府 食 第 1008 号
平成 21 年 10 月 22 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 5 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0523002 号をもって厚生労働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

ペントキサゾンの一日摂取許容量を 0.23 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ペントキサゾン

２００９年１０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 3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 4
○ 要約 6

Ⅰ．評価対象農薬の概要 7
１．用途 7
２．有効成分の一般名 7
３．化学名 7
４．分子式 7
５．分子量 7
６．構造式 7
７．開発の経緯 7

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 9
１．動物体内運命試験 9
（１）吸収 9
（２）分布 9
（３）代謝物同定・定量 11
（４）排泄 12
２．植物体内運命試験 14
３．土壌中運命試験 15
（１）好気的湛水土壌中運命試験 15
（２）温室内ポット中での土壌中運命及び後作物への移行性 16
（３）土壌吸着試験 17
４．水中運命試験 18
（１）加水分解試験 18
（２）水中光分解試験 18
５．土壌残留試験 19
６．作物等残留試験 19
（１）作物残留試験 19
（２）魚介類における最大推定残留値 20
７．一般薬理試験 21
８．急性毒性試験 22
（１）急性毒性試験 22

（２）急性毒性試験（代謝物）……22
９．皮膚感作性試験……23
１０．亜急性毒性試験……23
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）……23
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）……23
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）……24
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験……25
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）……25
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）……25
（３）18 カ月間発がん性試験（マウス）……27
１２．生殖発生毒性試験……28
（１）2 世代繁殖試験（ラット）……28
（２）発生毒性試験（ラット）……28
（３）発生毒性試験（ウサギ）……29
１３．遺伝毒性試験……29
１４．その他の試験－ラット膀胱粘膜上皮に及ぼす影響……31
（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……31
（２）ラットの膀胱粘膜上皮の初期変化の検索……32
（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……32
（４）2 回強制経口投与によるラット膀胱コメットアッセイ及び小核試験……33
（５）4 週間混餌投与によるラット膀胱コメットアッセイ及び小核試験……34
（６）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）……34

Ⅲ．食品健康影響評価……36

・別紙 1：代謝物/分解物略称……39
・別紙 2：検査値等略称……41
・参照……42

＜審議の経緯＞

1997 年	12 月	22 日	初回農薬登録
2006 年	5 月	8 日	農林水産省より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 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）（参照 46）
2006 年	10 月	16 日	第 5 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 47）
2008 年	1 月	31 日	追加資料受理（参照 48～54）
2008 年	2 月	15 日	第 19 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 55）
2009 年	3 月	2 日	農林水産省より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 56～59）
2009 年	6 月	10 日	第 24 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 60）
2009 年	8 月	21 日	第 54 回農薬専門調査会幹事会（参照 61）
2009 年	9 月	3 日	第 300 回食品安全委員会（報告）
2009 年	9 月	3 日	より 10 月 2 日　国民からの御意見・情報の募集
2009 年	10 月	20 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
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）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

（2006 年 12 月 20 日まで）
寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009 年 6 月 30 日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

（2009 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正

畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009 年 7 月 9 日から

＜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	根岸友惠
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	

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友惠
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

（2008 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

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

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、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稲）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性（ラット及びマウス）、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）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ペントキサゾン投与による影響は、主に肝細胞肥大、膀胱粘膜上皮過形成等の増殖性病変等であった。催奇形性、繁殖能に対する影響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、雌ラットで膀胱移行上皮乳頭腫が認められたが、メカニズム試験等の結果より、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 23.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.23 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：ペントキサゾン

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-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン

英名：3-(4-chloro-5-cyclopentyloxy-2-fluorophenyl)-5-isopropylidene-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

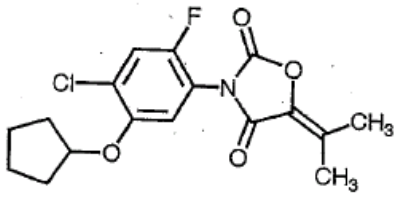
４．分子式

$C_{17}H_{17}ClFNO_4$

５．分子量

353.78

６．構造式



７．開発の経緯

ペントキサゾンは、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ならびにマツバイに有効である。

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

今回科研製薬株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（ひえ）がなされている。また、魚介類への残留基準値の設定が要請されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、ペントキサゾンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（^{14}C-ペントキサゾン）を用いて各種試験が実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はペントキサゾンに換算した。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．動物体内運命試験

（１）吸収

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

血漿及び赤血球中放射能濃度推移は表 1 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[1. (2)①～③]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）

表 1　血漿及び赤血球中放射能濃度推移

投与量	2 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
	血漿	赤血球	血漿	赤血球	血漿	赤血球	血漿	赤血球
T_{max} (時間)	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
$T_{1/2}$ (時間)	45.5	208	44.6	101	25.8	155	32.8	97.8

（２）分布

①　単回経口投与-1

Fischer ラット（一群雌雄各 3～6 匹）に ^{14}C-ペントキサゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

単回投与における組織分布は、表 2 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）

表 2 主要組織の残留放射能濃度(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)、膵臓(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)	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)、膵臓(0.40)、副腎(0.14)、リンパ節(0.11)、骨髄(0.09)、血漿(0.09)	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)、膵臓(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)

注) *: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

② 単回経口投与-2

Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)に ^{14}C-ペントキサゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度は、表 3 に示されている。性差は認められなかった。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、赤血球の他に腎臓で全血と同程度の残留が認められた。

