

## 農薬専門調査会における審議状況について

## 1. 審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたペンシクロンに係る食品健康影響評価(平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号及び平成19年9月13日付け厚生労働省発食安第0913007号)については、平成19年10月12日に開催された第8回農薬専門調査会確認評価第三部会及び平成20年8月19日に開催された第42回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

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

## 2. ペンシクロンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

## 1) 募集期間

平成20年9月4日(木)開催の食品安全委員会(第253回会合)終了後、平成20年10月3日(金)までの30日間。

## 2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

## 3) 意見・情報提供等への対応

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

(案)

## 農薬評価書

# ペンシクロン

2008年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 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) 血中濃度推移.....	9
(2) 排泄.....	10
(3) 胆汁中排泄.....	11
(4) 体内分布.....	12
(5) 代謝物同定・定量.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 稲.....	14
(2) ばれいしょ.....	16
(3) レタス.....	17
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	17
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	18
(3) 土壌表面光分解試験.....	18
(4) 土壌吸着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）.....	19
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	20
(1) 作物残留試験（国内）.....	20

(2) 作物残留試験 (海外) .....	21
(3) 魚介類における最大推定残留値 .....	21
7. 乳汁移行試験 .....	21
8. 一般薬理試験 .....	21
9. 急性毒性試験 .....	22
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	23
11. 亜急性毒性試験 .....	23
(1) 14週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	23
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	24
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) .....	24
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ① .....	25
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ② .....	25
12. 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) .....	26
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) .....	26
13. 生殖発生毒性試験 .....	27
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) ① .....	27
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ② .....	27
(3) 発生毒性試験 (ラット) .....	28
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	28
14. 遺伝毒性試験 .....	29
III. 食品健康影響評価 .....	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	34
・別紙2: 検査値等略称 .....	35
・別紙3: 作物残留試験成績 .....	36
・参照 .....	39

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1985年 9月 24日 初回農薬登録  
2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）（参照1）  
2003年 7月 3日 同接受  
2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）  
2003年 10月 8日 追加資料受理（参照3）  
（ペンシクロンを含む要請対象93農薬を特定）  
2004年 10月 27日 第1回農薬専門調査会（参照4）  
2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会（参照5）  
2004年 1月 12日 第22回農薬専門調査会（参照6）

魚介類の残留基準設定関連及びインポートトレランス関連

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照7）  
2007年 9月 4日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  
2007年 9月 13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0913007号）、関係書類の接受（参照8、9）  
2007年 9月 20日 第207回食品安全委員会（要請事項説明）（参照10）  
2007年 10月 12日 第8回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照11）  
2008年 4月 30日 インポートトレランス申請（チョウセンニンジン）（参照13）  
2008年 8月 19日 第42回農薬専門調査会幹事会（参照14）  
2008年 9月 4日 第253回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

\* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
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	

(2007年4月1日から)

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

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(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

上路雅子

今井田克己

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

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

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

## 要 約

尿素系殺菌剤である「ペンシクロン」(CAS No.66063-05-6)について、農薬抄録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(稲、ばれいしょ及びレタス)、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)、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、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、ペンシクロン投与による影響は主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた2世代繁殖試験①のP雄の3.2 mg/kg体重/日であったが、2世代繁殖試験②の結果と合わせて総合的にラットの無毒性量を評価すると、2世代繁殖試験②のF<sub>2</sub>雄の5.3 mg/kg体重/日をラットを用いた毒性試験の無毒性量の最小値とすることが適切であると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた2世代繁殖試験の5.3 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0.053 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ペンシクロン

英名：pencycuron (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：1-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-フェニルウレア

英名：1-(4-cholorobenzyl)-1-cyclopentyl-3-phenylurea

#### CAS (No.66063-05-6)

和名：N-[(4-クロロフェニル)メチル]-N-シクロペンチル-N'-  
フェニルウレア

英名：N-[(4-cholorophenyl)methyl]-N-cyclopentyl-N'-  
phenylurea

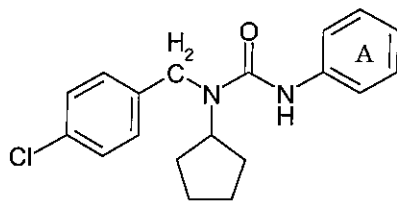
### 4. 分子式

$C_{19}H_{21}ClN_2O$

### 5. 分子量

328.84

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ペンシクロンは、1976年に日本特殊農薬（現バイエルクロップサイエンス社）により開発された尿素系殺菌剤である。本剤は、*Rhizoctonia solani* 菌に対して、菌糸の成長を停止させ、その結果先端細胞から分岐枝を異常派生させることにより、菌の生育を阻害する。しかし、作用機構は十分解明されていない。ペンシクロンは、ドイツ、オーストリア等ではばれいしよ等に農薬登録されており、我が国では1985年9月24日に稲、いぐさ、ばれいしよを対象に登録されている。本剤はポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。また、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。今回、バイエルクロップサイエンス株式会社よりインポートトレランス申請がなされ、「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」に基づき、チョウセンエンジンの残留基準の設定が要請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録(2007年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 9)

各種運命試験 (II. 1~4) は、ペンシクロンの A のフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([phe- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン)、カルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([car- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン)、シクロペンチル環の 2 及び 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([cyc- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン) 及びベンジル位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([ben- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はペンシクロンに換算した。代謝物/分解物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) 血中濃度推移

Fischer ラット (雄 3 匹) または ICR マウス (雄、匹数不明) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロンを低用量 (40 mg/kg 体重) で単回経口投与、Fischer ラット (雌雄各 3 匹) に [car- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロンを低用量で単回経口投与、Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [ben- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロンを 2 mg/kg 体重または 100 mg/kg 体重で単回経口投与ならびに 2 mg/kg 体重で反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中放射能濃度推移は表 1 及び 2 に示されている。

ペンシクロンは速やかに吸収され、[car- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン投与群の雌ラット以外は、血漿中濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は [phe- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン及び [car- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン投与群では 10~30 時間、[ben- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン投与群では 26.7~43.2 時間であった。(参照 9)

表 1 血漿中放射能濃度推移①

標識体	[phe- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン		[car- $^{14}\text{C}$ ]ペンシクロン	
投与量・投与経路	40 mg/kg 体重・ 単回経口		40 mg/kg 体重・ 単回経口	
動物種	ラット	マウス	ラット	
性別	雄	雄	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	1	2	3	24
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.44	8.26	2.98	3.39
$T_{1/2}$ (時間)	15	10	22	30

表 2 血漿中放射能濃度推移②

標識体	[ben- <sup>14</sup> C]ペンシクロン					
	2 mg/kg 体重・ 単回経口		2 mg/kg 体重・ 反復経口		100 mg/kg 体重・ 単回経口	
動物種	ラット		ラット		ラット	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	2	4	4	8	4	4
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.09	0.17	0.12	0.16	2.27	2.36
T <sub>1/2</sub> (時間)	38.4	38.2	26.7	43.2	31.0	40.7

(2) 排泄

Fischer ラットに [phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン、[car-<sup>14</sup>C]ペンシクロン、[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロン、または Wistar ラットに [ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを投与して、排泄試験が実施された。

