

(案)

農薬評価書

プロヒドロジヤスモン

(第 2 版)

2008年12月9日

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	8
 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	9
(3) 胆汁中排泄	10
(4) 体内分布	10
(5) 代謝物同定・定量	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) ぶどう	12
(2) 水稻	12
(3) みかん	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 土壌吸着試験	15
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験	15
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	16
7. 一般薬理試験	17
8. 急性毒性試験	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	19

10. 亜急性毒性試験	19
(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット)	19
(2)90 日間亜急性毒性試験(マウス)	20
(3)90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
(4)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	22
(3)18 カ月間発がん性試験(マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	24
(1)2 世代繁殖試験(ラット)	24
(2)発生毒性試験(ラット)	25
(3)発生毒性試験(ウサギ)	25
13. 遺伝毒性試験	25
Ⅲ. 食品健康影響評価	27
・別紙 1:代謝物/分解物/原体混在物略称	30
・別紙 2:検査値等略称	31
・参照	32

<審議の経緯>

第一版関係

- 2003年 4月 26日 初回農薬登録
- 2004年 8月 9日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ぶどう）
- 2004年 8月 20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0820001号）、関係書類の接受（参照1～41）
- 2004年 8月 26日 第59回食品安全委員会（要請事項説明）（参照42）
- 2004年 9月 22日 第17回農薬専門調査会（参照43）
- 2004年 12月 9日 第73回食品安全委員会（報告）
- 2004年 12月 9日 より2005年1月5日 国民からの御意見・情報の募集
- 2005年 2月 16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
- 2005年 2月 17日 第82回食品安全委員会（報告）（参照44）
（同日付け 厚生労働大臣へ通知）
- 2005年 9月 16日 残留農薬基準告示（参照45）

第二版関係

- 2008年 9月 3日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：みかん）
- 2008年 10月 7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1007004号）、関係書類の接受（参照49～53）
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（要請事項説明）（参照54）
- 2008年 12月 9日 第46回農薬専門調査会幹事会（参照55）

<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 真	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 真	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 真	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***	
小林裕子	西川秋佳**	

*: 2007年4月11日から

** : 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

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

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

ジャスモン酸誘導体（植物ホルモン）の植物成長調整剤であるプロヒドロジャスモン（CAS No. 158474-72-7）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、動物代謝（ラット）、植物代謝（ぶどう、水稻及びみかん）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合試験（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、プロヒドロジャスモン投与による影響は主に肝臓、腎臓、【専門委員修文】体重変化及び摂餌量に対して認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 14.4 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 0.14 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

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロヒドロジャスモン

英名：prohydrojasmon (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：プロピル(1*RS*,2*RS*)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセテート
(プロピル(1*RS*,2*SR*)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセテートを
10±2% 含む)

英名：propyl (1*RS*,2*RS*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetate
(containing 10±2% propyl (1*RS*,2*SR*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)
acetate)

CAS (No.158474-72-7)

和名：シクロペンチル酢酸 3-オキソ-2-ペンチル プロピルエステル

英名：cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, propyl ester

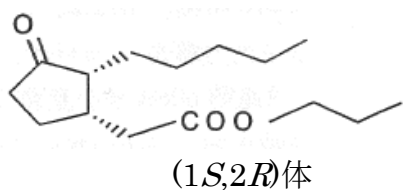
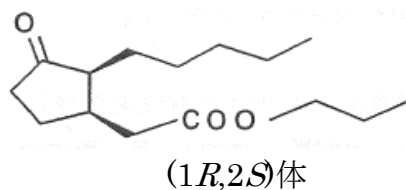
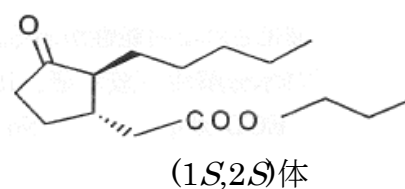
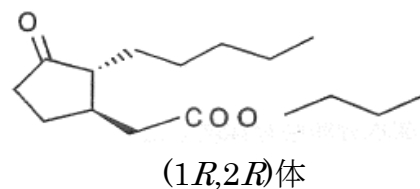
4. 分子式