その他の大部分の組織では放射能はほとんど検出されなかった。(参照 3)

表 3 主要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)

③ 反復経口投与

Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)に ^{14}C-ペントキサゾンを低用量で反復経口投与(14 日間非標識体を投与後、15 日目に ^{14}C-ペントキサゾンを単回経口投与)し、体内分布試験が実施された。

標識体投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度は、表 4 に示されている。単回投与における組織残留量との差は認められなかった。(参照 3)

表 4 主要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(0.03)、赤血球(0.02)、全血(0.01)
	雌	赤血球(0.03)、肝臓(0.02)、全血(0.01)

（3）代謝物同定・定量

^{14}C-ペントキサゾンを用いた体内分布試験[1. (2)①]、排泄試験[1. (4)①～③]における尿、糞、血漿、肝臓及び腎臓を試料として、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、肝臓及び腎臓における代謝物は表 5 に示されている。

糞中の主要な成分は、すべての試験群で未変化のペントキサゾンで、高用量群では総投与放射能（TAR）の 70%以上を占めた。単回投与試験-1 では、主要な代謝物はX、単回投与試験-2 ではIXであった。

尿中の主要代謝物は、すべての試験群で代謝物 X の抱合体であった。

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血漿中総残留放射能（TRR）の 2%未満であった。肝臓中の主要成分は、代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ及び 3 種類の未同定代謝物であった。

ペントキサゾンのラット体内における代謝経路は、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（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たと考えられた。（参照 2、3）

表 5　尿、糞、血漿、肝臓及び腎臓における代謝物(%TAR)

投与条件	試料	性別	親化合物	代謝物
2 mg/kg 体重 単回経口投与-1	尿	雄	－	X(5.42)
		雌	－	X(4.95)
	糞	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	雄	79.7	－
		雌	77.5	－
2 mg/kg 体重 単回経口投与-2	尿	雄	－	X(3.69)、XI(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)、XI(0.91)、Ⅷ(0.65)、Ⅱ(0.37)、Ⅵ(0.27)

投与条件	試料	性別	親化合物	代謝物
	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)、ⅩⅠ(0.43)、Ⅳ(0.28)、Ⅴ(0.15)、Ⅷ(0.10)、Ⅱ(0.05)、Ⅵ(0.04)
		雌	－	Ⅹ(1.03)、Ⅳ(0.47)、ⅩⅠ(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 反復経口投与	尿	雄	－	Ⅹ(2.15)、ⅩⅠ(1.23)、Ⅳ(1.03)、Ⅴ(0.55)、Ⅷ(0.34)、Ⅱ(0.19)、Ⅵ(0.14)
		雌	－	Ⅹ(1.39)、Ⅳ(1.74)、ⅩⅠ(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)
2 mg/kg 体重 単回経口投与*	血漿	雄	0.4	Ⅶ(5.5)、Ⅱ(1.7)、未抽出残渣(50.7)
		雌	1.2	Ⅶ(7.5)、Ⅱ(6.6)、未抽出残渣(19.0)
	肝臓	雄	4.6	Ⅳ(11.7)、Ⅶ(8.5)、Ⅴ(5.6)、Ⅱ(2.0)、Ⅲ(0.5)、未抽出残渣(11.4)
		雌	6.2	Ⅳ(10.5)、Ⅶ(8.6)、Ⅴ(9.1)、Ⅱ(5.6)、Ⅲ(0.3)、未抽出残渣(10.7)
500 mg/kg 体重 単回経口投与*	血漿	雄	－	Ⅱ(2.1)、Ⅶ(1.1)、未抽出残渣(56.8)
		雌	－	Ⅱ(5.8)、未抽出残渣(52.6)
	肝臓	雄	3.7	Ⅲ(17.7)、Ⅶ(3.9)、Ⅱ(5.7)、Ⅳ(5.5)、Ⅴ(2.3)、未抽出残渣(17.1)
		雌	4.4	Ⅲ(2.2)、Ⅶ(7.8)、Ⅱ(6.6)、Ⅳ(4.3)、Ⅴ(2.6)、未抽出残渣(20.3)

注）*：血漿中 T_{max} における組織中の代謝物（%TRR）
T_{max}：低用量群雄；2 時間、低用量群雌；0.5 時間、高用量群雌雄；9 時間
他の試験における放射能濃度はすべて 0～48 時間累計値
－：不検出

（4）排泄

① 尿及び糞中排泄（単回経口投与-1）

Fischer ラット（一群雌雄各 3～6 匹）に ^{14}C-ペントキサゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表 6 に示されている。低用量群の雌で初期の排泄が雄に比べてやや遅かった。主要排泄経路は投与量にかかわらず糞中で、投与後 72 時間で

約 90%TAR が排泄された。（参照 2）

表 6　尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

注）　*：ケージ洗液を含む

②　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 ^{14}C-ペントキサゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表 7 に示されている。排泄は速やかで、主要排泄経路は糞中であった。高用量群では低用量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）

表 7　尿中及び糞中排泄率（%TAR）

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

注）*：ケージ洗浄液を含む

③　尿及び糞中排泄（反復経口）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C-ペントキサゾンを低用量で反復経口投与（14 日間非標識体を低用量で反復経口投与した後、15 日目に ^{14}C-ペントキサゾンを同用量で単回経口投与）し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は、表 8 に示されている。排泄は速やかで、主要排泄経路は糞中であった。（参照 3）

