

プロチオコナゾール (案)

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」(平成16年2月5日付け食安発第0205001号)に基づく残留基準の新規の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：プロチオコナゾール [Prothioconazole (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

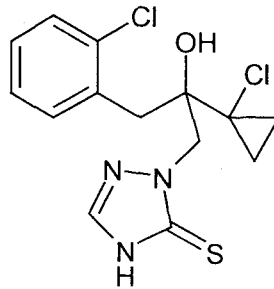
トリアゾリンチオン構造を有する殺菌剤である。他のトリアゾール系殺菌剤と同様に脂質生合成経路中の2,4-メチレンジヒドロラノステロールのC14位の脱メチル化を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione (IUPAC)

2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$
分子量	344.3
水溶解度	0.005 g/L (pH 4, 20°C) 0.3 g/L (pH 8, 20°C) 2.0 g/L (pH 9, 20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.05$ (非緩衝液, 20°C) $\log_{10}Pow = 4.16$ (pH 4, 20°C) $\log_{10}Pow = 3.82$ (pH 7, 20°C) $\log_{10}Pow = 2.00$ (pH 9, 20°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

本剤については、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」（平成16年2月5日付け食安発第0205001号）に基づき、小麦、大麦、大豆、らっかせい、小豆類、えんどう、その他の豆類、てんさい、なたね、乳、牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛の腎臓、牛の食用部分、豚の肝臓、豚の腎臓、豚の食用部分、山羊の筋肉、山羊の脂肪、山羊の肝臓、山羊の腎臓、山羊の食用部分、羊の筋肉、羊の脂肪、羊の肝臓、羊の腎臓、羊の食用部分、馬の筋肉、馬の脂肪、馬の肝臓、馬の腎臓、馬の食用部分、家きんの肝臓に係る残留基準の設定が要請されている。

海外での使用方法(米国)

480 g/L プロチオコナゾールフロアブル

作物	適用病害名	1回あたりの使用量	栽培期間中総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
小麦	<i>Puccinia recondita</i> <i>Pyrenophora tritici-repentis</i> <i>Septoria tritici</i> <i>Fusarium spp.</i>	0.31~0.42 L/ha	0.68 L/ha	収穫30日前まで	1回以内	散布
大麦	<i>Cochliobolus sativus</i> <i>Pyrenophora teres</i> <i>Rhynchosporium secalis</i>	0.20~0.31 L/ha	0.68 L/ha	収穫32日前まで	2回以内	
	<i>Fusarium spp.</i>	0.31~0.42 L/ha				
だいず	アジアさび病 うどんこ病	0.18~0.22 L/ha	0.66 L/ha	収穫21日前まで	3回以内	
豆類(乾燥子実、だいずを除く)	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>					
レンズマメ ヒヨコマメ	<i>Ascochyta rabiei</i> <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> <i>Ascochyta LIB. spp.</i>	0.31~0.42 L/ha	1.2 L/ha	収穫7日前まで	3回以内	

480 g/L プロチオコナゾールフロアブル (つづき)

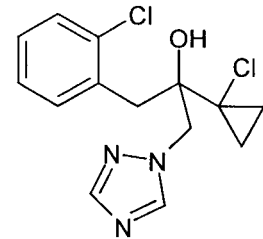
作物	適用病害名	1回あたりの使用量	栽培期間中総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
らっかせい	<i>Leptosphaeria avenaria f. sp.</i> <i>Leptosphaerulina crassiasca</i> <i>Mycosphaerella arachidis</i> <i>Mycosphaerella berkeleyi</i> <i>Puccinia arachidis</i> <i>Calonectria crotalariae</i> <i>Rhizoctonia DI. Spp.</i> <i>Sclerotium rolfsii SACC.</i>	0.37~0.42 L/ha	1.7 L/ha	収穫14日前まで	4回以内	散布
てんさい	うどんこ病 褐斑病 根腐病	0.31~0.42 L/ha	1.2 L/ha	収穫7日前まで	3回以内	
なたね	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	0.31~0.42 L/ha	0.83 L/ha	収穫36日前まで	2回以内	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

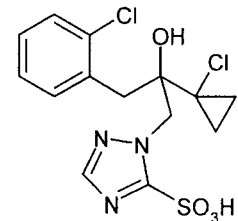
- ・ プロチオコナゾール
- ・ 2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(以下、代謝物M17という。)



【代謝物M17】

② 分析法の概要

均質化した試料にメタノール、30%過酸化水素水及び炭酸水素ナトリウムを加え、65±2℃に加熱し、2時間保つ。この操作により、プロチオコナゾールは代謝物M07及び代謝物M17の混合物に変換される(変換率は一定でない)。溶液を室温まで冷却後、安定同位体(¹³C₂、¹⁵N₃)で標識した代謝物M07及び代謝物M17を含む内部標準溶液を加え、C18カラムに通して得られた溶液を等量の1%酢酸溶液と混合し、高速液体クロマトグラフ/質量分析計(HPLC-MS/MS)で定量し



【代謝物M07】

た。

分析の過程で、プロチオコナゾールは代謝物M07及び代謝物M17に変換されるため、プロチオコナゾール由来の代謝物M17と、もともと代謝物M17として残留している代謝物M17が、合わせて代謝物M17として定量される。