C₁₅H₂₆O₃

5. 分子量

254.36

6. 構造式



7. 開発の経緯

植物ホルモンであるジャスモン酸 ($2-\{(1R,2R)-3\text{-oxo-}2\text{-}[(Z)\text{-pent-2-enyl}]\text{cyclopentyl}\}\text{acetate}$) は、1962 年にジャスモン酸メチルエステルとしてジャスミン花より単離された。ジャスモン酸を母核とする誘導体プロヒドロジャスモンは、1993 年に日本ゼオン株式会社により開発され、2003 年 4 月に初めて我が国で登録された。プロヒドロジャスモンは隣り合う 2 個の不斉炭素があり、 $1R,2R$ 体と $1S,2S$ 体は側鎖がトランス体の対掌体に、 $1R,2S$ 体と $1S,2R$ 体は側鎖がシス体の対掌体となっている。トランス体が比較的多く、シス体は $10\pm 2\%$ である¹。

今回、明治製菓株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（みかん）がなされている。

¹以下の試験では対掌体は分離していない。また、特に断りがない場合は、プロヒドロジャスモンは上記異性体の混合物を指す。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II-1～4）は、プロヒドロジヤスモンのシクロペンチル環の 1 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -プロヒドロジヤスモン）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プロヒドロジヤスモンに換算した。代謝物/分解物/原体混在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（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -プロヒドロジヤスモンを 20 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または 2,000 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回強制経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。（参照 2）

表 1 全血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	20		2,000	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	0.5	0.5	8	8
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	9.62	9.67	294	525
$T_{1/2}$ (時間)	2.0	2.4	7.5	12.7

（2）排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -プロヒドロジヤスモンを低用量または高用量で単回強制経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

低用量群では投与後 24 時間、高用量群では投与後 72 時間に、総投与放射能（TAR）の 90%以上が尿及び糞中に排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。尿中排泄率の値から、吸収率は低用量群で 86%以上、高用量群で 79%以上と推定された。（参照 2）

表 2 投与後 24 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	20 mg/kg 体重				2,000 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	83.5	7.1	84.2	6.2	42.5	4.10	43.5	6.01
投与後 72 時間	85.7	8.5	87.9	7.1	77.4	12.8	88.7	12.5

(3) 胆汁中排泄

Fischer ラット（一群雄各 3 匹）に ^{14}C -プロヒドロジヤスモンを低用量または高用量で単回強制経口投与し、総胆管から経時的に胆汁を採取して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

低用量群で 30.4%TAR、高用量群で 8.7%TAR が投与後 48 時間の胆汁中に排泄され、腸肝循環が示唆された。（参照 2）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄	
投与量	20 mg/kg 体重	2,000 mg/kg 体重
胆汁	30.4	8.7
尿*	54.8	65.3
糞	2.4	2.1

*：ケージ洗浄液を含む。

(4) 体内分布

Fischer ラット（一群雌雄各 9 匹）に ^{14}C -プロヒドロジヤスモンを低用量または高用量で単回強制経口投与し、体内分布試験が実施された。なお、投与 96 時間後の試料については、排泄試験[1. (2)]のラット（雌雄各 3 匹）が用いられた。

主要組織の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

主要組織の放射能濃度は、投与量及び性別にかかわらずなく、 $T_{\max}$ 時に最も高かった。血漿より高い分布がみられたのは、低用量群では、胃、腎臓及び肝臓、高用量群では、胃、小腸、大腸及び肝臓であった。各組織とも消失は速やかであり、投与 96 時間後の組織内濃度は、高用量群で褐色及び白色脂肪にそれぞれ $20\ \mu\text{g/g}$ 、骨に $7\ \mu\text{g/g}$ 分布したことを除き、いずれの組織でも不検出であった。（参照 2）

表 4 主要組織の残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	$T_{\max}$ 付近*	投与 96 時間後
20	雄	胃(120)、腎臓(68.3)、肝臓(23.7)、血漿(20.0)	全て不検出
	雌	胃(132)、腎臓(54.8)、肝臓(25.1)、血漿(20.3)	全て不検出
2,000	雄	胃(5,310)、小腸(1,720)、大腸(550)、血漿(540)	白色脂肪(20)、その他不検出
	雌	胃(2,530)、小腸(720)、大腸(620)、肝臓(490)、血漿(480)	褐色脂肪(20)、白色脂肪(20)、骨(7)、その他不検出