表 8 糞及び尿中排泄率(反復経口、%TAR)

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

注) *：ケージ洗液を含む

④ 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雄 4～10 匹、雌 4～5 匹）に ^{14}C-ペントキサゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

本試験の実施方法に問題が認められたため、評価に用いるのは不適当と判断された。（参照 2）

2．植物体内運命試験

^{14}C-ペントキサゾンを用いて、水稲（品種 : Mars ジャポニカ種）における植物体内運命試験が実施された。

水耕試験：水耕栽培された 3 葉期の幼苗の水耕液中に、^{14}C-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、処理直後ならびに処理 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、^{14}C-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、処理直後ならびに処理 14、27、59 及び 137 日後（収穫期）に植物体が採取された。収穫期以外の採取時期の植物体は根部、茎部（わら）に分けられた。収穫期には植物体の他、もみが採取され、玄米ともみ殻に分けられた。

水耕試験における放射能と代謝物の分布は表 10 に示されている。

表 10　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*	0.16(0.75)	6.50(19.7)	0.068(74.8)
処理 14 日後*	0.67(4.90)	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

注）*：（ ）内は総処理放射能（TAR）に対する割合(%)

水耕液中の放射能は、1 日後で 25%TAR が、14 日後までに 52%TAR 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%TAR）が根部に、一部（処理 14 日後で 5%TAR）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 68.1%TRR（5.34 mg/kg）が親化合物であった。代謝物はⅢ、ⅩⅡ及びⅩⅢが 2～3%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 33.8%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 11 に示されている。

表 11　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
14 日	0.17	0.99	
27 日	0.35	1.14	
137 日	0.25(3.9)*	0.23(2.9)*	0.05(0.15)*
137 日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 未抽出残渣：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 未抽出残渣：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 未抽出残渣：0.044

注）*：（ ）内は処理量に対する割合（%TAR）、**：抱合体、斜線：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、収穫時を除くすべての調査時期で、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 は未抽出残渣中に存在し、その大部分は ^{14}C-グルコースからなるデンプンとして同定された。茎葉部（わら）中の放射能の 43%TRR は未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他、14%は ^{14}C-グルコースからなるセルロースとして同定された。

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小さく、地上部への移行性も少なかった。

水稲における主要代謝経路は、加水分解によって代謝物Ⅲが生成され、さらにⅩⅡを経てⅩⅢまたはⅥへ至るものと推定された。（参照 4）

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験

^{14}C-ペントキサゾンを 2 種の水田土壌［洪積土・埴壌土（山形）及び洪積土・火山灰含有軽埴土（茨城）］に乾土あたり 0.45 mg/kg の用量で土壌混和し、非滅菌湛水条件、畑条件及び滅菌湛水条件の 3 条件で、25±1℃、暗条件下でインキュベ

ートして、好気的湛水土壌中運命試験が実施された。インキュベート期間は、山形土壌及び茨城土壌で、非滅菌湛水条件ではそれぞれ 32 及び 45 週間、滅菌湛水条件では両土壌とも 32 週間、畑条件ではそれぞれ 24 及び 16 週間とされた。

湛水条件では、添加後の放射能は急速に土壌層に移行し、滅菌の有無にかかわらず、水層中の放射能濃度は土壌混和直後 1%TAR 未満であった。非滅菌土壌中には、処理 4 週間後にペントキサゾンが 73.3%TAR（山形土壌）及び 84.1%TAR（茨城土壌）存在した。ペントキサゾンは、山形土壌で 32 週間後 20.6%TAR まで減少したが、茨城土壌では 45 週間後で 48.5%TAR 残留していた。分解物としては、いずれの土壌でもⅩⅤが最大で 4～5%TAR 検出された他、分解物Ⅲ、Ⅴ、ⅩⅡ及びⅩⅣが最大で約 2%TAR 検出された。未抽出残渣中の放射能の約 50%はフミン画分に、残部はフミン酸及びフルボ酸画分に存在していた。滅菌湛水条件の土壌中では、ペントキサゾンが、32 週間後でもいずれの土壌中も 80%TAR 以上を占めた。その他に見いだされた分解物としては、Ⅲが最大で約 2%TAR 存在した。

畑条件では、ペントキサゾンの土壌中の残留量は、いずれの土壌でも土壌混和 2 週間後で約 80%TAR、16 週後には 25～33%TAR にまで減少した。親化合物は畑条件下では水田状態よりも速く分解した。同定された主要分解物はⅩⅣ及びⅤであり、ⅩⅣが最大値で 4～5%TAR、Ⅴが最大値で 3～4%TAR 検出された。

非滅菌湛水条件での $^{14}CO_2$ の累積発生量は、32 週間で 8.2～23.3%TAR に達した。$^{14}CO_2$ の発生に伴って、非抽出放射能量が 32 週間で 27.8～48.0%TAR に達した。滅菌条件下では $^{14}CO_2$ の発生はなく、32 週間での非抽出放射能量は、11%TAR 以下であった。ペントキサゾンは、土壌中で微生物によりその一部が CO_2 へ無機化されると考えられた。畑条件での $^{14}CO_2$ 発生は、16～24 週間で 22.8～30.8%TAR、非抽出放射能は 36.7～47.8% TAR であった。

ペントキサゾンの推定半減期は、非滅菌条件では山形土壌で 10.3 週、茨城土壌で 40.4 週、滅菌条件では山形土壌で 122 週、茨城土壌で 141 週と算出された。畑条件での推定半減期は、両土壌とも 6.8～6.9 週であった。