作物残留試験の結果及び定量限界については、定量された代謝物M17含量に換算係数1.1を用いてプロチオコナゾールに換算した。

定量限界：0.02 ppm～0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

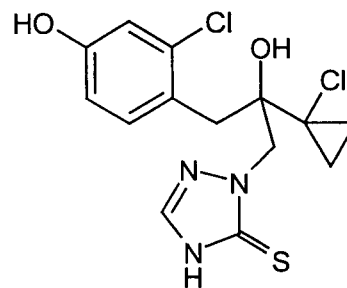
海外で実施された作物残留試験の結果の概要を、別紙1にまとめた。

4. 乳牛における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ プロチオコナゾール
- ・ 代謝物M17
- ・ 2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
(以下、代謝物M09という。)



【代謝物M09】

② 分析法の概要

試料にL-システイン塩酸塩、水及び塩酸を加えた後、内部標準物質として安定同位体で標識した標準品（ $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3]$ プロチオコナゾール、 $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{C}_3]$ 代謝物M17及び $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{C}_3]$ 代謝物M09）を加え、得られた溶液を2時間加熱還流して加水分解した。酸加水分解後、ジクロロメタン/アセトン混液（3/2, v/v）で2回分配した。有機層にL-システイン塩酸塩水溶液を加えた後、水層のみになるまで濃縮後、アセトニトリルと水を加えて定容し、ろ過した後、液体クロマトグラフ/質量分析計（LC-MS/MS）で定量した。

定量限界：

（筋肉）プロチオコナゾール、代謝物M09：0.01ppm、代謝物M17：0.002ppm

（脂肪）プロチオコナゾール：0.012ppm、代謝物M09：0.008ppm、

代謝物M17：0.005ppm、

（腎臓）各成分とも0.003ppm

（肝臓）プロチオコナゾール、代謝物M09：0.001ppm、代謝物M17：0.003ppm

（乳）プロチオコナゾール、代謝物M09：0.003ppm、代謝物M17：0.001ppm

(2) 残留試験の概要と結果

乳牛 10 頭(処理群各 3 頭、無処理群は 1 頭)に対し、飼料中濃度にしてプロチオコナゾール 9.9 ppm、29.5 ppm 及び 98.4 ppm 相当を含有するゼラチンカプセルを 29 日間にわたって摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓中のプロチオコナゾール、代謝物 M17 及び代謝物 M17 並びにこれらの抱合体を測定した。また、乳については、投与開始後 0、4、8、12、16、18、20、22、24、26 及び 28 日目の各日朝夕に搾乳したものを測定した。結果については表 1 参照。

表 1. 組織中の最大残留 (ppm)

	9.9 ppm 投与群	29.5 ppm 投与群	98.4 ppm 投与群
筋肉		0.004	0.009
脂肪	<0.012	0.019	0.090
肝臓	0.123	0.303	1.005
腎臓	0.079	0.243	1.155
乳		<0.003	0.006

上記の結果に関連して、米国及びカナダにおいては畜牛における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^註) を 20 ppm としている。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

5. 産卵鶏における残留試験

産卵鶏における移行性試験は実施されていないが、別途、代謝試験が実施されている。

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ プロチオコナゾール
- ・ 代謝物 M17

③ 分析法の概要

試料に L-システイン塩酸塩、水及び塩酸を加えた後、内部標準物質として安定同位体で標識した標準品 ($[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3]$ プロチオコナゾール及び $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{C}_3]$ 代謝物 M17) を加え、得られた溶液を 2 時間加熱還流して加水分解した。酸加水分解後、ジクロロメタン/アセトン混液 (3/2, v/v) で 2 回分配した。有機層に L-システイン塩酸塩水溶液を加えた後、水層のみになるまで濃縮後、アセトニトリルと水を加えて定容し、ろ過した後、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (HPLC-MS/MS) で定量した。

定量限界: 各成分とも 0.01 ppm

(2) 代謝試験の概要と結果

¹⁴C で標識したプロチオコナゾールを飼料中濃度として 171 ppm あるいは 163 ppm に相当する量を 0.5%トラガカント水溶液に懸濁させ、産卵鶏に対して 3 日間経口投与し、鶏卵、筋肉、脂肪及び肝臓中に含まれるプロチオコナゾールと関連代謝物を測定した。

プロチオコナゾール及び代謝物 M17 ならびにこれら両化合物の抱合体の残留濃度は、筋肉で 0.018~0.031 ppm、脂肪で 0.14~0.29 ppm、肝臓で 1.7~1.8 ppm であり、鶏卵では 0.014~0.017 ppm であった。

また、上記の結果に関連して、米国では MTDB を 0.455 ppm と評価しており、この値から算出されるプロチオコナゾール及び代謝物 M17 ならびにこれら両化合物の残留は筋肉、脂肪及び鶏卵には認められないと推測している。MTDB での肝臓における推定濃度は 0.005 ppm であったが、代謝試験濃度が高濃度で実施されていることから、肝臓については両測定化合物の定量限界の和を残留基準値とすることが適切とされている。

6. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 20 年 6 月 2 日付け厚生労働省発食安第 0602004 号により食品安全委員会あて意見を求めたプロチオコナゾールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている

無毒性量：1.1mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2 年間

安全係数：100

ADI：0.011 mg/kg 体重/day

7. 諸外国における状況

2008 年に JMPR における毒性評価が行われ ADI が設定されている。国際基準が設定されている。米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダ、EU、オーストラリアにおいては穀類及び畜産物に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロチオコナゾール及び代謝物 M17

（ただし、畜産物においてはこれら 2 化合物の抱合体を含む）

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、食品中の暴露評価対象物質としてプロチオコナゾール（親化合物）及び代謝物M17と設定されている。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までプロチオコナゾールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	6.4
幼小児 (1~6歳)	13.8
妊婦	5.6
高齢者 (65歳以上)	5.9

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。なお、高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