*：低用量群は投与 0.5 時間後、高用量群は投与 8 時間後。

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)]で得られた投与後 48 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (3)]で得られた投与後 48 時間の胆汁及び糞を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 5 に示されている。

主要代謝物は、尿及び糞中では M4 及び M5、胆汁中では M2 であった。

プロヒドロジャスモンのラットにおける主要代謝経路は、プロピルエステルの加水分解による M2 の生成と、それに続く酸化及び抱合体生成であると考えられた。(参照 3)

表 5 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	プロヒドロジャスモン	代謝物
20	雄	尿	—	M5(35.7)、M4(31.9)、M2(3.4)、M3(2.1)、 未同定 1(1.2)、M6(1.1)、未同定 2(0.4)、 その他*(0.8)
		糞	—	M4(2.8)、M5(1.8)、M2(0.4)、M6(0.4)、 未同定(0.3)、未同定(0.1)、その他*(1.7)
	雌	尿	—	M4(40.0)、M5(22.0)、M2(3.7)、M7(2.4)、 M6(1.9)、未同定 1(1.4)、未同定 2(1.1)、 M3(0.5)、その他*(3.7)
		糞	—	M5(2.3)、M4(2.0)、M2(0.4)、M6(0.3)、 未同定 2(0.2)、未同定 1(0.1)、その他*(1.1)
2,000	雄	尿	—	M5(51.4)、M4(8.9)、M2(3.7)、M3(3.4)、 M6(0.9)、未同定 1(0.9)、その他*(2.4)
		糞	0.4	M4(2.8)、M5(2.4)、M2(1.3)、M6(0.7)、 未同定 2(0.3)、未同定 1(0.2)、その他*(0.9)
	雌	尿	—	M5(46.7)、M4(8.3)、M2(7.2)、未同定 2(5.4)、M3(4.8)、M6(3.0)、未同定 1(1.3)、 その他*(2.6)
		糞	0.5	M2(2.4)、M6(1.3)、M4(1.1)、M5(1.0)、 未同定 2(0.2)、未同定 1(0.1)、その他*(3.3)
20	雄	胆汁	—	未同定 2(6.7)、M2(5.5)、M7(4.1)、 M6(1.1)、M5(0.2)、その他**(2.9)
2,000	雄	胆汁	—	M2(2.0)、未同定 2(1.5)、M7(0.9)、 M6(0.4)、M5(0.1)、その他**(1.6)

—：不検出

*：0.1～1%TAR の範囲内の代謝物（18 種類）の合計。

**：0.1～1%TAR の範囲内の代謝物（7 種類）の合計。

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

ポット栽培のぶどう(品種:巨峰)に、 ^{14}C -プロヒドロジャスモンを 200 g ai/ha の施用量で散布処理し、処理直後ならびに処理 7、14 及び 28 日後に収穫した果実、葉及び茎を試料とした植物体内運命試験が実施された。

ぶどう全体及び各部位における放射能分布は表 6 に示されている。

ぶどう全体における放射能総量に経時的な変化はみられないものの、ぶどう体内では、茎葉から果実へ移行する傾向があった。

表 6 ぶどう全体及び各部位における放射能分布

採取時期		処理直後	処理 7 日後	処理 14 日後	処理 28 日後
ぶどう全体 (%TAR)		21.5	19.4	24.2	24.5
各部位における分布 (%TRR)	葉	66.6	57.3	47.8	54.3
	茎	19.8	12.7	11.1	10.8
	果実	13.6	30.0	41.1	34.9