ペントキサゾン及び分解物ⅩⅡの山形土壌及び茨城土壌を用いた TLC（移動相：水）での移動性は Rf=0.03 及び 0.05 であり、土壌中での移動性は小さく、地下水への汚染はないと考えられた。（参照 5）

（２）温室内ポット中での土壌中運命及び後作物への移行性

^{14}C-ペントキサゾンを、ポット中の水田土壌［洪積土・火山灰含有軽埴土（茨城）］に添加し、ポット内での土壌中運命試験及び後作物への移行性試験が実施された。

ポット中の湛水土壌に、^{14}C-ペントキサゾンを乾土あたり 450 g ai/ha（0.89 mg/ポット）の用量で田面水処理し、98 日間 20～25℃の温室内で湛水状態が維持された（光源：自然太陽光）。処理 98 日後に落水させ、土壌を攪拌して畑条件とした後、処理 132 日後にだいず（品種：白鳥）を播種し、播種 104 日後まで栽培された。

処理直後ならびに処理 14、98 及び 132 日後（土壌のみ）に採取された田面水及

び土壌、播種 21 日及び 104 日後に採取されただいずの植物体が試料とされた。だいずの植物体は地上部と根部に分けられた。

水層中の放射能は、処理直後に 46.2%TAR であったが、14 日後には 1.04%TAR に減衰した。土壌中の放射能は、施用直後 64.6%TAR であったが、14 日後には 93.8%TAR となった。98 日後の土壌中の残留放射能は、77.7%TAR で、この間消失した放射能は $^{14}CO_2$ として揮散したと推定された。98 日以後播種時まで、土壌中放射能の有意な減少は認められなかった。

処理直後及び処理 14 日後の土壌中に検出された化合物は、ペントキサゾンのみ（62.3～62.4%TAR、0.32～0.36 mg/kg）であり、98 日後で 26.8%TAR（0.14 mg/kg）、132 日後で 19.8%TAR（0.10 mg/kg）となった。98 日以降の土壌中には、分解物Ⅴが 2.65～3.35%TAR、ⅩⅣが 2.10～2.41%TAR 検出された他、分解物Ⅰ、Ⅲ、ⅩⅡ及びⅩⅤがごく微量検出・同定された。分解物Ⅴ及びⅩⅣは、いずれも酸化的分解を受けた分解物であり、湛水土壌中運命試験[3. (1)]で検出された還元的分解物ⅩⅡ及びⅩⅤは、微量であった。

だいずを播種した時点での土壌中放射能は 76.9%TAR（0.397 mg/kg）であった。この土壌で栽培した、播種 104 日後のだいずの根部には、0.17%TAR（0.095 mg/kg）の放射能が検出され、同じ温室内に設置した対照区（ペントキサゾン処理をしていない土壌で栽培）よりも高い濃度であったが、地上部に検出された放射能は、0.26%TAR と極めて少なく、対照区と同程度であった。この結果から、だいずの地上部に検出された放射能の大半は、ポット内の土壌から吸収・移行したものではなく、無機化して温室内に揮散した $^{14}CO_2$ が取り込まれたものに由来すると考えられた。

ペントキサゾンは、湛水条件、畑条件いずれにおいても、土壌微生物により $^{14}CO_2$ にまで無機化されると考えられた。湛水条件では、主たる分解経路は、非生物的な加水分解による分解物Ⅲの生成と、土壌微生物が関与した還元的分解物であるⅩⅡ及びⅩⅤの生成であった。畑条件では、生物的分解によるⅤ及びⅩⅣの生成が主であり、加水分解は主たる分解経路ではなかった。また、本試験において、土壌残留化合物の後作物への移行についてだいずを用いて調査した結果、地上部への移行性は小さいと考えられた。（参照 6）

（３）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）、砂壌土（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）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

^{14}C-ペントキサゾンを、pH 4.0 及び 5.0（いずれも酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）ならびに pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 0.05 mg/L の濃度で添加し、25±0.2℃、暗所条件下で 14 または 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

ペントキサゾンの推定半減期は pH 4.0、5.0 及び 7.0 でそれぞれ 35.5、22.3 及び 4.75 日、pH 9.0 で 1.91 時間と、酸性条件より塩基条件で加水分解速度が速くなった。

すべての試験条件下で、10%以上 TAR を占めた分解物は、Ⅰ及びⅢであった。pH 4.0 及び 5.0 では分解物Ⅲがほぼ唯一の分解物であり、pH 7.0 及び 9.0 ではⅢの他にⅠが同定された。（参照 8）

（２）水中光分解試験

^{14}C-ペントキサゾンを滅菌酢酸緩衝液（pH 5.0）及び田面水（山形、pH 7.3）に加えて 0.05 mg/L の溶液を調製し、25℃でキセノン光（光強度：142 W/m^2、測定波長：290～800 nm）及び太陽光［東京、光強度：23.9 W/m^2（測定波長：290～400 nm）、光強度：381 W/m^2（：測定波長 290～800 nm）］を照射し、ペントキサゾンの水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、キセノン光照射区において、緩衝液及び田面水中で、それぞれ 16.2 及び 4.5 日、太陽光照射区において、緩衝液及び田面水中で、それぞれ 24.0 及び 3.6 日と算出された。加水分解要因を除いた、光分解のみによる推定半減期は、キセノン光照射区において、緩衝液及び田面水中では、それぞれ 34.0 及び 8.4 日であり、太陽光下［北緯 35 度（東京）、春］に換算すると、それぞれ 79.6 及び 20.0 日と算出された。太陽光照射区における、光分解のみによる推定半減期は、田面水中で 8.4 日であったが、緩衝液中では、光照射区と暗対照区で推定半減期に差が認められず、計算できなかった。田面水中では、光照射によって分解速度が急速に高まったことから、田面水中の何らかの物質による光増感効果により、光分解が促進されたと考えられた。