プロチオコナゾール 海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	
小麦 (玄麦)	17	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目: 0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目: 0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目: 0.25~0.30 L/ha 2回目: 0.41~0.44 L/ha 散布	2回	36, 40, 46, 50日 圃場A: <0.02 (2回, 36日) (#) (注)
					35, 39, 44, 49日 圃場B: <0.02 (2回, 35日) (#)
					42日 圃場C: <0.02 (#)
					42日 圃場D: <0.02 (#)
					41日 圃場E: <0.02 (#)
					38日 圃場F: <0.02 (#)
					10日 圃場G: <0.02 (#)
					35日 圃場H: <0.02 (#)
					33日 圃場I: <0.02 (#)
					43日 圃場J: <0.02 (#)
					39日 圃場K: <0.02 (#)
					46日 圃場L: <0.02 (#)
					32日 圃場M: <0.02 (#)
					42日 圃場N: <0.02 (#)
					43日 圃場O: <0.02 (#)
					42日 圃場P: <0.02 (#)
					37日 圃場Q: <0.02 (#)
小麦 (玄麦)	16	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目: 0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目: 0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目: 0.25~0.30 L/ha 2回目: 0.41~0.44 L/ha 散布	2回	42日 圃場A: <0.02 (#)
					42日 圃場B: <0.02 (#)
					57日 圃場C: <0.02 (#)
					30日 圃場D: 0.05 (#)
					47日 圃場E: <0.02 (#)
					49日 圃場F: <0.02 (#)
					55日 圃場G: <0.02 (#)
					48日 圃場H: <0.02 (#)
					53日 圃場I: <0.02 (#)
					43日 圃場J: 0.04 (#)
					57日 圃場K: <0.02 (#)
					38日 圃場L: <0.02 (#)
					43日 圃場M: <0.02 (#)
					31日 圃場N: 0.04 (#)
35日 圃場P: <0.02 (#)					
30日 圃場Q: 0.05 (#)					
大麦 (玄麦)	10	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目: 0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目: 0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目: 0.26~0.29 L/ha 2回目: 0.40~0.44 L/ha 散布	2回	32, 37, 44, 47日 圃場A: 0.05 (2回, 44日)
					42日 圃場B: <0.02
					48日 圃場C: 0.09
					71日 圃場D: 0.07
					33日 圃場E: <0.02
					36日 圃場F: 0.04
					43日 圃場G: <0.02
					43日 圃場H: <0.02
					44日 圃場I: 0.03
57日 圃場J: <0.02					
大麦 (玄麦)	10	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目: 0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目: 0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目: 0.26~0.29 L/ha 2回目: 0.40~0.44 L/ha 散布	2回	36, 39, 45, 49日 圃場A: 0.04 (2回, 39日)
					36日 圃場B: 0.14
					32日 圃場C: 0.15
					43日 圃場D: 0.06
					65日 圃場E: 0.03
					48日 圃場F: <0.02
					43日 圃場G: <0.02
					34日 圃場H: <0.02
					71日 圃場I: <0.02
					71日 圃場J: <0.02
					52日 圃場K: <0.02
					47日 圃場L: <0.02
					33日 圃場M: <0.02
30日 圃場N: 0.07 (#)					
36日 圃場O: 0.11					

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
だいず (種子)	20	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回 : 0.31 L/ha (0.15 kg ai/ha) 実際の使用量 0.30~0.33 L/ha 散布	3回	21, 28, 35日	圃場A : <0.05
					27, 34日	圃場B : <0.05 (3回, 27日)
					21日	圃場C : <0.05
					20日	圃場D : 0.06 (#)
					21日	圃場E : <0.05
					21日	圃場F : 0.06
					23日	圃場G : 0.07
					19日	圃場H : <0.05 (#)
					19日	圃場I : <0.05 (#)
					21日	圃場J : <0.05
					19日	圃場K : <0.05 (#)
					21日	圃場L : <0.05
					20日	圃場M : 0.12
					19日	圃場N : <0.05 (#)
					19日	圃場O : <0.05 (#)
					21日	圃場P : <0.05
21日	圃場Q : <0.05					
20日	圃場R : <0.05 (#)					
21日	圃場S : <0.05					
21日	圃場T : <0.05					
だいず (種子)	1	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回 : 0.31 L/ha (0.15 kg ai/ha) 実際の使用量 0.30~0.33 L/ha 散布	3回	20日	圃場A : <0.05 (#)
えんどう豆 (種子)	6	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回 : 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	3回	7, 14, 21日	圃場A : 0.34 (3回, 21日)
					7日	圃場B : 0.12
					7日	圃場C : 0.11
					7日	圃場D : <0.05
					7日	圃場E : <0.05
					7日	圃場F : <0.05
えんどう豆 (種子)	7	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回 : 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	3回	7, 15, 22日	圃場A : <0.05
					7日	圃場B : <0.05
					7日	圃場C : <0.05
					7日	圃場D : <0.05
					7日	圃場E : <0.05
					7日	圃場F : 0.59
8日	圃場G : 0.66					
小豆類 (種子)	8	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回 : 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.50 L/ha 散布	3回	7, 14, 21日	圃場A : 0.08
					7日	圃場B : <0.05
					8日	圃場C : <0.05
					7日	圃場D : <0.05
					7日	圃場E : <0.05
					7日	圃場F : 0.25
					7日	圃場G : <0.05
					7日	圃場H : <0.05
小豆類 (種子)	2	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回 : 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.50 L/ha 散布	3回	8日	圃場A : <0.05
					7日	圃場H : 0.13
らっかせい	12	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回 : 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	4回	14, 21, 28日	圃場A : <0.02
					14日	圃場B : <0.02
					13日	圃場C : <0.02 (#)
					13日	圃場D : <0.02 (#)
					15日	圃場E : <0.02
					14日	圃場F : <0.02
					15日	圃場G : <0.02
					15日	圃場H : <0.02
					14日	圃場I : <0.02
					14日	圃場J : <0.02
					14日	圃場K : <0.02
					15日	圃場L : <0.02

