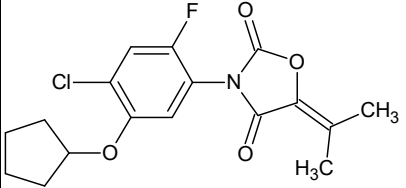


## ペントキサゾン

### I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
ペントキサゾン	3-(4-クロロ-5-シクロヘキシルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピラジン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン		960 g/kg 以上

#### 農薬原体の分析法

##### 農薬原体中のペントキサゾンの分析法

ペントキサゾンの農薬原体をアセトニトリルに溶解後、C18 カラムを用いて高速液体クロマトグラフ（HPLC）によりアセトニトリル/水で分離し、紫外吸収（UV）検出器（検出波長：245 nm）によりペントキサゾンを検出及び定量する。定量には絶対検量線法を用いる。

## II. ペントキサゾンの農薬原体の組成に係る評価概要

### 1. 申請者

科研製薬株式会社

### 2. 有効成分の基本情報

(資料 2-1)

#### 2.1 登録名

ペントキサゾン

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-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン

#### 2.2 一般名

pentoxazone (ISO)

#### 2.3 化学名

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

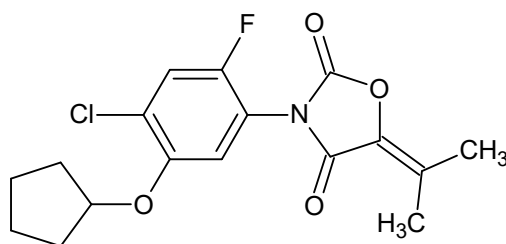
CAS 名 : 3-[4-chloro-5-(cyclopentyloxy)-2-fluorophenyl]-5-(1-methylethylidene)-2,4-oxazolidinedione  
(CAS No. 110956-75-7)

#### 2.4 コード番号 KPP-314

#### 2.5 分子式、構造式、分子量

分子式  $C_{17}H_{17}ClFNO_4$

構造式



分子量 353.78

### 3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目	純度 (%)	試験方法	試験結果	資料		
蒸気圧	99.9	OECD 104 気体流動法	$<1.11 \times 10^{-5}$ Pa (25 °C)	3-1		
融点	99.9	OECD 102 液浴付毛細管法	104.4 °C			
沸点	99.9	OECD 103 Siwoloboff法	測定不能 (230 °C以上で分解)	3-2		
熱安定性	97.2	DSC法	220 °C以上で分解	3-3		
溶解度	水	99.9	OECD 105 カラム溶出法	0.216 mg/L (25 °C)	3-4	
	有機溶媒	ヘキサン	99.9	OECD 105 フラスコ法	5.10 g/L (25 °C)	3-1
		ジクロロメタン			>100 g/L (25 °C)	
		アセトン			>100 g/L (25 °C)	
		メタノール			24.8 g/L (25 °C)	
		2-プロパノール			12.9 g/L (25 °C)	
		酢酸エチル			>100 g/L (25 °C)	
		アセトニトリル			>100 g/L (25 °C)	
		テトラヒドロフラン			>100 g/L (25 °C)	
		ジメチルスルホキシド			>100 g/L (25 °C)	
解離定数 (pK <sub>a</sub> )	99.9	OECD 112 分光光度法	酸性～中性域で解離しない			
1-オクタノール／水分配係数 (log P <sub>ow</sub> )	99.9	OECD 107 フラスコ振とう法	4.66 (25 °C)			
加水分解性	>98%	OECD111	半減期 35.5 日 (25 °C、pH 4.0) 半減期 22.3 日 (25 °C、pH 5.0) 半減期 4.75 日 (25 °C、pH 7.0) 半減期 1.91時間 (25 °C、pH 9.0)	3-5		
水中光分解性	>98%	59 農蚕第 4200 号	半減期 16.2 日 (pH 5.0、25 °C、142 W/m <sup>2</sup> 、290～800 nm)	3-6		
紫外吸収 (UV) スペクトル	99.9	極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	3-7	
		247	0.528	23000		
		289	0.155	6740		

#### 4. 農薬原体の組成分析

ペントキサゾンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、ペントキサゾン及び1 g/kg以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は984～994 g/kgであった。