緩衝液中では、光源の種類に関わりなく、分解物としてⅢが検出されたが、暗所対照区に比べ、光照射区で値が小さくなっているので、分解物Ⅲは比較的容易に直接光分解を受けやすいと考えられた。また、光分解により $^{14}CO_2$ が発生したと推定された。

田面水中での主要分解物は、光源の種類にかかわらずⅠ及びⅢであった。これらの加水分解物は、暗所対照区では経時的に増加したのに対し、光照射区ではほぼ一定の水準で推移したことから、加水分解により生成する一方で、光分解を受けて減衰したものと考えられた。また、光分解により $^{14}CO_2$ が発生した他に、多種類の高極性物質が存在したが、いずれも 4%TAR 以下であった。

光照射下における、田面水中でのペントキサゾンの主要分解経路は、加水分解によるⅠ及びⅢの生成、それら分解物の光分解による $^{14}CO_2$ までの無機化であると考えられた。（参照 9）

５．土壌残留試験

洪積火山灰土・軽埴土（茨城）及び洪積土・埴壌土（大阪）を用いて、ペントキサゾン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。

推定半減期は表 12 に示されている。（参照 10）

表 12　土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）
			ペントキサゾン
容器内試験	0.5 mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	28.3
		洪積土・埴壌土	28.7
圃場試験	450 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	23.3
		洪積土・埴壌土	5
	450 g ai/ha ×2	洪積火山灰土・軽埴土	40.2
		洪積土・埴壌土	10

注）　*：容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

水稲及びひえを用いて、ペントキサゾン、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。

結果は表 13 に示されている。水稲（玄米）及びひえ（種子）では、ペントキサゾン及び各代謝物はすべて定量限界未満であった。（参照 11～14）

表 13　作物残留試験成績

作物名 実施年	試験圃場数	使用量,剤形 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					ﾍﾟﾝﾄｷｻﾞﾝ		VI		VI抱合体		XII		XIII	
					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	<0.02	<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	<0.02	<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 (稲わら) 1994年	2	430,SC	1	91	0.23	0.11*	<0.07	<0.07	<0.05	<0.05	<0.03	<0.02	<0.03	<0.03
			2		0.14	0.07*	<0.07	<0.07	<0.05	<0.05	<0.03	0.02*	<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*	<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*		
			2		<0.02	<0.02	<0.07	<0.07	<0.05	<0.05	0.03	0.02*		
水稲 (稲わら) 2000年	2	450,EC	2	90-101	<0.02	<0.02								
ひえ (脱穀した種子) 2003年	2	145,SC	2	128-135	<0.01	<0.01								

注）ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数
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、*印を付した。
・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

（2）魚介類における最大推定残留値

ペントキサゾンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 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産 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 57）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ペントキサゾンを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表

14 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、ペントキサゾンが最大の残留を示す使用条件で水稲に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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行った。

表 14　食品中より摂取されるペントキサゾンの推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均（体重：53.3 kg）		小児（1~6 歳）（体重：15.8 kg）		妊婦（体重：55.6 kg）		高齢者（65 歳以上）（体重：54.2 kg）	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.074	94.1	6.96	42.8	3.17	94.1	6.96	94.1	6.96
合計			6.96		3.17		6.96		6.96

・残留値は最大推定残留値を用いた。
・玄米のデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
・「ff」：平成 10 ~12 年の国民栄養調査（参照 62～64）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
・「摂取量」：残留値から求めたペントキサゾンの推定摂取量（μg/人/日）

7．一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 15）

表 15　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) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5 雌 5	0、19.5、78.1、313、1,250、5,000 (腹腔内)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重以上：認知力及び運動性の低下、運動失調、筋緊張の低下、反射の低下、自律神経系の異常 5,000 mg/kg 体重: 投与後 4 日以内に死亡（雄 2 例、雌 5 例）
	一般状態	日本白色種ウサギ	雄 3	0、19.5、78.1、313、1,250、5,000 （経口）	5,000	－	投与による影響なし
	体　温	日本白色種ウサギ	雄 3	0、19.5、78.1、313、1,250、5,000 （経口）	5,000	－	投与による影響なし

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸循環器系	血圧・心拍数、心電図、呼吸	日本白色種ウサギ	雄 3	0、19.5、78.1、313、1,250、5,000 (経口)	5,000	－	投与による影響なし

注) 検体は、1%Tween80 水溶液に懸濁して用いた。 －：最小作用量が設定できなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

ペントキサゾン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 16～19）

表 16 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 6 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス (雌雄各 6 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット (雌雄各 6 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC_{50}（mg/L）		症状及び死亡例なし
		>5.1	>5.1	

（２）急性毒性試験（代謝物）

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が実施された。各試験の結果は表 17 に示されている。

表 17 急性毒性試験結果概要

検体	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
	雄	雌	
代謝物Ⅲ	>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	>5,000	>5,000	自発運動量減少（雄）、雌では症状なし 死亡例なし