排泄試験において設定された各投与群の設定条件は表 3 に示されている。

表 3 排泄試験において設定された各投与群の設定条件

標識体	使用動物	性別・匹数	投与量 (mg/kg 体重)	投与経路・回数
[phe- <sup>14</sup> C] ペンシクロン	Fischer ラット	雌雄・各 3	40	経口・単回*
	Fischer ラット	雌雄・各 3	200	経口・単回
	Fischer ラット	雄・匹数不明	40	腹腔内・単回*
[car- <sup>14</sup> C] ペンシクロン	Fischer ラット	雌雄・各 3	40	経口・単回*
	Fischer ラット	雌雄・各 3	200	経口・単回
[cyc- <sup>14</sup> C] ペンシクロン	Fischer ラット	雌雄・各 5	40	経口・単回
	Fischer ラット	雌雄・各 5	200	経口・単回
	Fischer ラット	雌雄・各 3	40	静脈内・単回
	Fischer ラット	雌雄・各 2	40	経口・単回**
[ben- <sup>14</sup> C] ペンシクロン	Wistar ラット	雌雄・各 5	2	経口・単回
	Wistar ラット	雌雄・各 5	2	経口・反復
	Wistar ラット	雌雄・各 5	100	経口・単回
	Wistar ラット	雄・5	100	経口・単回*

\*) 呼気への排泄試験も同時に実施。\*\*) 呼気への排泄試験のみ実施。

各投与群における糞及び尿中排泄率は、表 4 に示されている。

いずれの投与群においても投与後、放射能は速やかに糞及び尿中に排泄された。[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン低用量投与群雌以外は、尿中（総投与放射能 (TAR) の 2.3~34.7%）よりも糞中（59.4~88.1%TAR）に多く排泄された。[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与群では、雄で糞中に 68.3%TAR 及び尿中に 29.2%TAR が、雌では 44.5%TAR が糞中及び 50.5%TAR が尿中へ排泄され、排泄パターンに雌雄差が認められた。その他の投与群の排泄パターンに、標

識位置による差及び雌雄差は認められなかった。低用量経口投与群と静脈内投与群（[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与群）を比較すると、静脈内投与群の尿中排泄量は経口投与群より多い傾向が認められた。高用量投与群（[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与群及び[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与群）では低用量投与群よりも糞中排泄率が高い傾向が、また反復投与群（[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与群）では単回投与群よりも尿中排泄率が高い傾向が認められた。単回腹腔内投与群（[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与群）においては、経口投与群と同様の排泄パターンを示した。

呼吸への排泄は僅か（0.5%TAR未満）であった。（参照9）

表4 糞及び尿中排泄率(%TAR)

標識体	投与量	40 mg/kg 体重					200 mg/kg 体重	
	投与経路・回数	経口・単回		腹腔内・単回	静脈内・単回		経口・単回	
	性別・匹数	雄	雌	雄	雄	雌	雄	雌
[phe- <sup>14</sup> C]ペンシクロン*	糞	68.3	44.5	59.4	/	/	/	/
	尿	29.2	50.5	29.6	/	/	/	/
[car- <sup>14</sup> C]ペンシクロン*	糞	64.0	61.6	/	/	/	/	/
	尿	30.4	34.7	/	/	/	/	/
[cyc- <sup>14</sup> C]ペンシクロン*	糞	84.4	68.5	/	70.5	66.4	86.1	84.3
	尿	11.3	23.5	/	27.9	33.6	8.0	9.5
標識体	投与量	2 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重		
	投与経路・回数	経口・単回		経口・反復		経口・単回		
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
[ben- <sup>14</sup> C]ペンシクロン**	糞	77.2	77.9	64.7	72.2	81.8	81.0	88.1
	尿	7.0	13.5	10.9	18.6	4.0	4.4	2.3

\*) 投与後 168 時間 \*\*\*) 投与後 72 時間

### (3) 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した Wistar ラット（雄 6 匹）に [ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを低用量（2 mg/kg 体重）で単回十二指腸内投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間には投与放射能の大部分が排泄され、投与後 48 時間には、胆汁中に 41.7%TAR、糞中に 50.3%TAR、尿中に 3.8%TAR が排泄された。（参照 9）

#### (4) 体内分布

##### ① 臓器・組織中濃度推移

[1.(2)]において[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン、[car-<sup>14</sup>C]ペンシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを投与して得られた臓器・組織内の放射能濃度が測定された。

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与後の雄ラットの各臓器・組織中濃度は、投与後 3 時間までに  $C_{max}$  に達した。臓器・組織中濃度（消化管を除く）は肝臓で最も高く(12.7  $\mu\text{g/g}$ )、腎臓、肺、副腎、脂肪で比較的高く、他は 5  $\mu\text{g/g}$  以下であった。血球における  $T_{1/2}$  は 48 時間、他の臓器・組織における  $T_{1/2}$  は 3~27 時間であった。

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与後の雄マウスの各臓器・組織中濃度は、投与後 2 または 8 時間までに  $C_{max}$  に達した。他の臓器・組織と比較して胆嚢で高い濃度（投与 8 時間後で 582  $\mu\text{g/g}$ ）を示したが、72 時間後までに減少した。次いで、肝臓、腎臓、副腎、脂肪で比較的高く、他は 9  $\mu\text{g/g}$  以下であった。各臓器・組織中濃度は速やかに減少し、 $T_{1/2}$  は 6~16 時間であった。

[car-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与後の雌雄ラットの各臓器・組織中濃度は、[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与後とほぼ同様のパターンを示した。雌の数値の方が雄よりやや高い傾向が認められたが、残留放射能は時間の経過とともに速やかに減少し、雌雄の  $T_{1/2}$  に顕著な差は認められなかった。

[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与 72 時間後のラット体内（消化管を除く）における残留放射能量は、僅かであり 0.3% TAR 以下であった。また、いずれの投与群においても残留放射能は肝臓で最も高く、低用量単回投与群で 0.049~0.064% TAR (0.024~0.030  $\mu\text{g/g}$ )、低用量反復投与で 0.066~0.084% TAR (0.041  $\mu\text{g/g}$ )、高用量単回投与で 0.015~0.037% TAR (0.413~0.744  $\mu\text{g/g}$ ) であった。(参照 9)

##### ② 全身オートラジオグラフィ

Fischer ラット（雄、5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを低用量（40 mg/kg 体重）で単回経口投与し、全身オートラジオグラムを作成した。

投与 1 時間後では消化管内容物の最も高い放射能活性が認められ、次いで肝臓、ハーダー腺、副腎皮質、腎臓、脂肪、赤色筋、唾液腺及び心臓が高く、これらの臓器・組織には血液より高い放射能活性が認められた。中枢神経系、胸腺、肺及び精巣は血液と同程度の放射能活性を示し、眼球には放射能活性は殆ど認められなかった。

投与 6 時間後では、大部分の臓器・組織において投与 1 時間後と比較して放射能活性は低下した。分布パターンは投与 1 時間後とほぼ同様であった。

投与 24 時間後では消化管内容物の放射能活性が最も高く、ついで肝臓、

腎臓及びハーダー腺に比較的高い放射能活性が認められた。他の臓器・組織には放射能活性は認められなかった。

投与 120 時間後では肝臓に痕跡程度の放射能活性が認められたにすぎなかった。

以上の結果から、投与放射能は速やかに吸収され、全身に分布し、比較的短時間で排泄された。いずれの臓器・組織においても投与放射能の蓄積は認められなかった。(参照 12)

#### (5) 代謝物同定・定量

Fischer ラット (雄、各群 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] ペンシクロンまたは [car-<sup>14</sup>C] ペンシクロンを低用量 (40 mg/kg 体重) で単回経口投与、ならびに [phe-<sup>14</sup>C] ペンシクロンを低用量 (40 mg/kg 体重) で単回腹腔内投与し、投与後 7 日間に採取した糞及び尿、また、[1.(2)]において [cyc-<sup>14</sup>C] ペンシクロン及び [ben-<sup>14</sup>C] ペンシクロンを投与して得られた糞及び尿中についても代謝物同定・定量試験が実施された。