処理 28 日後の葉には、ぶどう全体の総残留放射能 (TRR) の 54.3% (5.51 mg/kg) が分布した。親化合物は 2.3%TRR (0.23 mg/kg) であり、主要代謝物として、M10 が 4.5%TRR (0.45 mg/kg)、M11 が 10.3%TRR (1.02 mg/kg) 認められたが、その他の代謝物はすべて 3.7%TRR (0.37 mg/kg) 以下であった。茎には 10.8%TRR (0.88 mg/kg) が分布し、親化合物が 5.4%TRR (0.40 mg/kg) 認められたが、代謝物はすべて 0.8%TRR (0.06 mg/kg) 以下であった。果実には 34.9%TRR (0.31 mg/kg) が分布し、主要代謝物として M12 が 7.0%TRR (0.07 mg/kg) 認められたが、親化合物及びその他の代謝物はすべて 3.3%TRR (0.03 mg/kg) 以下であった。

プロヒドロジャスモンは比較的容易に吸収、代謝され、ぶどうにおける主要代謝経路は、ペンチル基の水酸化 (M11 の生成) 及びシクロペンタノン部分の水酸化に続く *n*-プロピルエステル部分の加水分解 (M12 の生成)、その後のグルコース抱合やマロン酸抱合 (M13 の生成) であると考えられた。(参照 4)

(2) 水稻

水稻(品種:アキニシキ)に ^{14}C -プロヒドロジャスモン及び非標識プロヒドロジャスモンを処理し、植物体内運命試験が実施された。

試験設計概要は表 7 に示されている。

表 7 植物体内運命試験（水稻）における試験設計概要

試験区分	A	B	C	D	E
試験	吸収移行試験		代謝物解析	代謝試験	
プロヒドロジャスモン	標識	標識	標識及び非標識	標識	標識
投与方法	水耕液に添加	葉に塗布	水耕液に添加	24 時間浸漬	湛水面処理
供試植物	移植後 14 日の水稻の根部	移植後 14 日目の水稻幼苗の第 3 本葉	移植後 14 日の水稻の根部	種子	出穂期
投与量 (mg ai/ha)	1,000	葉脈に直角に中央部に 1 cm の幅で塗布	10,000	0.01 µg/mL (0.56 ng/種子一粒)	2,000
試料採取時期 (処理後)	1、3 及び 7 日	2 時間、3 及び 7 日	7 日	118 日	82 日

¹⁴C-プロヒドロジャスモンは、水稻幼苗の根及び葉から速やかに吸収された。A 区では、処理 3 日後に最大値を示し、葉、茎及び根にそれぞれ 11.4、19.7 及び 16.4%TRR 移行した。B 区では、処置 2 時間後から速やかに吸収され、基部方向へ移行した。処理 3 及び 7 日後には、新しく展開した第 4 葉への移行がみられたが、第 1 及び 2 本葉への移行はみられなかった。D 区では、処理 118 日後の葉に 0.26 µg/kg 【→抄録の単位は「ng/g」でした。とりあえず分母を kg にしています。】移行したが、玄米、粳穀、茎及び根では定量限界未満であった。E 区では、24.3%TRR が水稻体内に吸収され、玄米、粳穀、葉、茎及び根における放射能濃度はそれぞれ 1.1、1.2、2.0、1.7 及び 5.1 µg/kg であった。

E 区における代謝物分析の結果、主要代謝物は M8 (4'-OH 又は 5'-OH) であった。親化合物は検出されなかった。また、C 区では、M9 が 47.7%TRR 認められた。M9 は単一の高極性アグリコンのグルコース抱合体であったが、その構造については直接同定には至らなかったため、水稻における暴露評価対象物質の設定はできなかった【専門委員修文】。(参照 5、40)

(3) みかん

みかん（品種：温州みかん）に ¹⁴C-プロヒドロジャスモンを 128 g ai/ha の施用量で葉面散布処理（処理後 1 週間雨よけ対策を実施）し、処理 30 及び 90 日後に収穫した果実（果肉及び果皮）及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。

処理 30 及び 90 日後の各試料における残留放射能分布は表 8 に示されている。

果実の総残留放射能濃度は 0.032～0.049 mg/kg と低く、果実への浸透速度は遅いか、あるいはほとんどみられないと考えられた。果肉及び果皮の抽出残渣には、それぞれ 1.1～4.2 及び 1.8～3.2%TRR 認められた。葉部の総残留放射能濃度は 0.187～0.496 mg/kg であり、抽出残渣には 6.8～15.4%TRR 認められた。