９．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）

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 12 匹）を用いた混餌（原体：0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18　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 19 に示されている。死亡例はなかった。

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ので、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）

表 19　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	・体重増加抑制 ・Ht、MCV 減少 ・肝絶対及び比重量[1]増加 ・腎比重量増加 ・胆管増生 ・小葉周辺性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝絶対重量増加 ・副腎比重量増加 ・肝腫大 ・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	・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（原体：0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 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 20　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 21 に示されている。

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ので、無毒性量は雄で 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）

表 21　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	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・膀胱粘膜上皮好酸性小体沈着 ・膀胱粘膜上皮過形成	・RBC 減少 ・AST、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（原体：0、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22　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 23 に示されている。

死亡例はなかった。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、検体投与との関連性はないと判断された。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大等が観察されたので、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 24）

表 23　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	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・肝細胞肥大（小葉周辺～中間帯）	・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

１１．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、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24　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 25 に示されている。死亡例はなく、一般状態に検体投与による影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の雄に認められた肝細胞肥大（び漫性）は同群の雌にも認められ、発生頻度に統計学的有意差はなかったが、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 投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 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）

表 25　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	・ALP、T.Chol 増加 ・肝細胞肥大（び漫性）	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大（び漫性）
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（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、26、52 及び 78 週齢で各群 10 匹を計画殺）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 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 26　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	180
	雌	8.74	43.8	225

対照群と各投与群間の死亡率に、有意差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27 に、膀胱粘膜増殖性病変については表 28 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を行った。

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び漫性粘膜上皮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。また、5,000 ppm 投与群の雌で膀胱の移行上皮乳頭腫が発生した。（参照 27）

（膀胱の増殖性病変の発生機序及び遺伝毒性学的影響については、[14. (1)～(6)]を参照）

表 27　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	・体重増加抑制 ・TG 減少 ・尿量増加、尿比重減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・膀胱び漫性粘膜上皮過形成、膀胱限局性粘膜上皮過形成 ・胆管増生（病変の程度増加）	・外陰部被毛の尿による汚れ及び湿潤 ・体重増加抑制 ・Ht、Hb、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 ・膀胱び漫性粘膜上皮過形成 ・胆管増生（発生頻度、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 28　2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）で認められた膀胱粘膜増殖性病変

性別	雄				雌			
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
投与群（ppm）	0	200	1,000	5,000	0	200	1,000	5,000
膀胱粘膜移行上皮 乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	11**
膀胱粘膜移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱粘膜上皮 び漫性過形成	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 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹、衛星群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、80、400 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 18 カ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[10. (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 29　18 カ月間発がん性試験（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

対照群と各投与群間の死亡率に有意差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ので、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）

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 24 匹)を用いた混餌(原体:0、50、1,000 及び 10,000 ppm:平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30　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 31 に示されている。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雄で腎絶対及び比重量増加等が、雌で体重増加抑制等が認められ、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ので、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、F_1 雄：85.5 mg/kg 体重/日、F_1 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）

表 31　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	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加	・肝比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加	・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（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

胎児では生存率、体重、性比等に投与の影響は認められず、形態学的検査でも検体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）

（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（原体： 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で肛門周囲の被毛汚染の増加、摂餌量減少が認められた。この群は流産の出現頻度が、対照群より有意に高かった他、死亡が 2 例、早産が 1 例認められた。300 mg/kg 体重/日投与群で死亡が 1 例、流産が 2 例、早産が 1 例認められ、いずれも対照群より出現頻度が高かった（有意差なし）。死亡個体及び流産または早産の認められた個体を剖検したところ、ガスまたは内容物による大腸膨満が認められた。

胎児では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、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 31）

１３．遺伝毒性試験

ペントキサゾン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、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及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 32 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* の小核試験を含めた他の試験ではすべて陰性であった。また、ペントキサゾンのラット膀胱を用いたコメットアッセイ及びラット骨髄を用いた小核試験[14. (5)及び(6)]の結果も併せて考えると、ペントキサゾンには生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 32～36）

表 32　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	基本ストリーク法： 625～10,000 μg/site (-S9) 生残菌法： 1,250～20,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella. typhimurium* (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) *Escherichia. coli* （WP2 *uvrA*⁻株）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）	25～100 μg/mL (+/-S9)	陽性 [1)]
in vivo	小核試験	ICR マウス (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

注）+/-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陽性

代謝物Ⅲ、Ⅵ、Ⅷ及びX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アッセイ、Xのマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 33 に示されている。

代謝物Ⅷ及びXの染色体異常試験及び代謝物Xのコメットアッセイにおいて陽性の結果が得られたが、代謝物Ⅷではコメットアッセイ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ので、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すべて結果は陰性であった。（参照 37～41、49～53）