[phe-<sup>14</sup>C] ペンシクロン及び [car-<sup>14</sup>C] ペンシクロン投与後、親化合物が経口投与群の糞中から多く (12.4~16.9% TAR) 検出された。経口投与群の尿中では 0.4~0.5% TAR、腹腔内投与群の糞中では 1.1% TAR、尿中では 0.2% 未満であった。いずれの投与群においても主要代謝物は VIII であり、糞中で 7.0~9.2% TAR、尿中で 12.1~13.4% TAR 検出された。尿中の代謝物 VIII は、酵素処理により、硫酸抱合体と推定された。

[cyc-<sup>14</sup>C] ペンシクロン経口投与後においても、親化合物が糞中から多く (26.0~64.1% TAR) 検出された。一方、尿中にはほとんど認められず、0.1~0.4% TAR であった。主要代謝物は VII であり、糞中に 5.0~10.7% TAR (シス体及びトランス体の合計)、尿中に 1.2~4.3% TAR 検出された。[cyc-<sup>14</sup>C] ペンシクロン静脈内投与後では、糞及び尿中のいずれにおいても親化合物はほとんど認められなかった (2% TAR 以下)。糞中の主要代謝物は VII 及び V であり、それぞれ 17.4~17.8% TAR (シス代とトランス体の合計) 及び 7.7~13.0% TAR 検出された。尿中では VII が最も多く認められ、2.4~5.5% TAR であった。

[ben-<sup>14</sup>C] ペンシクロン投与後において、糞中の主要成分は親化合物であり低用量投与群で総残留放射能 (TRR) の 35.4~51.9%、高用量投与群で 70.2~77.9% TRR が検出された。主要代謝物は、XVI であり 6.6~10.4% TRR が検出された。低及び高用量投与群では、その他に VII (1.1~5.5% TRR、シス体及びトランス体の合計)、V 及び VIII が認められた。尿中には XXIV が 0.9~3.9% TRR、VIII 及びそのグルクロン酸抱合体が合計 0.7~4.4% TRR、XXV が 0.1~0.9% TRR 認められた。

ラットにおけるペンシクロンの主要代謝経路は、シクロペンチル環の脱離による II の生成とそれに続くフェニル環の水酸化による VIII の生成、また

はフェニル環の水酸化による V の生成とそれに続くシクロペンチル環の脱離による VIII の生成、シクロペンチル環の 3 位の水酸化による VI の生成とそれに続くフェニル環のパラ位の水酸化による VII の生成、または、V のシクロペンチル環 3 位の水酸化による VII の生成、C-N 結合の開裂による XVI の生成であった。(参照 9)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲

#### ① 浸透、移行性

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを温室内でポット (1/5,000 a) で成育中の稲 (品種: コシヒカリ、50%出穂期) の上位 3 葉 (止葉を含む) 各葉に、10 μL/葉で片面 5 μL/葉ずつ塗布し、塗布 (処理) 0、1、3、6、10、17、24、31 及び 40 日後に各葉を採取し植物体内運命試験が実施された。また各葉に、10 μL/葉で片面 5 μL/葉ずつ塗布し、さらに各葉の葉鞘の外表面に 3~4 μL を塗布し、塗布 1、6、17 及び 31 日後にオートラジオグラムを作成した。

処理 40 日後で総処理放射能 (TAR) の 81.1~100%が、葉の表面洗浄液 (ジエチルエーテル) 及び洗浄後の葉から回収された。処理 40 日後では 57.2%TAR が洗浄液中、30.3%TAR が洗浄後の葉に認められた。洗浄後の葉に認められた放射能は主に塗布部に存在した。塗布部の上部及び下部にも放射能が検出されたが上部の方が多く、上方移行性が高いことが認められた(上部: 処理 24 日後に最大 10.9%TAR、下部: 処理 40 日後に最大 3.7%TAR)。

オートラジオグラムでは、処理 1 日後に放射能は塗布部のみに認められた。処理 6 日後には葉において上方への移行が認められ、17 及び 31 日後には葉鞘部にも上方への移行が認められた。下方への移行は認められなかった。(参照 9)

#### ② 葉における代謝

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを温室内でポット (1/5,000 a) で成育中の稲 (品種: コシヒカリ、50%出穂期) の上位 3 葉 (止葉を含む) 各葉に、10 μL/葉で片面 5 μL/葉ずつ塗布し、塗布 (処理) 1、5、10、15、20、25、30 及び 40 日後に各葉を採取し植物体内運命試験が実施された。

ジエチルエーテル洗浄液に回収された放射能は処理 1 日後に 94.3%TAR であり、その後は経時的に減少した (処理 40 日後に 43.8%TAR)。アセトン及びクロロホルム抽出後の有機層に回収された放射能は処理 1 日後に 5.5%TAR で、その後は増加し、処理 20 日後には 13.5%TAR、処理 40 日後には 13.4%TAR であった。

残留放射能の大部分は親化合物であった。表面洗浄液と抽出後の有機層を合計すると、ペンシクロンは処理 1 日後に 97.8%TAR であり、その後減少して処理 40 日後に 51.5%TAR となった。代謝物として II、IV 及び VI (シス

体及びトランス体)が認められ、これらはいずれも1% TAR未満であった。80%メタノール抽出後の水層を酵素処理した結果、VIのグルコース抱合体の存在が示唆された。

稲の葉におけるペンシクロンの主要代謝経路は、シクロペンチル環の脱離によるIIの生成、ベンジル基の脱離によるIVの生成及びシクロペンチル環の3位の水酸化によるVIの生成であった。(参照9)

### ③ 白米及び糠における代謝

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを温室内でポット(1/5,000 a)で成育中の稲(品種:コシヒカリ)に1回当たり約1 kg ai/haで2回茎葉散布(1回目は出穂前、2回目は50%出穂期)し、2回目の散布(処理)63日後に稲を採取し植物体内運命試験が実施された。

処理63日後の植物地上部には30% TAR、根には0.04% TAR、土壌には1.7% TARの残留放射能が認められた。植物地上部に認められた放射能の大部分は葉身(26.9% TAR、82.3 mg/kg)に認められ、玄米には0.4% TAR(0.56 mg/kg)が分布した。

玄米を白米と糠に分離すると、白米と糠の重量比は85.8:14.2であった。白米には玄米中の放射能の15.4%(0.10 mg/kg)、糠には84.6%(3.32 mg/kg)が分布し、玄米中の放射能は主に糠に認められた。

80%メタノールに抽出された放射能は白米で35.8% TRR、糠で26.5% TRRであった。ヘキサン溶出画分中の主な成分は白米と糠のいずれにおいても親化合物で、白米ではヘキサン溶出画分中の放射能の約88%、糠では約79%に相当した。酢酸エチル溶出画分のTLCパターンは白米と糠で類似しており、少量の親化合物が認められた他、VIと2種類の未同定成分が認められた。含水ブタノール溶出画分及び飽和食塩水溶出画分をTLC分析すると高極性成分が認められたが、同定できなかった。これらの結果から、親化合物の残留量は玄米で0.018 mg/kg、白米で0.003 mg/kgであった。

80%メタノール抽出後の未抽出画分を酸またはアルカリ加水分解すると、抽出及び分画後の放射能分布は白米と糠で異なった。このことは白米と糠の構成成分に差があるためとも考えられるが、未抽出残留物の性質が白米と糠で異なることも推定された。また、糠の酢酸エチル抽出物中にアニリンの存在が確認されたことから、親化合物の基本骨格に近い代謝分解物またはXVIII(アニリン)が生体成分と結合して存在する可能性が示唆された。(参照9)

### ④ 茎葉、脱穀後の穂及び籾における代謝

[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを温室内で容器で成育中の稲(品種:Lamonte)に1回当たり約1.4 kg ai/haで2回茎葉散布[1回目は播種116日後(穂ばらみ期の初期)、2回目は1回目散布の14日後(出穂期の初期)]し、1回目散布直