【専門委員より】葉部の 0.496 mg/kg は表 8 の数値と異なるので確認して下さい。

【事務局より】表 8 の数値が誤っていましたので、修正いたしました。

表 8 処理 30 及び 90 日後の残留放射能分布

試料		処理 30 日後		処理 90 日後	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
果肉		0.021	43.2	0.015	46.9
果皮	表面洗浄液	—	—	—	—
	洗浄後果皮	0.028	56.8	0.017	53.1
(果実全体)		0.049	100	0.032	100
葉部	表面洗浄液	0.047	9.4	0.006	3.2
	洗浄後葉部	0.450	90.6	0.181	96.8
(葉部全体)		0.469 0.496	100	0.187	100

—：定量限界未満

処理 30 及び 90 日後ともに、果実抽出液から親化合物は検出されず、主要代謝物は M13 及び M21 であった。果実中で M13 は 38.1～50.9%TRR (0.012～0.025 mg/kg)、M21 は 17.5～18.7%TRR (0.006～0.009 mg/kg) 認められた。その他、微量な成分が数種類認められたが、いずれも 5.5%TRR 以下であった。

葉部の表面洗浄液にのみ、親化合物が 0.3～1.0%TRR (0.001～0.005 mg/kg) 認められた。果実と同様、葉部抽出液の主要代謝物は M13 及び M21 であり、それぞれ 3.5～5.6%TRR (0.017～0.011 mg/kg) 及び 9.3～14.4%TRR (0.046～0.027 mg/kg) であった。その他、微量な成分が多数認められたが、いずれも 8.3%TRR 以下であった。

果実及び葉部中に親化合物が検出されなかったことから、みかんにおいてプロヒドロジャスモンは急速に代謝され、かつ多種類の代謝物が生成されと考えられた。主要代謝経路は、プロピルエステルの加水分解及びペンチル側鎖の 2 カ所での水酸化、及びその後の脱水によりヒドロキシペンテニル側鎖を生成する経路と考えられた。(参照 48)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

埴壤土（茨城）及び砂質埴壤土（大阪）に、 ^{14}C -プロヒドロジャスモンを 0.2 mg/kg の用量で添加後、好氣的条件下では 30 日間、滅菌条件下では 31 日間、30℃の暗所でインキュベートする好氣的土壌運命試験が行われた。

試験終了までに捕集された CO_2 の発生量は、好氣的条件下で 71.6～76.1%TAR、滅菌条件下で 0.1%TAR であった。

好氣的畑地条件下では、処理直後には親化合物が 0.186～0.187 mg/kg 検出されたが、処理 30 日後には 0.001～0.003 mg/kg に減少した。主要分解物は M2

であり、処理 0.25 日後に最大値の 9.3～11.9%TAR を示した後、処理 1 日後には 0.4～1.2%TAR にまで減少し、その後消失した。処理 30 日後には、16.5～19.2%TAR が非抽出画分に存在し、親化合物が 0.001～0.003 mg/kg 検出された以外、分解物は検出されなかった。好氣的条件下におけるプロヒドロジヤスモンの推定半減期は、1.6～2.3 時間であると考えられた。

滅菌条件下では、処理直後に親化合物が 0.189～0.196 mg/kg 検出され、処理 30 日後でも 0.153～0.183 mg/kg 認められた。主要分解物は M2 であり、徐々に増加して処理 31 日後には 0.007～0.009 mg/kg 検出された。処理 31 日後には、大部分 (80.9～93.8%TAR) がヘキサン及び酢酸エチル可溶性画分に存在し、2.7～13.8%TAR が非抽出画分に存在した。滅菌条件下におけるプロヒドロジヤスモンの推定半減期は、102～308 時間であると考えられた。両条件下ともに、得られた非抽出画分の大部分 (70.6～86.5%) がフミン画分に分布していたことから、土壌成分に強く結合していると考えられた。

プロヒドロジヤスモンは好氣的土壌において、加水分解による脱プロピル化を経て、最終的に CO₂ まで分解されると考えられた。(参照 6)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土 (石川、高知及び青森)、埴壤土 (北海道)] を用いた土壌吸着試験が実施された。

