (URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai18/index.html)