#### 5. 有効成分の毒性

有効成分の毒性は、食品安全委員会において、資料5-2～5-31を用いて以下のとおり評価された（資料5-1）。

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

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

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

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

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

（URL：<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20231025173>）

ペントキサゾンの農薬原体を用いた毒性試験の結果概要を表5-1に示す。

表 5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

急性毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重)	LD <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub>	観察された症状
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. BB-009T 純度 97.0 % GLP(資料 5-5)	雌雄：5000	LD <sub>50</sub> 雌：>5000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. 3300 純度 97.5 % GLP(資料 5-6)	雌雄：2000	LD <sub>50</sub> 雌：>2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. 3263 純度 97.8 % GLP(資料 5-7)	雌雄：2000	LD <sub>50</sub> 雌：>2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性経口毒性 マウス 農薬原体 Lot. BB-009T 純度 97.0 % GLP(資料 5-8)	雌雄：5000	LD <sub>50</sub> 雌：>5000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. BB-009T 純度 97.0 % GLP(資料 5-9)	雌雄：2000	LD <sub>50</sub> 雌雄：>2000 mg/kg 体 重	症状及び死亡例なし
急性吸入毒性 (ダスト) ラット 農薬原体 Lot. BB-016T 純度 97.9 % GLP(資料 5-10)	雌雄：5.1 (全身暴露)	4 時間 LC <sub>50</sub> 雌雄：>5.1 mg/L	症状及び死亡例なし
試験	結果		
皮膚感作性 (Maximization 法) モルモット 農薬原体 Lot. BB-016T 純度 97.9 % GLP(資料 5-11)	軽度の皮膚感作性を有すると考えられた。		

短期毒性				
試験	投与量 <sup>1</sup> (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
1年間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. BB-016T 純度 97.9 % GLP (資料 5-15)	雌雄：0、200、1000、5000 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	5000 ppm 雄：ALP 及び T.Chol 増加、肝絶対 及び比重量増加、肝細胞肥大 (び漫性) 雌：ALP 増加、肝絶対及び比重量増 加、肝細胞肥大(び漫性)
遺伝毒性				
試験	試験系		試験濃度	結果
復帰突然変異 ( <i>in vitro</i> ) 農薬原体 Lot. BB-016T 純度 97.9 % GLP(資料 5-16)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)  <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup> 株)		156～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法)	陰性
復帰突然変異 ( <i>in vitro</i> ) 農薬原体 Lot. 3300 純度 97.5 % GLP(資料 5-17)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup> 株)		19.5～313 µg/プレート(-S9) 78.1～1,250 µg/プレート (+S9) (プレインキュベーション法)	陰性
復帰突然変異 ( <i>in vitro</i> ) 農薬原体 Lot. 3263 純度 97.8 % GLP(資料 5-18)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup> 株)		①4.88～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
染色体異常 ( <i>in vitro</i> ) 農薬原体 Lot. BB-016T 純度 97.9 % GLP(資料 5-19)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)		25～100 µg/mL (-S9)：24 及び 48 時間処理) (+/-S9：6 時間処理)	陽性 <sup>2</sup>
小核 ( <i>in vivo</i> ) 農薬原体 Lot. BB-009T 純度 97.0 % GLP(資料 5-20、5-21)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5～6 匹)		①1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重(単回 腹腔内投与) ②1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重(単回 経口投与)	陰性

<sup>1</sup> 混餌投与試験については、混餌濃度を ppm として併記した。投与量は平均検体摂取量として摂餌量と試験動物の体重から以下のように算出された値。

$$\text{投与量 (mg/kg 体重/日)} = \text{混餌濃度 ppm} \times \text{1日当たりの摂餌量} \div \text{試験動物体重}$$

<sup>2</sup> 代謝活性化系存在下で陽性。染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られたが、*in vivo* の小核試験及びコメット試験を含めた他の試験では全て陰性であったことから、ペントキサゾンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

コメット試験及び小核試験 (in vivo) 農薬原体 Lot. 3055 純度 98.6 % GLP(資料 5-22)	Fischer ラット [膀胱(コメット試験)、骨髄細胞(小核試験)] (一群雌 5 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重/日 [24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後(膀胱)及び 24 時間後(膀胱及び骨髄)に標本作製]	陰性
コメット試験及び小核試験 (in vivo) 農薬原体 Lot. 3055 純度 98.6 % GLP(資料 5-23)	Fischer ラット [膀胱(コメット試験)、骨髄細胞(小核試験)] (一群雌 5 匹)	2,000、5,000 ppm (平均検体摂取量は 149、361 mg/kg 体重/日) <sup>3</sup> (4 週間混餌投与後に標本作製)	陰性