後（処理 0 日後）及び 2 回目散布 22 日後（処理 36 日後）に穂及び茎葉を採取し植物体内運命試験が実施された。

茎葉における残留放射能濃度は処理 0 日後で 3.4 mg/kg、処理 36 日後で 11.5 mg/kg であった。また、穂で 15.8 mg/kg、粃で 6.0 mg/kg であった。

茎葉では、メタノール洗浄液及びメタノール/水 (4/1、v/v) 抽出液に、合計で 98.4%TRR（処理 0 日後）及び 94.9%TRR（処理 36 日後）の放射能が回収され、3.9%TRR 以下が未抽出画分に認められた。また、処理 36 日後、脱穀後の穂では 98.3%TRR、粃では 97.3%TRR がメタノール/水に抽出された。いずれの部位においても主な残留成分は親化合物で、茎葉では表面洗浄液と抽出液を合計すると処理 0 日後で 94.4%TRR、処理 36 日後で 88.9%TRR、脱穀後の穂では 91.6%TRR、粃では 85.0%TRR に相当した。茎葉には II も同定され、その生成量は 0.2%TRR 以下であった。（参照 9）

## (2) ばれいしょ

### ① [phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン及び[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロン処理

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロンをばれいしょ（品種：しまばら）の種芋に 0.25 g ai/kg の用量で処理した後、ポット (1/5,000 a) に植付けて温室で栽培し、植付 14、56、133 日後（収穫期）に土壤及び植物全体（茎葉、根、塊茎及び種芋）を検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。

収穫期（133 日後）の総残留放射能濃度は、茎葉で 0.20~0.28 mg/kg、根で 0.85~1.02 mg/kg、塊茎で 0.04~0.06 mg/kg であった。

各検査時期において 79.5%TRR 以上の放射能が回収され、その多くが種芋に分布していた（133 日後で 59.5~64.7%TRR）。茎葉、根及び塊茎への分布割合は経時的に増加したが、合計で 1%TRR 未満（133 日後）であった。そのうち多くは茎葉及び根に分布し、塊茎に認められた放射能は最大で 0.08%TRR と僅かであった。

茎葉、根及び塊茎における主な残留成分は親化合物であり、133 日後にそれぞれ 28.2~35.1%TRR、8.4~9.2%TRR 及び 7.5~7.7%TRR 検出された。塊茎における代謝物は XVI が最大 0.2%TRR 認められ、その他に極性成分が認められた。未抽出画分中の放射能（70.5~79.6%TRR）の多くはデンプン及びグルコースとして回収され、処理放射能はデンプンを構成するグルコースに取り込まれたと推察された。茎葉及び根における代謝物として、II、IV、V、VI、VII、VIII 及び XVI が認められた。そのうち、VI が茎葉において 133 日後に最大 10.8%TRR（酢酸エチル相及び水相の合計）、XVI が茎葉において 56 日後に最大 5.4%TRR 認められた他は、いずれも 5%TRR 未満であった。

ばれいしょにおけるペンシクロンの主要代謝経路は、シクロペンチル環の 3 位の水酸化による VI 及び C-N 結合の開裂による XVI の生成であった。（参照 9）

## ② [ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロン処理

[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロンをばれいしょ（品種：clivia）の種芋に 0.02 g ai/kg の用量で処理した後、容器（1 m<sup>2</sup>）に植付けて栽培し、植付 132 日後（収穫期）に茎葉、根、塊茎及び種芋を検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。

132 日後の総残留放射能濃度は塊茎で 0.024 mg/kg、茎葉で 0.17 mg/kg、根で 28.5 mg/kg 及び処理後の種芋で 141 mg/kg であった。

132 日後の塊茎において、主な残留成分は親化合物で 40.4%TRR、代謝物として XV の抱合体が 31.9%TRR、VI が 0.8%TRR 及び I のジヒドロキシ体が 0.3%TRR 認められた。その他に未同定極性成分が 15.0%TRR 認められた。

主要代謝経路は、XV の生成を経由した XV の抱合体の生成であった。（参照 9）

## （3）レタス

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを温室内で容器（0.5 m<sup>2</sup>）で栽培したレタス（品種：Chagall R2）に 1 回当たり 0.75 kg ai/ha 相当の用量で 3 回（1 回目は播種 35 日後（本葉 8~12 枚が展開）、その後 10 日間隔で 2 回）茎葉散布し、最終散布（処理）の 21 日後に地上部を試料として採取し、植物体内運命試験が実施された。

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンまたは[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロン処理 21 日後の植物地上部における総残留放射能濃度は 18.8~19.6 mg/kg であり、大部分の放射能がアセトニトリル/水及びアセトニトリルに抽出され、そのうちジクロロメタン相に 95.4~99.0%TRR（17.9~19.4 mg/kg）の放射能が認められた。

主な残留成分は親化合物であり、ジクロロメタン相と水相を合計すると 96.3~97.3%TRR（18.3~18.8 mg/kg）が検出された。代謝物として、[ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロン処理群で XVI が 2.4%TRR（0.5 mg/kg）が検出された。その他に II、IV、VI（シス体及びトランス体）、XVIII、XXI、XXII、XXIII 及び VI のグルコース抱合体等が認められたが、いずれも 1%TRR 未満であった。

ペンシクロンのレタスにおける主要代謝経路は、稲と同様の代謝経路の他に C-N 結合の開裂による XVI の生成、脱塩素化による XXI の生成、ベンジル位の酸化による XXII の生成とそれに続くベンジル基の脱離による IV の生成であった。（参照 9）

## 3. 土壌中運命試験

### （1）好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを土壌 [沖積・軽埴土（埼玉）及び火山灰・シルト質壤土（埼玉）] に乾土あたり 2 mg/kg となるように添加後、好氣的湛水条件、30℃の暗条件下で 90 日間インキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

両供試土壌において二酸化炭素が発生し、その発生量は処理 90 日後に [phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン処理試料で 4.8~9.9%TAR、[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロン処理試料で 0.4~2.2%TAR であった。その他の揮発性物質は殆ど認められなかった。

処理 90 日後において親化合物は 33.9~45.1%TAR 検出された。主要分解物として XV 及び XVI が処理 90 日後にそれぞれ最大で 14.6 及び 34.6%TAR 検出された。

ペンシクロンの推定半減期は、好氣的湛水土壌条件で約 60 日であった。(参照 9)

## (2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを、土壌水分を最大含水量の 60%に調整した土壌 [沖積・砂壤土 (静岡)] に乾土あたり 2 mg/kg となるように添加後、好氣的条件、30℃の暗条件下で 60 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

両供試土壌において二酸化炭素が発生し、その発生量は処理 60 日後に [phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロン処理試料で 25.3%TAR、[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロン処理試料で 12.3%TAR であった。その他の揮発性物質は殆ど認められなかった。

処理 60 日後において親化合物は 22.0~22.8%TAR 検出された。主要分解物として XVI が処理 20 日後に最大 26.4%TAR 検出され、処理 60 日後には 16.6%TAR に減少した。また、III 及び XV が処理 60 日後に最大 7.0 及び 5.4%TAR 検出された。その他に II、IV、V、VI、XIII、XIV 及び XXI が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。

ペンシクロンの推定半減期は、好氣的土壌条件で 20 日以内であった。(参照 9)

## (3) 土壌表面光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを、2 種類の国内土壌 [鉾質土 (岐阜) 及び沖積土 (静岡)] を厚さ 0.5 mm に塗布したガラス板全体に、0.48~0.50 µg/cm<sup>2</sup>となるように添加後、自然太陽光[光強度: 338 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~3,000 nm (統計値から推定)]を 30 日間 (8 時間/日) 照射し、土壌表面光分解試験が実施された。