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
てんさい	12	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回：0.42 L/ha(0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	3回	7, 13, 20, 27日	圃場A：0.16
					6, 14日	圃場B：0.17(3回, 6日)(#)
					6, 14日	圃場C：<0.05(3回, 6日)(#)
					7, 14日	圃場D：<0.05
					6, 14日	圃場E：<0.05(3回, 6日)(#)
					7, 14日	圃場F：<0.05
					7, 14日	圃場G：<0.05
					7, 14日	圃場H：<0.05
					7, 14日	圃場I：0.10
					7, 14日	圃場J：0.07
					7, 14日	圃場K：0.05
7, 14日	圃場L：<0.05					
なたね (種子)	6	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回：0.42 L/ha(0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.45 L/ha 散布	2回	50, 54, 59, 64日	圃場A：<0.02(2回, 50日)
					78日	圃場B：<0.02
					43日	圃場C：<0.02
					36日	圃場D：<0.02
					55日	圃場E：0.09
					37日	圃場F：<0.02
なたね (種子)	16	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回：0.42 L/ha(0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.45 L/ha 散布	2回	41日	圃場A：<0.02
					56日	圃場B：<0.02
					54日	圃場C：<0.02
					55日	圃場D：<0.02
					59日	圃場E：<0.02
					61日	圃場F：<0.02
					63日	圃場G：<0.02
					69日	圃場H：<0.02
					48日	圃場I：<0.02
					56日	圃場J：<0.02
					71日	圃場K：<0.02
					36日	圃場L：0.04
					83日	圃場M：<0.02
					73日	圃場N：<0.02
57日	圃場O：<0.02					
58日	圃場P：<0.02					

(注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

(注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
小麦	0.07		IT		0.07	アメリカ	【<0.02(#)(n=17)(米国小麦)】 【<0.02-0.05(#)(n=16)(カナダ小麦)】
大麦	0.35		IT		0.35	アメリカ	【<0.02-0.09(n=10)(米国大麦)】 【<0.02-0.15(n=15)(カナダ大麦)】
大豆	0.15		IT		0.15	アメリカ	【<0.05-0.12(n=20)(米国大豆)】 【<0.05(#)(n=1)(カナダ大豆)】
小豆類	0.9		IT		0.9	アメリカ	【<0.05-0.25(n=8)(米国小豆類)】 【<0.05,0.13(n=2)(カナダ小豆類)】
えんどう	0.9		IT		0.9	アメリカ	【<0.05-0.34(n=6)(米国えんどう豆)】 【<0.05-0.66(n=7)(カナダえんどう豆)】
らっかせい	0.02		IT		0.02	アメリカ	【<0.02(n=12)(米国らっかせい)】
その他の豆類	0.9		IT		0.9	アメリカ	【米国小豆類、カナダ小豆類、米国えんどう豆、カナダえんどう豆参照】
てんさい	0.25		IT		0.25	アメリカ	【<0.05-0.17(#)(n=12)(米国てんさい)】
なたね	0.15		IT		0.15	アメリカ	【<0.02-0.09(n=6)(米国なたね)】 【<0.02-0.04(n=16)(カナダなたね)】
牛の筋肉	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02		IT		0.02	アメリカ	
牛の脂肪	0.1		IT		0.1	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1		IT		0.1	アメリカ	
牛の肝臓	0.2		IT		0.2	アメリカ	
豚の肝臓	0.05		IT		0.05	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2		IT		0.2	アメリカ	
牛の腎臓	0.2		IT		0.2	アメリカ	
豚の腎臓	0.05		IT		0.05	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2		IT		0.2	アメリカ	
牛の食用部分	0.2		IT		0.2	アメリカ	
豚の食用部分	0.05		IT		0.05	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2		IT		0.2	アメリカ	
乳	0.02		IT		0.02	アメリカ	
鶏の肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の家きんの肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

プロチオコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.07	8.2	5.8	8.6	5.8
大麦	0.35	2.1	0.0	0.1	1.3
大豆	0.15	8.4	5.1	6.8	8.8
小豆類	0.9	1.3	0.5	0.1	2.4
えんどう	0.9	0.3	0.1	0.3	0.4
らつかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.9	0.1	0.1	0.1	0.1
てんさい	0.25	1.1	0.9	0.9	1.0
なたね	0.15	1.3	0.8	1.2	0.8
陸棲哺乳類の肉類	0.2	11.5	6.6	12.1	11.5
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
家禽の肉類	0.02	0.4	0.4	0.3	0.4
計		37.4	24.1	34.2	35.4
ADI比 (%)		6.4	13.8	5.6	5.9

高齢者の畜産物については、摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成20年	5月28日	インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
平成20年	6月2日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年	6月5日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年	8月20日	第18回農薬専門調査会確認評価第一部会
平成21年	2月24日	第48回農薬専門調査会幹事会
平成21年	5月28日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成21年	7月23日	食品安全委員会（報告）
平成21年	7月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年	1月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年	3月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

プロチオコナゾール

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.07
大麦	0.35
大豆	0.15
小豆類	0.9
えんどう	0.9
らつかせい	0.02
その他の豆類(注1)	0.9
てんさい	0.25
なたね	0.15
牛の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物(注2)の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.2
豚の肝臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2
牛の腎臓	0.2
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分(注3)	0.2
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2
乳	0.02
鶏の肝臓	0.02
その他の家きん(注4)の肝臓	0.02