表 33　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	*S. typhimurium* （TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株） *E. coli* WP2（*uvrA* 株）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物Ⅵ	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株） *E. coli* WP2（*uvrA* 株）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (-S9) 78.1～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9)	陰性
代謝物Ⅷ	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA97、TA98、 TA100、TA1535 株） *E. coli* WP2（*uvrA* 株）	1.2～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来（CHL）細胞	75～600 μg/mL (-S9) 150～500 μ g/mL (+S9) 37.5～300 μg/mL (-S9)	陽性
	コメットアッセイ	チャイニーズハムスター肺由来（CHL）細胞	42.5～340 μg/mL (+/-S9)	陰性
代謝物X	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli* WP2（*uvrA* 株）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		S. typhimurium（TA97 株） *E. coli* WP2（*uvrA* 株）	1.2～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	弱陽性 1)
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来（CHL）細胞	20～280 μg/mL (-S9) 6.25～25 μ g/mL (+S9)	陽性
	コメットアッセイ	チャイニーズハムスター肺由来（CHL）細胞	506～1,200 μg/mL (-S9) 12.5～100 μ g/mL (+S9) 31.3～500 μg/mL (-S9)	陽性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	31.3、62.5、125 mg/kg 体重（単回腹腔内投与）	陰性

注）+/-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

１４．その他の試験－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[11. (2)]において、5,000 ppm 投与群の雌雄にび漫性の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[11. (1)]、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]及びマウスを用いた発がん性併合試験[11. (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 34 に示されている。

表 34 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			
性別	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（不当分散の場合）
*：$p<0.05$

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）

（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（原体：0、1,000 及び 5,000 ppm）投与し、投与開始 1、3、7 及び 14 日目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 日目に 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 日目に 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（または 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 日目に 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ならびに増殖活性の亢進は認められなかった。（参照 43）

（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（原体：0

及び 5,000 ppm）投与し、投与開始 4 及び 8 週目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、混餌開始 2、3、4、6 及び 8 週目に膀胱を採取し、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、投与開始 8 週目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、投与開始 2 週後に、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 35 に示されている。

表 35 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[14. (1)～(3)]の結果より、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。（参照 44）

（4）2 回強制経口投与によるラット膀胱コメットアッセイ及び小核試験

ペントキサゾン原体の、*in vivo* における遺伝毒性学的影響を検討するため、Fischer ラット（一群雌 5 匹）に、ペントキサゾンを 2 回強制経口（原体 : 0、1,000

及び 2,000 mg/kg 体重/日、1 日 1 回、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、膀胱コメットアッセイ及び小核試験が実施された。陽性対照群として、コメットアッセイでは *N*-メチル N-ニトロソウレア（MNU：35 mg/kg 体重）が、小核試験ではマイトマイシン C（MMC：1.0 mg/kg 体重）が、それぞれ用いられた（単回腹腔内投与）。

最終投与 3 及び 24 時間後に採取した膀胱を用いたコメットアッセイでは、DNA 損傷を示す指標に関して、検体投与群と溶媒対照群で有意な差は認められなかった。併せて実施した Neutral diffusion assay において、検体投与による細胞傷害性は認められなかった。

最終投与 24 時間後に採取した骨髄を用いた小核試験では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験条件下では、ペントキサゾンは Fischer ラットの雌の膀胱に対し、DNA 損傷性及び骨髄小核誘発性を示さないと考えられた。（参照 58）

（５）4 週間混餌投与によるラット膀胱コメットアッセイ及び小核試験

ペントキサゾン原体の、*in vivo* における遺伝毒性学的影響を検討するため、Fischer ラット（一群雌 5 匹）を用いた、4 週間混餌（原体：0、2,000 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は 0、149 及び 361 mg/kg 体重/日）投与による、膀胱コメットアッセイ及び小核試験が実施された。陽性対照群として、コメットアッセイでは MNU（35 mg/kg 体重）が、小核試験では MMC（1.0 mg/kg 体重）がそれぞれ用いられた（単回腹腔内投与）。

投与群で死亡例は認められなかった。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。

試験終了時に採取した膀胱を用いたコメットアッセイでは、DNA 損傷を示す指標に関して、検体投与群と溶媒対照群で有意な差は認められず、過形成が生じている膀胱に関しても、検体投与による DNA 損傷作用は認められなかった。併せて実施した Neutral diffusion assay において、検体投与による細胞傷害性は認められなかった。

試験終了時に採取した骨髄を用いた小核試験では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験条件下では、ペントキサゾンは Fischer ラットの雌の膀胱に対し、DNA 損傷性及び骨髄小核誘発性を示さないと考えられた。（参照 59）

（６）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）

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（0.5 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、用量相関性に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 54）

Ⅲ. 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評価を実施した。

^{14}C で標識したペントキサゾンのラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与されたペントキサゾンの血漿中 T_{max} は、低用量群で投与 0.5～2 時間後、高用量群で投与 9.0 時間後であった。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、その後速やかに減衰し、特定組織への蓄積は認められなかった。主要排泄経路は糞中であり、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、糞中では親化合物及び代謝物Ⅸであり、また、Ⅱ、Ⅳ、Ⅴ及びⅧも検出された。尿中からは、代謝物Ⅴ、Ⅹ及びⅩⅠの各種抱合体ならびにⅣが検出された。肝臓中にはⅢ、Ⅴ及びⅦが検出された。

主要代謝経路はペントキサゾンのイソプロピリデン二重結合への水の付加、イソプロピリデンの酸化、オキサゾリジン環の加水分解、シクロペンチル環の酸化、脱シクロペンチル化及びアニリドの加水分解であり、さらにグルタチオンの付加、硫酸抱合化あるいはグルクロン酸抱合化を受け、多数の代謝産物を生じたと考えられた。

^{14}C で標識したペントキサゾンの水稲を用いた植物体内運命試験が実施された。水耕試験、土耕試験いずれも地上部への移行はわずかであった。一方水稲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。