照射 30 日後の回収率は、63.4~77.0%TAR であり、いずれの土壌においても [cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロンの方が [phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンよりやや速く消失した。

照射区 (鉾質土) において親化合物の残存率は 2 日後に 20.2~25.9%TAR から、20 日後に 5.5~5.9%TAR と減少した。主要分解物は II、IV 及び XVI であり、II は 5 日後に最大 13.3%TAR、IV は 20 日後に最大 11.9%TAR 及び XVI は 2 日後に最大 15.1%TAR 検出された。暗対照区では、10 日後の親

化合物の残存率は 59.2~61.3% TAR であった。

ペンシクロンの推定半減期は 2 日以内と推定された。(参照 9)

#### (4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [火山灰・シルト質壤土 (埼玉)、沖積・軽埴土 (埼玉)、火山灰・軽埴土 (茨城) 及び沖積・シルト質壤土 (静岡)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着等温式による吸着係数  $K_{ads}$  は 43.2~264、有機炭素含量当たりの吸着係数  $K_{oc}$  は 2,260~3,920 であり、ペンシクロンは土壌中で移行しにくいと推定された。(参照 9)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

非標識ペンシクロンを pH 5.0 (フタル酸緩衝液)、pH 6.6 (リン酸緩衝液) 及び pH 8.8 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液、ならびに脱イオン水、水道水、1M HCl 水溶液及び 1M NaOH 水溶液に 0.4 mg/L となるように添加した後、緩衝液、脱イオン水及び水道水は 28°C で 62 日間静置、1M HCl 及び 1M NaOH 水溶液は 40°C で 2 日間振とう、いずれも暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

ペンシクロンは pH 6.6 及び pH 8.8 の各緩衝液、脱イオン水及び水道水において殆ど分解せず安定であった。pH 5.0 の緩衝液において親化合物は徐々に分解した。

1M HCl 水溶液及び 1M NaOH 水溶液中における親化合物の残存率はそれぞれ 61.9% TAR 及び 61.1% TAR であった。いずれの水溶液中においても、主要分解物は XVI であり約 26% TAR 検出された、その他の分解物として II、IV、XV 及び XVIII が同定されたが、XVIII が 1M NaOH 水溶液中で 7.3% TAR 認められた他は、いずれも 3% TAR 以下であった。

ペンシクロンの推定半減期は、pH 5.0 の緩衝液で約 76 日、1M HCl 水溶液で 48.5 時間、1M NaOH 水溶液で 43.6 時間であった。(参照 9)

#### (2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンまたは[cyc-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを滅菌蒸留水、滅菌 2%アセトン水及び滅菌自然水 [河川水、2 箇所から採取 (東京 pH 7.2 及び埼玉 pH 7.5)] に 0.2 mg/L となるように添加し、自然太陽光 [光強度 : 338 W/m<sup>2</sup>、測定波長 : 300~3,000 nm (統計値から推定)] を 7 日間 (8 時間/日) 照射し、水中光分解試験が実施された。

照射 7 日後の滅菌 2%アセトン水における揮発性物質は合計 16.2~22.9% TAR であり、大部分は二酸化炭素と推定された。照射 4 日後のペンシクロンの残存率は蒸留水で 25.5% TAR、2%アセトン水で 26.7~31.2% TAR であり、

アセトン添加による差はほとんど認められなかった。主要分解物として IV が 12.7~17.4%TAR、XVI が 15.1%TAR、II が 8.1~8.3%TAR 検出され、その他には III 及び XIII が 3%TAR 未満ならびに数種の未同定物質が認められた。暗対照区では、4 日後のペンシクロンの残存率は 63.8~69.5%TAR であった。

照射 7 日後の自然水における揮発性物質の生成量は合計 22.0~29.4% TAR であり、大部分は二酸化炭素と推定された。照射 4 日後のペンシクロンの残存率は 3.7~4.6%TAR であった。分解物として II、III、IV 及び XVI が 2.2~5.2%TAR 検出された。その他には XIII 及び数種類の未同定物質が認められた。暗対照区では、4 日後のペンシクロンの残存率は 64.2~65.3%TAR であった。

ペンシクロンの推定半減期は、滅菌蒸留水で 2 日、滅菌 2%アセトン水で 2.1~2.4 日、滅菌自然水で 1.1~1.3 日であった。(参照 9)

## 5. 土壌残留試験

沖積・埴壤土 (埼玉)、火山灰・埴壤土 (埼玉)、沖積・埴土 (北海道)、火山灰・壤土 (北海道及び栃木)、及び沖積・壤土 (山口)を用いて、ペンシクロンを分析対象化合物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 5 に示されている。(参照 9)

表 5 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験		濃度	土壌	ペンシクロン
容器内 試験	湛水条件	1 mg/kg*	沖積・埴壤土	70 日
			火山灰・埴壤土	45 日
	畑地条件	1 mg/kg*	沖積・埴土	26 日
			火山灰・壤土	18 日
圃場 試験	水田状態	6,000 g ai/ha <sup>D</sup>	沖積・埴壤土	30 日
			沖積・壤土	20 日
			火山灰・壤土	10 日
	畑地状態	750 g ai/ha <sup>WP</sup>	沖積・埴土	約 90 日
			火山灰・壤土	約 90 日

\* : 容器内試験は原体を使用。D : 粉剤 (1.5%) WP : 水和剤 (25%)

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験(国内)

水稻、ばれいしょ、ながいも及びてんさいを用いて、ペンシクロンを分析対象化合物とした作物残留性試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されており、稲わらを除くと、ペンシクロンの最高値はてんさいの最終散布 31 日後における 0.19 mg/kg であった。(参照 9)

## (2) 作物残留試験(海外)

チョウセンニンジンを用いて、ペンシクロンを分析対象化合物とした作物残留試験が、韓国において実施された。

結果は別紙3に示されており、ペンシクロンの最高値は最終散布21日後の根(生)における0.12 mg/kgであった。(参照13)

## (3) 魚介類における最大推定残留値

ペンシクロンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度(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。

ペンシクロンの水産PECは0.97 µg/L、BCF(試験魚種:コイ)は154、魚介類における最大推定残留値は0.75 mg/kgであった。(参照12)

## 7. 乳汁移行試験

乳牛(ホルスタイン種、2頭)にペンシクロンを140 mg/頭/日の用量で7日間カプセル経口投与、または乳牛(ホルスタイン種、各群3頭)にペンシクロン含有ふすま(約200 ppm:60 mg/頭/日、約100 ppm:30 mg/頭/日及び2,000 ppm:1,000 mg/頭/日)またはペンシクロン含有稲わら(約20 ppm:60 mg/頭/日)を7日間摂食させ、乳汁移行試験が実施された。

その結果、ペンシクロンを140 mg/頭/日の用量で経口投与した群及びペンシクロン含有ふすま(60及び30 mg/頭/日)またはペンシクロン含有稲わら(60 mg/頭/日)を摂取させた群では、いずれの検査時期においてもペンシクロンは0.01 mg/kg未満であった。ペンシクロン含有ふすま(1,000 mg/頭/日)を摂食させた群において、ペンシクロンは投与開始5日後に最大0.212 mg/kg検出されたが、投与終了4日後には0.005 mg/kg未満となった。(参照9)

## 8. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ、モルモット及びハムスターを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表6に示されている。(参照9)

表6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	Wistar ラット	雄各6	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	dd マウス	雄各6	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	ウサギ	雄各4	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	Hartley モルモット	雄各4	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。