※今回残留基準を設定するプロチオコナゾールとは、プロチオコナゾール及び代謝物M17 [2-(1-クロシクロプロピル)-1-(2-クロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール]をプロチオコナゾール含量に換算したものの和をいう。ただし、畜産物にあつては、これら2化合物の抱合体をプロチオコナゾール含量に換算したものを含む。

(注1)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らつかせい及びスピイス以外のものをいう。

(注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類に属する動物」のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(注3)「食用部分」とは、は、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

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) 好氣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)	(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

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

(2008年3月31日まで)

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

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

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

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(水稻)、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

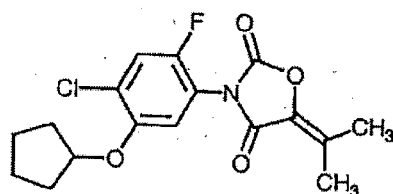
4. 分子式

$C_{17}H_{17}ClFNO_4$

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月に水稻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¹⁴Cで標識したものの(¹⁴C-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¹⁴C-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			
	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} (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¹⁴C-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)、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)	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)	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)

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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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

¹⁴C-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 ¹⁴C-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			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
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つた。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			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
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つた。(参照 3)

表 8 糞及び尿中排泄率(反復経口、%TAR)

性別	雄		雌	
	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相当と判断された。(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、水稻 (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 X III : 0.040 代謝物 X II : 0.025 代謝物 III : 0.006	ペントキサゾン : 5.34 代謝物 X III : 0.209 代謝物 X II : 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 X III : 0.006 代謝物 X II : 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%TRR）が根部に、一部（処理 14 日後で 5%TRR）が茎葉部に分布した。

ペントキサゾンに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（%TRR）、**：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。

水稻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) 好氣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・埴壤土（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、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗条件下でインキュベ

ートして、好氣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 X V が最大で 4~5% TAR 検出された他、分解物 III、V、X II 及び X IV 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 週間後には 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 X IV 及び V であり、X IV 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 $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生量は、32 週間で 8.2~23.3% TAR に達した。 $^{14}\text{CO}_2$ の発生に伴って、非抽出放射エネルギーが 32 週間で 27.8~48.0% TAR に達した。滅菌条件下では $^{14}\text{CO}_2$ の発生はなく、32 週間での非抽出放射エネルギーは、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 $^{14}\text{CO}_2$ 発生は、16~24 週間で 22.8~30.8% TAR、非抽出放射エネルギーは 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 X II 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 $R_f=0.03$ 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°C 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の植物体が試料とされた。だい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 $^{14}\text{CO}_2$ 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・移行したのではなく、無機化して温室内に揮散した $^{14}\text{CO}_2$ 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 $^{14}\text{CO}_2$ 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を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)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-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°C、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

¹⁴C-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°C でキセノン光 (光強度: 142 W/m²、測定波長: 290~800 nm) 及び太陽光 [東京、光強度: 23.9 W/m² (測定波長: 290~400 nm)、光強度: 381 W/m² (: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ため、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 ¹⁴CO₂ 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 ¹⁴CO₂ 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¹⁴CO₂までの無機化であると考えられた。(参照9)

5. 土壤残留試験

洪積火山灰土・軽埴土(茨城)及び洪積土・埴壤土(大阪)を用いて、ペントキサゾンを分析対象とした土壤残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は表12に示されている。(参照10)

表12 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壤	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・埴壤土	28.7
圃場試験	450 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	23.3
		洪積土・埴壤土	5
	450 g ai/ha ×2	洪積火山灰土・軽埴土	40.2
		洪積土・埴壤土	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

水稻及びひえを用いて、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。水稻(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)										
					ペントキサゾン		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	
水稻 (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	<0.01	<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	<0.02
	2	450,G	1	91	<0.01	<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	<0.02
	2	450,J	1	91	<0.01	<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	<0.01		
水稻 (玄米) 2000年	2	450,EC	2	90-101	<0.01	<0.01									
水稻 (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*			
水稻 (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稻に使用され、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	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¹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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht、MCV 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 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 ・ 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	<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 (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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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) 毒性所見なし
400 ppm 以下		

(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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) 	<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

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、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 (び慢性) 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP、T.Chol 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

(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慢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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・膀胱び慢性粘膜上皮過形成、膀胱限局性粘膜上皮過形成 ・胆管増生(病変の程度増加) 	<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 ・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 ・膀胱び慢性粘膜上皮過形成 ・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			
	80	80	80	80	80	80	80	80
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 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）

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 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、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)

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
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (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/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<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)	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⁾
<i>in vivo</i>	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	<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)	陰性
代謝物Ⅵ	復帰突然変異試験	<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)	陰性
代謝物Ⅷ	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、 TA100、TA1535 株) <i>E. coli</i> WP2 (<i>uvrA</i> 株)	1.2～5,000 µg/プレート (+/-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 µg/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	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> WP2 (<i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7 ^o レト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA97 株) <i>E. coli</i> WP2 (<i>uvrA</i> 株)	1.2~5,000 µg/7 ^o レト (+/-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 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	506~1,200 µg/mL (-S9) 12.5~100 µg/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

1.4. 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[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			
	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romo-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(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を実施した。

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。

¹⁴C で標識したペントキサゾンの水稻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。

水稻及びひえを用いて、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、雌雄にび慢性的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、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 : 膀胱び慢性粘膜上皮 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 <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