プロヒドロジヤスモンは土壌中での分解が早く、平衡化時の物質収支が 13.7～71.1%と低かったことから、土壌吸着係数は求められなかった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 9 のホウ酸緩衝液に、¹⁴C-プロヒドロジヤスモンを 2.0 mg/L になるように加えた後、20℃または 40℃で 24 日間インキュベーションする加水分解試験が実施された。なお、予備試験において、pH 4 及び 7 では 5 日後の分解率が 10%未満であったため、本試験は実施されなかった。

主要分解物は、加水分解反応により生成した M2 であった。プロヒドロジヤスモンの推定半減期は 20℃で 17.7 日、40℃で 2.0～2.1 日であった。(参照 8)

(2) 水中光分解試験

精製水 (ろ過滅菌) または河川水 (採取地: 利根川、浮遊物をろ過) に、¹⁴C-プロヒドロジヤスモンを 2.0 mg/L になるように加えた後、25±1℃で 96 時間、キセノン光を照射 (光強度: 765 W/m²±10%、波長: 300～800 nm) する水中光分解試験が実施された。

照射により、プロヒドロジヤスモンは急速に分解し、推定半減期は精製水及び河川水でそれぞれ 54.0 及び 57.8 時間 (東京の太陽光換算ではそれぞれ 17.4 及

び18.6日)であった。暗所対照区の推定半減期は、精製水及び河川水でそれぞれ685及び247時間であった。(参照9)

5. 土壌残留試験

洪積性火山灰土・埴壤土(岩手)及び洪積土・埴土(福岡)を用いて、プロヒドロジャスモ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。

結果は表9に示されている。(参照10)

表9 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	土壌	濃度*	推定半減期
容器内試験	洪積性火山灰土・埴壤土	3 mg/kg	50 分
	洪積土・埴土		40 分
圃場試験	洪積性火山灰土・埴壤土	3,000 g ai/ha	約 5 日
	洪積土・埴土		<12 時間

※：容器内試験で純品、圃場試験で5%液剤を使用

6. 作物残留試験

りんご、ぶどう及びみかんを用いて、プロヒドロジャスモン(シス体とトランス体の合量)及びM11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10に示されている。プロヒドロジャスモンの最高値は、最終散布13または14日後に収穫したみかん(果皮)の0.008 mg/kgであった。代謝物M11は定量限界未満(<0.004 mg/kg)であった。(参照11、12)

表10 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					プロヒドロジャスモン		M11	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 2000年	2	600	1	14 21 30	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001
ぶどう (果実) 2000年	2	25 mg/L水溶液に 花果房浸漬+225	3 ^a	30 45 60	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001
ぶどう (果実) 2003年	2	25 mg/L水溶液に 花果房浸漬+225	3 ^a	30 45 60	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002
みかん (果皮) 2006年	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 立木全面散布	3 ^a	14 ^b 28 ^b	0.008 0.007	0.006 0.005	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 樹冠散布	3 ^a	13 ^b 27 ^b	0.008 <0.004	0.006 <0.004	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004

みかん (果肉) 2006年	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 立木全面散布	3 ^a	14 ^b 28 ^b	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002
	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 樹冠散布	3 ^a	13 ^b 27 ^b	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数。

- ・剤型はすべて液剤。
- ・農薬の使用回数が申請された使用方法よりも多い場合、回数に^aを付した。
- ・PHI が申請された使用方法よりも短い場合、日数に^b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。

上記の作物残留試験成績に基づき、プロヒドロジャスモン（親化合物のみ）を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 11 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からプロヒドロジャスモンが最大の残留を示す使用条件で使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 11 食品中より摂取されるプロヒドロジャスモンの推定摂取量

作物名	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
みかん (果皮)	0.005	0.1	0.0005	0.1	0.0005	0.1	0.0005	0.1	0.0005
合計			0.0005		0.0005		0.0005		0.0005

- ・みかんについて申請されている使用時期は収穫 45 日前までだが、当該時期のデータがないため、みかん（果皮）の残留値は収穫 28 日前施用の平均残留値を用いた。
- ・みかん（果肉）、りんご及びぶどうのデータは全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 年～12 年の国民栄養調査（参照 46～48）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたプロヒドロジャスモンの推定摂取量（μg/人/日）