	ゴールデンハムスター	雄各 4	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
自発運動量	Wistarラット	雄 10,5,5	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	ddマウス	雄 7,4,4	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
体温	Wistarラット	雄 6,6,5	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	Hartleyモルモット	雄各 4	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	ウサギ	雄各 2	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
レセルピン作用	ddマウス	雄各 6	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
ペントバルビタール睡眠	Wistarラット	雄各 6	0、1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で弱い増強作用。
	ddマウス	雄各 6	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
ピクロトキシン痙攣	ddマウス	雄各 6	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
鎮痛作用	ddマウス	雄各 6	0、1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。

注)検体は全てオリーブ油に懸濁して用いられた。

## 9. 急性毒性試験

ペンシクロン (原体)、代謝物Ⅱ~Ⅴ及びⅧを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。(参照 9)

表 7 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口 <sup>1)</sup>	SDラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	鎮静、死亡例なし
	腹腔内 <sup>2)</sup>	SDラット 雌雄各 10 匹	約 1,000	約 1,000	沈静、呼吸抑制、1000 mg/kg 体重で死亡例
	皮下 <sup>2)</sup>	SDラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
	経皮 <sup>1)</sup>	SDラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 <sup>1)</sup>	ICRマウス 雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	腹腔内 <sup>2)</sup>	ICRマウス 雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	活動性の低下、呼吸抑制、立毛 1000 mg/kg 体重で死亡例
	皮下 <sup>2)</sup>	ICRマウス 雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし

	経皮 <sup>1)</sup>	ICR マウス 雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 <sup>3)</sup>	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 <sup>4)</sup>	ネコ 雌各 2 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
	吸入 (1 時間 1 回暴露)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		被毛の汚れ
			>0.63	>0.63	
	吸入 (4 時間 1 回暴露)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>0.57	>0.57	被毛の汚れ
	吸入 (6 時間 5 回暴露)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>0.58	>0.58	被毛の汚れ、体重増加抑制
代謝物 II	経口 <sup>5)</sup>	SD ラット 雄各 4 匹	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状及び死亡例なし
			>2,000		
代謝物 III	経口 <sup>5)</sup>	SD ラット 雄各 4 匹	>2,000		症状及び死亡例なし
代謝物 IV	経口 <sup>5)</sup>	SD ラット 雄各 4 匹	>2,000		症状及び死亡例なし
代謝物 V	経口 <sup>5)</sup>	SD ラット 雄各 4 匹	>2,000		症状及び死亡例なし
代謝物 VII	経口 <sup>5)</sup>	SD ラット 雄各 4 匹	>2,000		症状及び死亡例なし

溶媒として、1)は 0.5%Emulgator W 水溶液、2)は生理食塩水、3)は 0.5%Tylose 液、4)は Cremophol-EL 水溶液、5)はルートロールを用いた。

## 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギ(雄)を用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 9)

Hartley モルモット(雌)を用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚感作性試験(注射惹起及び閉塞貼布惹起)が実施された。その結果、ペンシクロン原体に皮膚一次刺激性は認められなかったが、軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 9)

## 11. 亜急性毒性試験

### (1) 14 週間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体: 0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm)投与による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量<sup>1</sup>増加等、2,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

で 2,000 ppm (雄: 120 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (雌: 27.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 9)

表 8 14 週間亜急性毒性試験(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"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞核大小不同、クロマチン分布異常、核多形性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞核大小不同、クロマチン分布異常、核多形性</li> </ul>
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
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 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で LDH 及び ALT 増加、10,000 ppm 投与群の雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (雄: 50.0 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (雌: 315 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 9)

表 9 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"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞核クロマチン分布異常、核大小不同</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞核クロマチン分布異常、核大小不同</li> </ul>
2,000 ppm 以上	・LDH 及び ALT 増加	2,000 ppm 以下毒性所見なし
400 ppm	毒性所見なし	

### (3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、2,500 及び 15,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

剖検時、15,000 ppm 投与群の雌において肝の小葉構造明瞭化が認められた。その他の検査においては、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、雌では 15,000 ppm 投与群で肝の小葉構造明瞭化が認められたので、無毒性量は雄で 15,000 ppm (1,170 mg/kg 体重/日)、雌で 2,500 ppm (275 mg/kg 体重/日) であると

考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 9)

#### (4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹 : 一群雌雄各 3 匹は正常皮膚、他の各 3 匹は損傷皮膚に投与した) を用い、背部及び横腹部皮膚に塗布 (原体 : 0、50 及び 250 mg/kg 体重、5 日/週、6 時間/日) する 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

皮膚の局所所見では、正常皮膚に投与した動物では、発赤は認められず、皮膚の厚さにも検体投与の影響は認められなかった。損傷皮膚に投与した動物では、損傷による発赤と肥厚が認められたが、検体投与群と対照群との間に差は認められなかった。投与部位及び無処置の背部皮膚の病理組織学的検査では、両部位とも極軽度から軽度の炎症性細胞浸潤が認められ、その程度及び頻度は、対照群と 250 mg/kg 体重投与群とで同等だったので、偶発的なものと考えられた。

その他の検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 9)

#### (5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用い、背部及び横腹部皮膚に塗布 (原体 : 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重、18(雄)~19(雌)回/3 週、6 時間/日、塗布部位を伸縮性包帯で固定) する 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。0 及び 1,000 mg/kg 体重投与群については、投与終了後、回復期間として 14 日間の観察期間を設けた。

皮膚の局所所見として、いずれの投与群においても、投与に関連した発赤、浮腫、その他の皮膚反応は認められなかった。

その他の検査 (肝薬物代謝酵素測定を含む) において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 9)

### 1.2. 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 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,000 及び 10,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm (雄 : 324 mg/kg 体重/日、雌 :

355 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 9)

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 80 匹)を用いた混餌(原体:0、50、500 及び 5,000 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

腫瘍性病変において、検体投与に関連した発生率の増加は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄:18.4 mg/kg 体重/日、雌:21.9 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 9)

表 10 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

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝うっ血、肝細胞肥大、大型変異肝細胞巢(好酸性)、び慢性肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大、大型変異肝細胞巢(好酸性)、び慢性肝細胞脂肪化</li> <li>・ 慢性腎症</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 80 匹)を用いた混餌(原体:0、50、500 及び 5,000 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及びび慢性肝細胞肥大・変性が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 500 ppm (42.9 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (465 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 9)

表 11 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大・変性</li> </ul>	5,000 ppm 毒性所見なし

500 ppm 以下	毒性所見なし
------------	--------

### 13. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2世代繁殖試験(ラット)①

Wistar ラット (一群雌雄各 27 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、500 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、親動物では雌雄の 500 ppm 以上投与群で体重増加抑制等が認められ、児動物では雌雄の 500 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 50 ppm (P 雄 : 3.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 3.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 4.9 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 9)

表 12 2 世代繁殖試験(ラット)①で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub>		親 : F <sub>1b</sub> 、児 : F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>脾絶対及び比重量減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>肝臓絶対重量</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
	50 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	体重増加抑制	体重増加抑制		
	500 ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし		体重増加抑制	体重増加抑制
	50 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし

#### (2) 2世代繁殖試験(ラット)②

SD ラット (1 群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

なお、F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub> 胎児を用いて実施した催奇形性検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群雌雄で肝重量の増加

等が認められ、児動物では 10,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄で 100 ppm (P 雄 : 5.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 6.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 6.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 8.0 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 5.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 6.9 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 1,000 ppm (P 雄 : 58.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 70.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 71.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 87.6 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 9)