記号	名称(略称)	化学名
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
IX		<i>N</i> [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
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)]
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	<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
Prottox	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、一部公表予定
- 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）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

ペントキサゾン (案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼及び魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ペントキサゾン [Pentoxazone (ISO)]

(2) 用途：除草剤

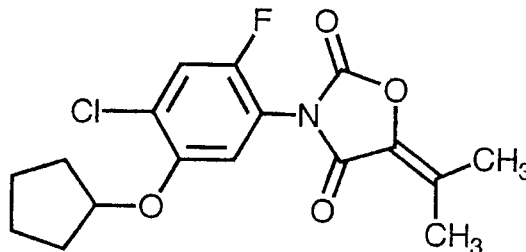
オキサゾリジン環を有するオキサゾリジンジオン系の除草剤であり、クロロフィル生合成経路中のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼを阻害する。その結果として、光存在下で活性酸素を発生させることにより、細胞構成成分の酸化的な破壊をおこし、細胞構造を破壊して植物を枯死させると考えられている。

(3) 化学名：

3-(4-chloro-5-cyclopentyloxy-2-fluorophenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione (IUPAC)

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

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{17}H_{17}ClFNO_4$
分子量	353.78
水溶解度	0.000216 g/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.66$ (pH6, 25°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本薬の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 8.6%ペントキサゾンフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ	植代時～移植前4日 又は 移植直後～ノビエ1葉期 ただし、移植後30日まで	壤土 ～埴土	500mL /10a	2回以内	原液湛水 散布	東北
			砂壤土 ～埴土				北陸

(2) 2.9%ペントキサゾンフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ	移植時	砂壤土 ～埴土	500mL /10a	2回 以内	田植同時散 布機で施用	全域の 普通期 及び 早期栽培 地帯
移植ヒエ		植代後～ 移植前4日 または 移植直後～ ノビエ発生始期 ただし、 移植後30日まで					
	原液湛水 散布						

(3) 1.5%ペントキサゾン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及びマツバイ	移植時	砂壤土～埴土	1kg/10a	2回以内	田植同時散布機で施用	全域の普通期及び早期栽培地帯
		植代後～移植前4日 または 移植直後～ノビエ発生始期 ただし、移植後30日まで				湛水散布	

(4) 4.5%ペントキサゾン・15.0%クミルロン剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及びマツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北海道)	植代後～移植前4日 または 移植直後～ノビエ1葉期 但し、移植後30日まで	砂壤土～埴土	20個(1kg)/10a	1回	水田に投げ入れる	全域の普通期及び早期栽培地帯
	水田一年生雑草及びマツバイ ホタルイ	移植直後～ノビエ1葉期 但し、移植後30日まで		10個(500g)/10a			北海道
	ミズガヤツリ(北海道を除く) ヘラオモダカ(北海道、東北) クログワイ(北海道を除く) コウキヤガラ(関東・東山・東海)	植代後～移植前4日 または 移植直後～ノビエ1葉期 但し、移植後30日まで					全域(北海道を除く)の普通期及び早期栽培地帯

ペントキサゾンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(5) 4.5%ペントキサゾン・0.60%シクロスルファミロン粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	
移植 水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道) クログワイ (北海道、北陸を除く) オモダカ ヒルムシロ(北陸を除く) アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植時	砂壤土～ 埴土	1kg /10a	1回	田植同時散布機で施用	北海道	
			壤土～埴土				東北 北陸	
			砂壤土～ 埴土				関東・東山・ 東海 の普通期及び 早期栽培地帯	
			壤土～埴土				近畿・中国・ 四国、九州の 普通期及び 早期栽培地帯	
		移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～ 埴土				北海道	
			壤土～埴土				東北 北陸	
			砂壤土～ 埴土				関東・東山・東 海の普通期及 び 早期栽培地帯	
			壤土～埴土				近畿・中国・ 四国、 九州の普通期 及び 早期栽培地帯	
		移植後3日～ ノビエ1.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土				湛水散布	

ペントキサゾンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(6) 4.0%ペントキサゾン・12.0%ブタクロール乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道) ミズガヤツリ (北海道を除く) クログワイ (北海道を除く) コウキヤガラ (東北、関東・東 山・東海、九州)	移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、移植後 30日まで	砂壤土～ 埴土	500mL /10a	1回	原液湛水散布	北海道
		植代時～移植前 4日 または 移植直後～ ノビエ1葉期 ただし、移植後 30日まで					全域(北 海道を除く)の普 通期及び 早期栽培 地帯
直播水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ	湛水直播の 代かき時～ 播種前4日		300mL /10a			全域(北 海道、東 北を除 く)

ペントキサゾンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(7) 8.0%ペントキサゾン・1.8%ピリミノバックメチル・36.0%プロモブチド・
3.0%ベンスルフロンメチル剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (東北)	移植後3日～ ノビエ2.5 葉期 但し、移植後30 日まで	砂壤土～ 埴土	250g /10a	1回	湛水散布、湛水周縁散布又は無人ヘリコプターによる散布	北海道
	ヘラオモダカ オモダカ (東北) クログワイ (東北) シズイ(東北) ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植直後～ ノビエ2.5葉期 但し、移植後30 日まで					東北
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヒルムシロ セリ	稲1葉期～ ノビエ2.5葉 期 但し、収穫90日 前まで					北海道 東北

ペントキサゾンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(8) 2.8%ペントキサゾン・0.83%ピリミノバックメチル・17.0%ブロモブチド・
1.3%ベンスルフロンメチル水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (東北) ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ クログワイ (東北) オモダカ (東北) シズイ(東北) アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後5日～ ノビエ3葉期 但し、移植後30 日まで	砂壤土～ 埴土	500mL /10a	1回	原液湛水散布	北海道
		移植直後～ ノビエ3葉期 但し、移植後30 日まで					
		移植時				田植同時 散布機で 施用	東北
直播水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ	稲1.5葉期～ ノビエ3葉期 但し、収穫90日 前まで	壤土～ 埴土			原液湛水散布	北海道 東北

ペントキサゾンを含む農薬の総使用回数：2回以内

(9) 2.0%ペントキサゾン・0.45%ピリミノバックメチル・9.0%プロモブチド・
0.75%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (東北) ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ オモダカ (東北) クログワイ (東北) シズイ (東北) アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植時	砂壤土～ 埴土	1kg /10a	1回	田植同時 散布機で 施用	北海道 東北
	移植直後～ ノビエ3葉期 但し、移植後30 日まで	湛水 散布					
直播水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ	稲1葉期～ ノビエ3葉期 但し、収穫90日 前まで					

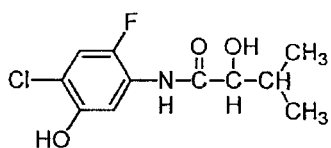
ペントキサゾンを含む農薬の総使用回数：2回以内

3. 作物残留試験

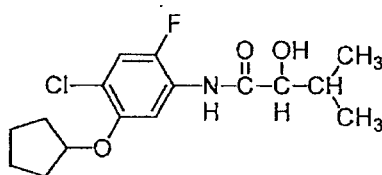
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

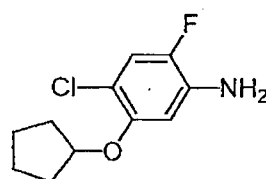
- ・ ペントキサゾン
- ・ N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタナミド (以下、代謝物VIという。)
- ・ 代謝物VI抱合体
- ・ N-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタナミド (以下、代謝物X IIという。)
- ・ 4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロアニリン (以下、代謝物X IIIという。)



【代謝物VI】



【代謝物X II】



【代謝物X III】

② 分析法の概要

- ・ ペントキサゾン

試料に水を加え膨潤させた後、アセトン又はアセトニトリルを加えて抽出する。 C_{18} ミニカラム及びシリカゲルカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

又は、試料に水を加え膨潤させた後、アセトニトリルを加えて抽出し、ヘキサン転溶後、アセトニトリルで洗浄する。グラファイトカーボンカラム、フロリジルカラム及びシリカゲルカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界: 0.01 ~ 0.02ppm

- ・ 代謝物VI

玄米:

試料を含水アセトニトリルで抽出し、溶媒を留去後シリカゲルカラム及び NH_2 ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界: 0.01ppm

稲わら:

試料を含水アセトニトリルで抽出し、溶媒を留去後シリカゲルカラム、フロリジルカラム及び NH_2 ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界: 0.05ppm

・代謝物VI抱合体

玄米：

(試料をアセトン溶液で抽出し、溶媒を留去後ジクロロメタンで洗浄し、酵素加水分解を行う。反応終了後、酢酸エチル画分(代謝物VI)と水溶性画分(未反応代謝物VI抱合体)に分配する。

酢酸エチル画分は溶媒留去後、 C_{18} ミニカラム及び NH_2 ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。

定量限界：0.01ppm

水溶液画分は水を減圧留去後アセチル化し、ヘキサン転溶した後、ガスクロマトグラフでジアセチル化された化合物VIを定量する。

定量限界：0.01ppm

代謝物VI抱合体の総アグリコン濃度としての定量限界：0.01ppm

稲わら：

試料をアセトン溶液で抽出し、溶媒を留去後ジクロロメタンで洗浄し、酵素加水分解を行う。反応終了後、酢酸エチル画分(代謝物VI)と水溶性画分(未反応代謝物VI抱合体)に分配する。

酢酸エチル画分は溶媒留去後、 C_{18} ミニカラム及び NH_2 ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。

定量限界：0.04ppm

水溶液画分は水を減圧留去後アセチル化し、ヘキサン転溶した後、ガスクロマトグラフでジアセチル化された化合物VIを定量する。

定量限界：0.04ppm

代謝物VI抱合体の総アグリコン濃度としての定量限界：0.04ppm

・代謝物XII

玄米：

試料を含水アセトニトリルで抽出し、溶媒を留去後、 C_{18} ミニカラムで精製する。分取溶液を減圧留去後、シリカゲルカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。

定量限界：0.01ppm

稲わら：

試料を含水アセトニトリルで抽出し、溶媒を留去後、C₁₈ミニカラムで精製する。分取溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラム及びフロリジルミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量する。

定量限界：0.02～0.03ppm

・代謝物XIII

玄米及び稲わら：

試料を含水アセトニトリルで抽出し、ヘキサン分配後ピリジン及び無水トリフルオロ酢酸を添加し誘導体化（TFA化）する。溶媒を留去後フロリジン及びPS-2ミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ（ECD）で定量する。

定量限界 玄米：0.01ppm
稲わら：0.02ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験結果については、別紙1にまとめた。

4. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下の通り魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田においてのみ使用されることから、ペントキサゾンの水田PEC tier2^{注2)}を算出したところ、0.024 ppb となった。

(2) 生物濃縮係数

ペントキサゾン（第一濃度区：0.01mg/L、第二濃度区：0.1mg/L）を用い、14日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したニジマスの魚類濃縮性試験が実施された。ペントキサゾンの分析の結果から、第一濃度区においてBCF_{ss}^{注3)} = 504、BCF_k^{注4)} = 470、第二濃度区においてBCF_{ss} = 608、BCF_k = 616 と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度：0.024ppb、BCF：616 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