水稲及びひえを用いて、ペントキサゾンならびに代謝物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。玄米及びひえの種子中におけるペントキサゾン及び代謝物は、すべての時期で定量限界未満であった。また、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。

各種毒性試験から、ペントキサゾン投与による影響は、主に肝細胞肥大、膀胱粘膜上皮過形成等の増殖性病変等であった。繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄にび漫性の膀胱粘膜上皮過形成が増加し、雌ではさらに膀胱移行上皮乳頭腫が発生したことから、膀胱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ための試験が実施された。その結果、ペントキサゾンによる膀胱粘膜の変化は、尿性状の変化あるいは尿中代謝物の変異原性によるものではないと考えられた。また、ラットを用いたペントキサゾン原体の経口投与による膀胱コメットアッセイ及び小核試験の結果が陰性であったことからも、膀胱の腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、細胞増殖活性の亢進が誘発された結果引き起こされたものであると推察された。ラットの慢性毒性/発がん性併合試験において、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、イヌでは亜急性及び慢性毒性試験ともに膀胱粘膜病変は認められず、慢性毒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。

各種試験結果から、食品中の暴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及び最小毒性量は表 36 に示されている。

表 36　各試験における無毒性量及び最小毒性量

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：0、4.65、23.6、117、606 雌：0、5.24、26.1、129、664	雄：117 雌：26.1	雄：606 雌：129	雌雄：胆管増生等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200、1,000、5,000 ppm 雄：0、6.92、35.2、180 雌：0、8.74、43.8、225	雄：35.2 雌：43.8	雄：180 雌：225	雌雄：膀胱び漫性粘膜上皮過形成等 （雌で膀胱移行上皮乳頭腫発生増加）
	2 世代 繁殖試験	0、50、1,000、10,000 ppm 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	親動物及び児動物 P 雄：71.2 P 雌：84.5 F_1 雄：85.5 F_1 雌：98.6	親動物及び児動物 P 雄：716 P 雌：821 F_1 雄：858 F_1 雌：986	親動物 雄：腎絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制等 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）
	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：0、9.79、48.0、251、1,240 雌：0、10.9、54.3、271、1,430	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
	18 カ月間 発がん性 試験	0、80、400、2,000 ppm 雄：0、7.88、41.4、203 雌：0、7.59、37.1、191	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）

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：1,000	母動物：300 胎児：－	母動物：死亡、流産及び早産 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：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：肝細胞肥大等

注） 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。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 23.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.23 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

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

＜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 *N*-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-*N*-(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-[(*E*)-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-[(*Z*)-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	*N*-(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（*E*） 3-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(1*R**,3*R**)-3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ]フェニル]-5-[(*E*)-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（*Z*） 3-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(1*R**,3*R**)-3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ]フェニル]-5-[(*Z*)-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（*E*） 3-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(1*R**,3*S**)-3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ]フェニル]-5-[(*E*)-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（*Z*） 3-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(1*R**,3*S**)-3-ヒドロキシシクロペンチルオキシ]フェニル]-5-[(*Z*)-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-ｼｸﾛﾍﾟﾝﾁﾙ体-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		*N*-(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

記号	名称(略称)	化　学　名
Ⅶ		*E*-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-[(*E*)-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
		Z-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-[(*Z*)-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
Ⅸ		*N*-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(3-オキソ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
ⅩⅠ		*N*-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)アセタミド
ⅩⅡ		*N*-(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
ⅩⅢ	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
ⅩⅣ	脱-ｼｸﾛﾍﾟﾝﾁﾙ体-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
ⅩⅤ	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）］
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-ブロモ-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）
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
MMC	マイトマイシン C
MNU	*N*-メチル *N*-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
TLC	薄層クロマトグラフ
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

＜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）、2009 年、一部公表

2　^{14}C-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）残留農薬研究所、1995 年、未公表

3　^{14}C-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稲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）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）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）化学分析コンサルタント、1995 年、未公表

8　加水分解試験：（財）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）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）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）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）化学分析コンサルタント、1995～2003 年、未公表

13　水稲玄米中の代謝分解物残留分析結果：（財）残留農薬研究所、1995～2003 年、未公表

14　水稲玄米中の代謝分解物残留分析結果：（株）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）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）、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）、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）、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）、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）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）、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）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）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）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）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）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)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）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）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）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）、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）、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）、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）、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）、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）、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）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）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）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）、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）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）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）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
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pentonazone-180523.pdf）

46 第 144 回食品安全委員会
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai144/index.html）
47 第 5 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai5/index.html）
48 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）、2008 年、未公表
49 A-1957（化合物Ⅷ）細菌を用いる復帰変異原性試験：（財）残留農薬研究所、2007 年、未公表
50 A-1957（化合物Ⅷ）CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験：（財）残留農薬研究所、2007 年、未公表
51 A-1957（化合物Ⅷ）CHL 細胞を用いたコメットアッセイ：（財）残留農薬研究所、2007 年、未公表
52 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）残留農薬研究所、2007 年、未公表
53 A-0507（化合物X）CHL 細胞を用いたコメットアッセイ：（財）残留農薬研究所、2007 年、未公表
54 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）残留農薬研究所、2008 年、未公表
55 第 19 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai19/index.html）
56 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）、2009 年、未公表
57 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
58 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）残留農薬研究所、2008 年、未公表
59 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）残留農薬研究所、2008 年、未公表
60 第 24 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai24/index.html）
61 第 54 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai54/index.html）
62 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000 年
63 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2001 年
64 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2002 年