表 13 2 世代繁殖試験(ラット)②で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>		親 : F <sub>1b</sub> 、児 : F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>		親 : F <sub>2b</sub>	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少		・肝細胞索の乱れ、肝細胞肥大	・食餌効率減少 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞索の乱れ、肝細胞肥大
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし		・肝比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	・食餌効率減少 ・肝絶対及び比重量増加	・肝比重量増加
	100 ppm			毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	10,000 ppm	・体重増加抑制 (F <sub>1a</sub> , F <sub>2b</sub> )		10,000 ppm 以下毒性所見なし			
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし					

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25~28 匹) の妊娠 7~14 日に強制経口 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : PEG) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重低下及び体重増加抑制が認められた。胎児においては、最高投与量の 1,000 mg/kg 体重/日まで検体投与に関連する変化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 200 mg/kg 体重/日、胎児では 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 9)

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

チンチラ系ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.25%クレモホア) 投与して発

生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児とも、最高投与量の 2,000 mg/kg 体重/日まで検体投与に関連する変化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とも 2,000 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 9)

#### 1 4. 遺伝毒性試験

ペンシクロン(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

試験結果は表 14 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ペンシクロンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 9)

表 14 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)	20~5,000 µg/disk (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr 株)	10~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (CHL)	1.1~110 µg/mL* (-S9) 3.3~330 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス	2,000 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

\* ) 110 µg/mL (24 及び 48 時間処理)では細胞が死滅したため標本作製ができず、33 µg/mL (48 時間処理)では著しい分裂抑制のため、分裂期細胞の観察ができなかった。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ペンシクロン」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたペンシクロンは速やかに吸収、排泄された。主要排泄経路は[phe-<sup>14</sup>C]ペンシクロンを単回経口投与した雌を除くと、糞中であった。いずれの標識体を投与した場合でも、肝臓（ラット）及び胆嚢（マウス）で最も高い放射能が、次いで肝臓（マウス）、腎臓、肺、副腎、脂肪に放射能が認められたが、時間の経過とともに速やかに消失した。臓器・組織中分布及び消失パターンに雌雄差はなかった。糞中からは親化合物が最大で 77.9% TAR ([ben-<sup>14</sup>C]ペンシクロン投与群) 検出された。主要代謝物として、VII、VIII 及び XVI が検出された。主要代謝経路はシクロペンチル環の脱離及びフェニル環の水酸化、シクロペンチル環及びフェニル環の水酸化、C-N 結合の開裂であった。

稲、ばれいしょ及びレタスにおける植物体内運命試験が実施された。稲では稲体中への吸収移行が認められたが、親化合物は玄米で 0.018 mg/kg、白米で 0.003 mg/kg と僅かであった。ばれいしょの塊茎及びレタスの地上部に認められた親化合物は、それぞれ 7.5~7.7% TRR 及び 96.3~97.3% TRR であった。いずれの植物においても、主な残留成分は親化合物であり、代謝物として II、IV、VI 及び XVI 等が検出された。植物体内における主要代謝経路は、シクロペンチル環及びベンジル基の脱離、シクロペンチル環の水酸化、C-N 結合の開裂、脱塩素及びベンジル位の酸化であった。

ペンシクロンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、稲わらを除くと、ペンシクロンの最高値はてんさいの最終散布 31 日後における 0.19 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.75 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ペンシクロン投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をペンシクロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量は表 15 に示されている。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた 2 世代繁殖試験①の P 雄の 3.2 mg/kg 体重/日であったが、2 世代繁殖試験②の結果と合わせて総合的にラットの無毒性量を評価すると、2 世代繁殖試験②の F<sub>2</sub> 雄の 5.3 mg/kg 体重/日をラットを用いた毒性試験の無毒性量の最小値とすることが適切であると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 5.3 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 0.053 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.053 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 15 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>
			農薬抄録
ラット	14週間 亜急性 毒性試験	0、8、400、2,000、 10,000 ppm 雄：0、4.62、23.9、 120、610 雌：0、5.57、27.5、 138、712	雄：120 雌：27.5  雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、2,500、 15,000 雄：0、34.9、181、 1,170 雌：0、51.2、275、 1,836	雄：1,170 雌：275  雄：毒性所見なし 雌：肝小葉構造明瞭化 (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性/発 がん性 併合試験	0、50、500、5,000 ppm 雄：0、1.79、18.4、 186 雌：0、2.20、21.9、 229	雄：18.4 雌：21.9  雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験①	0、50、500、1,000 ppm P雄：0、3.2、32.7、 676 P雌：0、4.6、48.7、 998 F <sub>1</sub> 雄：0、3.4、34.0、 704 F <sub>1</sub> 雌：0、4.9、48.7、 1000	親・児動物 P雄：3.2 P雌：4.6 F <sub>1</sub> 雄：3.4 F <sub>1</sub> 雌：4.9  親動物：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代 繁殖試験②	0、100、1,000、 10,000 ppm P雄：0、5.8、58.4、 596 P雌：0、6.7、70.8、 739 F <sub>1</sub> 雄：0、6.9、71.7、 746 F <sub>1</sub> 雌：0、8.0、87.6、 911 F <sub>2</sub> 雄：0、5.3、56.5、 573 F <sub>2</sub> 雌：0、6.9、69.9、 722	親動物 P雄：5.8 P雌：6.7 F <sub>1</sub> 雄：6.9 F <sub>1</sub> 雌：8.0 F <sub>2</sub> 雄：5.3 F <sub>2</sub> 雌：6.9 児動物 P雄：58.4 P雌：70.8 F <sub>1</sub> 雄：71.7 F <sub>1</sub> 雌：87.6  親動物：肝重量増加等 児動物：体重増加抑制 (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：200 胎児：1,000  母動物：体重低下及び体重増加抑制 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、9.7、50.0、 264、1,340

		雌：0、12.6、64.7、315、1,550	雌：肝比重量増加等
	2年間 慢性毒性/発 がん性併合 試験	0、50、500、5,000 ppm 雄：0、4.42、42.9、 468 雌：0、4.23、44.4、 465	雄：42.9 雌：465 雄：体重増加抑制、び慢性肝細胞肥大・変 性 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試 験	0、200、600、2,000	母動物及び胎児：2,000  母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、100、1,000、 10,000 雄：0、3.15、32.9、 324 雌：0、3.23、33.9、 355	雄：324 雌：355  雌雄：毒性所見なし
ADI			NOAEL：5.3 ADI：0.053 SF：100
ADI設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
II	脱ペンチル体	1-( <i>p</i> -chlorobenzyl)-3-phenylurea
III	脱フェニル体	1-( <i>p</i> -chlorobenzyl)-1-cyclopentylurea
IV	脱ベンジル体	1-cyclopentyl-3-phenylurea
V	フェニル- <i>p</i> -OH 体	1-( <i>p</i> -chlorobenzyl)-1-cyclopentyl-3-( <i>p</i> -hydroxy phenyl)urea
VI	ペンチル-3-OH 体	1-( <i>p</i> -chlorobenzyl)-1-(3-hydroxycyclopentyl)-3-phenylurea
VII	ペンチル-3-OH/フェニル- <i>p</i> -OH 体	1-( <i>p</i> -chlorobenzyl)-1-(3-hydroxycyclopentyl)-3-( <i>p</i> -hydroxy-phenyl)urea
VIII	脱ペンチル/フェニル- <i>p</i> -OH 体	1-( <i>p</i> -chlorobenzyl)-3-( <i>p</i> -hydroxyphenyl)urea
X	ジヒドロキシペンチル/フェニル- <i>p</i> -OH 体	1-( <i>p</i> -chlorobenzyl)-1-dihydroxycyclopentyl-3-( <i>p</i> -hydroxy-phenyl)urea
XII	脱ペンチル/フェニル-4-OH,3-SMe 体	1-( <i>p</i> -chlorobenzyl)-3-(4-hydroxy-3-methylthiophenyl)urea
XIII	フェニル尿素	phenylurea
XIV	ペンチル尿素	cyclopentylurea
XV	PB-ホルムアミド	<i>N</i> -( <i>p</i> -chlorobenzyl)- <i>N</i> -cyclopentylformamide
XVI	PB-アミン	<i>N</i> -( <i>p</i> -chlorobenzyl)- <i>N</i> -cyclopentylamine
XVIII	アニリン	aniline
XXI	脱塩素体	1-benzyl-1-cyclopentyl-3-phenylurea
XXII	ケトン体	4-chloro- <i>N</i> -cyclopentyl- <i>N</i> -(phenylcarbamoyl)benzamide
XXIII	脱フェニルペンテン体	1-(4-chlorobenzyl)-1-cyclopent-2-en-1-ylurea