推定残留量 = 0.024ppb × (616 × 5) = 73.92ppb ≒ 0.074ppm

- 注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠
- 注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。
- 注3) BCF_{ss}:定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められた BCF。
- 注4) BCF_k:被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求められた BCF。

(参考:平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成18年5月23日付け厚生労働省発食安第0523002号により食品安全委員会あて意見を求めたペントキサゾンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量:23.1 mg/kg 体重/day
 (動物種) イヌ
 (投与方法) 混餌投与
 (試験の種類) 慢性毒性試験
 (期間) 1年間
 安全係数:100
ADI:0.23 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
 米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ペントキサゾン本体のみ

一部の作物残留試験において、代謝物についても分析がなされているが、親化合物も含め、大部分は定量限界未満であったことから、残留の規制対象としてはペントキサゾン本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、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)と設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までペントキサゾンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全く無いとの仮定の下におこなった。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.1
幼小児（1～6歳）	0.2
妊婦	0.1
高齢者（65歳以上）	0.1

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

また、高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

ペントキサゾン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【ペントキサゾン/代謝物VI/代謝物VI抱合体/代謝物XII/代謝物XIII】	
水稲 (玄米)	2	8.6%フロアブル	500mL/10a 散布	1回	91日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.02 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.02	
水稲 (稲わら)	2	8.6%フロアブル	500mL/10a 散布	1回	91日	圃場A:<0.02/<0.07/<0.05/<0.03/<0.03 圃場B:0.22/<0.07/<0.05/<0.03/<0.03	
水稲 (玄米)	2	8.6%フロアブル	500mL/10a 散布	2回	91日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.02 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.02	
水稲 (稲わら)	2	8.6%フロアブル	500mL/10a 散布	2回	91日	圃場A:<0.02/<0.07/<0.05/<0.03/<0.03 圃場B:0.14/<0.07/<0.05/<0.03/<0.03	
水稲 (玄米)	2	1.5%粒剤	3kg/10a 散布	1回	91日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.02 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.02	
水稲 (稲わら)	2	1.5%粒剤	3kg/10a 散布	1回	91日	圃場A:<0.02/<0.07/<0.05/<0.03/<0.03 圃場B:<0.02/<0.07/<0.05/<0.03/<0.03	
水稲 (玄米)	2	1.5%粒剤	3kg/10a 散布	2回	91日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.02 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.02	
水稲 (稲わら)	2	1.5%粒剤	3kg/10a 散布	2回	91日	圃場A:<0.02/<0.07/<0.05/<0.03/<0.03 圃場B:<0.02/<0.07/<0.05/<0.03/<0.03	
水稲 (玄米)	2	4.5%剤	20個/10a 施用 (50g/個)	1回	91日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/- 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/-	
水稲 (稲わら)	2	4.5%剤	20個/10a 施用 (50g/個)	1回	91日	圃場A:<0.02/<0.07/<0.05/<0.02/- 圃場B:<0.02/<0.07/<0.05/<0.02/-	
水稲 (玄米)	2	4.5%剤	20個/10a 施用 (50g/個)	2回	91日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/- (#) ^{注2)} 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/- (#)	
水稲 (稲わら)	2	4.5%剤	20個/10a 施用 (50g/個)	2回	91日	圃場A:<0.02/<0.07/<0.05/<0.02/- (#) 圃場B:<0.02/<0.07/<0.05/<0.02/- (#)	
水稲 (玄米)	2	9.0%乳剤	500mL/10a 散布	2回	90日 101日	圃場A:<0.01/-/-/-/- (#) 圃場B:<0.01/-/-/-/- (#)	
水稲 (稲わら)	2	9.0%乳剤	500mL/10a 散布	2回	90日 101日	圃場A:<0.02/-/-/-/- (#) 圃場B:<0.02/-/-/-/- (#)	
<u>ヒエ</u> (脱穀種子)	2	2.9%フロアブル	500mL/10a 散布	2回	135日	圃場A:<0.01/-/-/-/- 圃場B:<0.01/-/-/-/-	

(注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件にアンダーラインを付している。

また、各代謝物の残留量は親化合物に換算した値であり、「-」は分析が実施されていないことを示す。

(注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.05	0.1	○			<0.01, <0.01 / <0.01, <0.01 / <0.01, <0.01 / <0.01, <0.01 / <0.01, <0.01 / <0.01(#), <0.01(#) / <0.01(#), <0.01(#)
その他の穀類	0.05		申			<0.01, <0.01(ひえ)
魚介類	0.08		申			推:0.074

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

ペントキサゾン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類	0.08	7.5	3.4	7.5	7.5
計		16.8	8.3	14.5	17.0
ADI比 (%)		0.1	0.2	0.1	0.1

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成 9年12月22日	初回農薬登録
平成11年11月22日	残留農薬基準告示
平成18年 5月 8日	農林水産省より厚生労働大臣へ農薬登録申請に係る基準設定依頼(適用拡大:ひえ)
平成18年 5月23日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年 5月25日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年10月16日	第5回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成20年 2月15日	第19回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成21年 3月 2日	農林水産省より厚生労働大臣へ基準設定依頼(魚介類)
平成21年 6月10日	第24回農薬専門調査会確認評価第一部会
平成21年 8月21日	第54回農薬専門調査会幹事会
平成21年 9月 3日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成21年10月22日	食品安全委員会(報告)
平成21年10月22日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年 3月23日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成22年 3月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

答申（案）

ペントキサゾン

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.05
その他の穀類 ^{注)}	0.05
魚介類	0.08

注)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。