## 6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるペントキサゾンの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

## 7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるペントキサゾンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

<sup>3</sup> 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。

## 評価資料

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
—	2025	農薬原体の組成に係る審査報告書 ペントキサゾン 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表	
2-1	2022	ペントキサゾン原体中の成分の種類及びその含有量に関する報告書 科研製薬株式会社 未公表	科研製薬(株)
3-1	1995	KPP-314の物理的・化学的性状試験（密度、融点、蒸気圧、解離定数、1-オクタノールと水との間の分配係数、溶解性、熱安定性） 財団法人化学品検査協会、81133 GLP、未公表	科研製薬(株)
3-2	1999	ペントキサゾンの沸点測定（Siwoloboff法） 財団法人化学品検査協会、81601 未公表	科研製薬(株)
3-3	1995	危険性評価試験結果報告書 日本カーリット株式会社 未公表	科研製薬(株)
3-4	1995	KPP-314の物理的・化学的性状試験（水への溶解度） 財団法人化学品検査協会、81137 GLP、未公表	科研製薬(株)
3-5	1995	KPP-314の水中での加水分解性 財団法人 残留農薬研究所、IET 92-0030 GLP、未公表	科研製薬(株)
3-6	1995	KPP-314の水中での光分解性 財団法人 残留農薬研究所、IET 92-0031 GLP、未公表	科研製薬(株)
3-7	1998	ペントキサゾン純品のUV,IR,MASSによる構造解析 科研製薬株式会社 未公表	科研製薬(株)
3-8	1998	ペントキサゾン純品のNMRによる構造解析 科研製薬株式会社 未公表	科研製薬(株)
4-1	2021	ペントキサゾン原体の成分分析 一般財団法人化学物質評価研究機構、86794 GLP、未公表	科研製薬(株)
4-2	2016	ペントキサゾン原体の成分分析 一般財団法人化学物質評価研究機構、84768 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-1	2025	農薬評価書 ペントキサゾン（第2版）、食品安全委員会 公表	—
5-2	1995	KPP-314のラットにおける血中キネティクス、体内分布、胆汁排泄、および組織中残留物 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-3	1995	Study to Define the Metabolism of [ <sup>14</sup> C]KPP-314 in Rat GLP、未公表	科研製薬(株)
5-4	2011	[ <sup>14</sup> C]ペントキサゾン：ラットにおける体内運命試験 胆汁排泄試験 GLP、未公表	科研製薬(株)

5-5	1991	KPP-314のラットにおける急性経口毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-6	2019	ペントキサゾン原体：ラットを用いた急性経口毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-7	2022	ペントキサゾン原体のラットにおける急性経口投与毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-8	1991	KPP-314のマウスにおける急性経口毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-9	1991	KPP-314のラットにおける急性経皮毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-10	1995	KPP-314のラットを用いた急性吸入毒性試験報告書 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-11	1996	KPP-314のモルモットにおける皮膚感作性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-12	1992	KPP-314のラットにおける13週間亜急性経口毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-13	1993	KPP-314のマウスにおける13週間亜急性経口毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-14	1993	KPP-314のイヌにおける13週間亜急性経口毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-15	1995	KPP-314のイヌにおける12カ月間慢性経口毒性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-16	1995	KPP-314の微生物を用いた変異原性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-17	2019	ペントキサゾン原体：細菌を用いた復帰突然変異試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-18	2022	ペントキサゾン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-19	1994	KPP-314のCHL細胞を用いた染色体異常試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-20	1992	KPP-314のマウスを用いた小核試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-21	1992	KPP-314のマウス経口投与における小核試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-22	2008	ペントキサゾン：2回反復投与によるラット膀胱コメットアッセイおよび小核試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-23	2008	ペントキサゾン：4週間反復投与によるラット膀胱コメットアッセイおよび小核試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-24	1995	KPP-314のラットにおける24カ月間経口慢性毒性・発癌性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-25	1995	KPP-314のマウスにおける18カ月間発癌性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-26	1993	KPP-314のラットにおける繁殖毒性 GLP、未公表	科研製薬(株)

5-27	1992	KPP-314のラットにおける催奇形性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-28	1993	KPP-314のウサギにおける催奇形性試験 GLP、未公表	科研製薬(株)
5-29	1996	粘膜上皮の Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 免疫染色追 未公表	科研製薬(株)
5-30	1996	KPP-314のラットにおける2週間混餌投与試験 膀胱粘膜上皮に及ぼす影響の検 索 未公表	科研製薬(株)
5-31	1996	KPP-314のラットの膀胱粘膜上皮に及ぼす影響の検索-1 未公表	科研製薬(株)