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
PEC	環境中予測濃度
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

○国内における作物残留試験成績

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ペンシクロン		ペンシクロン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1979 年度	1	600 D	3	28	0.04	0.04	0.03	0.03
			3	35	0.06	0.06	0.04	0.04
			4	21	0.06	0.06	0.06	0.06
	1		3	28	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	35	0.03	0.02	0.02	0.02
			4	21	0.04	0.04	0.05	0.04
水稲 (稲わら) 1979 年度	1	600 D	3	28	5.94	5.72	7.96	7.74
			3	35	4.05	4.02	5.55	5.46
			4	21	3.75	3.68	8.13	8.04
	1		3	28	7.50	6.88	13.6	12.4
			3	35	10.1	9.80	5.14	5.08
			4	21	15.9	15.8	16.0	15.7
水稲 (玄米) 1988 年度	1	600 D	4	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
			4	29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1998 年度	1	600 D	4	21	13.5	13.0	3.22	3.22
			4	29	1.80	1.78	1.88	1.78
	1		4	21	0.47	0.44	0.62	0.59
			4	28	0.36	0.36	0.31	0.30
水稲 (玄米) 1980 年度	1	250 WP	2	39	0.02	0.02	0.03	0.03
			3	31	0.02	0.02	0.04	0.04
			4	22	0.02	0.02	0.06	0.06
	1		2	32	0.04	0.04	0.05	0.05
			3	29	0.02	0.02	0.05	0.04
			4	22	0.06	0.06	0.08	0.08
水稲 (稲わら) 1988 年度	1	250 WP	2	39	2.74	2.74	4.72	4.64
			3	31	5.08	4.88	4.80	4.77
			4	22	12.8	12.6	13.8	13.6
	1		2	32	7.62	7.31	9.05	8.98
			3	29	11.6	11.4	11.3	11.3
			4	22	17.2	17.0	19.3	18.9
水稲 (玄米) 2003 年度	1	240 SC	4	21	0.08	0.08	0.07	0.07
			4	28	<0.05	<0.05	0.08	0.08
			4	43	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		4	21	<0.05	<0.05	0.05	0.05
			4	28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	42	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

	1	200 SC	4	21	0.08	0.08	0.08	0.08	
			4	28	0.06	0.06	<0.05	<0.05	
			4	43	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
	1		4	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
			4	28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
			4	42	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
水稲 (稲わら) 2003 年度	1	240 SC	4	21	31.7	30.6	27.8	27.2	
			4	28	23.6	23.2	14.0	13.8	
			4	43	23.4	22.3	23.3	22.7	
	1		4	21	34.9	34.6	28.4	27.5	
			4	28	32.2	31.2	26.5	26.3	
			4	42	23.4	22.8	23.2	22.5	
	1	200 SC	4	21	12.8	12.6	10.0	9.8	
			4	28	6.5	6.4	4.8	4.8	
			4	43	1.4	1.4	1.3	1.3	
			4	21	18.3	18.2	15.2	14.2	
				4	28	9.8	9.5	7.5	7.2
				4	42	3.6	3.6	3.1	3.0
水稲 (玄米) 1990 年度	2	200 SC	4	21	0.08	- a)			
水稲 (玄米) 1993 年度	1	100 SC	4	21			0.11	0.10	
	1		4	21			0.02	0.02	
水稲 (玄米) 1983 年度	2	260 SC	1	58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 (稲わら) 1983 年度	1	260 SC	1	58	0.17	0.16	0.02	0.02	
			1	66	1.87	1.81	2.74	2.70	
	1		1	58	3.64	3.53	5.78	5.70	
			1	66	3.44	3.35	6.38	6.30	
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1980 年度	1	1.5%粉剤 種いも重量当り 0.5%粉衣	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1982 年度	1	25%水和剤 50 倍 種いも 10 分浸漬	1	88	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
			1	100	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
	1		1	89	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
			1	106	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
ながいも (露地) (塊根) 1989 年度	1	20%水和剤* 50 倍 種いも瞬時浸漬	1	180	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02	
	1		159	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02		
てんさい (根部) 1980 年	1	1,250 WP	2	40	0.02	0.02	0.01	0.01	
			2	49	0.02	0.02	0.04	0.04	
			4	30	0.05	0.05	0.01	0.01	
			4	39	0.04	0.04	0.02	0.02	

	1		2	40	0.05	0.05	0.09	0.09
			2	49	0.10	0.10	0.06	0.06
			4	31	0.19	0.18	0.12	0.12
			4	40	0.09	0.08	0.06	0.06
てんさい (露地) (根部) 1987年度	1	5gWP/ポット、移植前紙筒灌注+ 750 WP 散布	4	30			0.05	0.05
			4	39			0.04	0.04
	1		4	30			0.02	0.02
			4	40			0.03	0.03
てんさい (露地) (根部) 1997年度	1	1,000 g	4	21			0.09	0.08
			4	28			0.11	0.11
	1		4	21			<0.01	<0.01
			4	28			<0.01	<0.01

注) D : 粉剤(1.5%)、WP : 水和剤(25%)、SC : フロアブル剤(20%)、WDG : 顆粒水和剤(50%)

a : 単回分析のため平均値は算出せず。

\* : チウラム 40%+ペンシクロン 20%水和剤

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

### ○海外における作物残留試験成績

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量* (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
				ペンシクロン	
				最高値	平均値
チョウセンニンジン (根・生) 2005年	1,000	3	21	<0.03	<0.03
		3	30	<0.03	<0.03
		4	14	<0.03	<0.03
チョウセンニンジン (根・乾燥) 2005年	1,000	3	21	<0.03	<0.03
		3	30	<0.03	<0.03
		4	14	0.06	0.05
チョウセンニンジン (根・生) 2006年	1,000	3	21	0.12	0.12
		3	30	0.10	0.09
		4	14	0.10	0.09
チョウセンニンジン (根・乾燥) 2006年	1,000	3	21	<0.05	<0.05
		3	30	<0.05	<0.05
		4	14	<0.05	<0.05

注) \* : ペンシクロン 20%+テブコナゾール 4%のフロアブル剤として使用。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品安全委員会に意見を求められた案件／清涼飲料水：  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-20.pdf>)
2. 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会資料  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
3. 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
4. 第1回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
5. 第6回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
6. 第22回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
7. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
8. 食品健康影響評価について  
(URL ; [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pencycuron\\_190913.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pencycuron_190913.pdf))
9. 農薬抄録ペンシクロン、平成19年3月6日改訂：バイエルクロップサイエンス株式会社
10. 第207回食品安全委員会  
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/index.html>)
11. 第8回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会  
(URL ; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3\\_dai8/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai8/index.html))
12. ペンシクロンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
13. ペンシクロンのチョウセンニンジンにおける作物残留試験：バイエルクロップサイエンス株式会社、2006年、未公表
14. 第42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\\_dai42/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai42/index.html))