【事務局より】

今回提出されているみかんの作物残留試験成績には、申請内容（総使用回数：1 回、使用時期：収穫 45 日前まで）に合致しているデータがないため、収穫 28 日前のデータを用いました。

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 13）

表 12 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)	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 3 匹	0、500、 1,500、5,000	500	1,500	1,500 mg/kg 体重以上で反 応性低下、自発運動低下、 腹這い及び眼瞼裂狭小、 5,000 mg/kg 体重で受動性 増大、宙返り反射低下、四 肢緊張低下、握力低下、立 毛及び体温低下
	睡眠時間	ICR マウス	雄 8 匹	0、500、 1,500、5,000	1,500	5,000	延長
	痙攣誘発 作用	ICR マウス	雄 10 匹	0、500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし
	正常体温	Wistar ラット	雄 6 匹	0、500、 1,500、5,000	1,500	5,000	低下
循環器系	血圧・ 心拍数	Wistar マウス	雄 6 匹	0、500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送	ICR マウス	雄 8 匹	—	1,500	5,000	昂進
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6 匹	0、500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8 匹	0、500、 1,500、5,000	1,500	5,000	数例に筋弛緩
血液	血液凝固 PT、APTT	Wistar ラット	雄 6 匹	0、500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし
	溶血	Wistar ラット	雄 6 匹	0、500、 1,500、5,000	5,000	—	影響なし

*すべて強制経口投与。

8. 急性毒性試験

プロヒドロジヤスモン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 14～17）

表 13 急性毒性試験結果概要（原体）

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 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	5,000	自発運動低下、体温低下、腹臥位、横たわり姿勢、間代性痙攣及び不整呼吸 雄は死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 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)		流涎及び鼻汁 死亡例なし
		>2.8	>2.8	

原体混在物 PCH 及び代謝物 M2 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 18、19）

表 14 急性毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体混在物 PCH	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 M2	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、異常歩行、不整呼吸、呼吸緩徐、呼吸困難（開口呼吸）、ラッセル音、横臥及び腹部膨満 雌雄とも 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対し軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 20、21）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	56.9	168	566
	雌	58.5	176	587

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で摂餌量減少等、雌で BUN 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：56.9 mg/kg 体重/日、雌：58.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 23、39）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び MCHC 減少 ・ TP 減少 ・ A/G 比増加 ・ 肝絶対及び比重量²増加 ・ 腎及び副腎比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 副腎比重量増加
3,000 ppm 以上	・ 摂餌量減少 ・ T.Chol 増加 ・ 血清中クロール減少	・ PLT 減少 ・ BUN 増加 ・ 肝比重量増加【専門委員修正】
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	107	219	553
	雌	129	273	669

5,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、雌で体重増加抑制、Ht 減少ならびに卵巣絶対及び比重量減少が認められた。また、この試験では、血液生化学検査は実施されなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：219 mg/kg 体重/日、雌：273 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 24）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(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）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）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 18 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Glu 減少が認められたことから、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 25）

表 18 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
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 血清中ナトリウム減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ T.Chol 及び PL 減少 ・ AST 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
300 mg/kg 体重/日 以上	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ Glu 減少
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	55.3	164	544
	雌	61.4	179	588

10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。いずれの投与群においても、神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 10,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雄で 10,000 ppm (544 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (179 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。~~での神経毒性に関する無毒性量は雌雄で 10,000 ppm (雄：544 mg/kg 体重/日、雌：588 mg/kg 体重/日) であると考えられる。~~（参照 26）

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）を用いたカプセル経口（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢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 20 に示されている。

200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で血清中カルシウム減少が認められたが、生理的変動の範囲内の変化であると考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿タンパク及び尿量増加が認められたが、生理的変動の範囲を逸脱しない軽度な変動であり、また、病理組織学的検査においても腎臓に異常は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 27、39）。

表 20 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
1,000 mg/kg 体重/日	・ PT 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎及び腎比重量増加	・ 肝及び腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
200 mg/kg 体重/日以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺大型ろ胞数増加
40 mg/kg 体重/日	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 60 匹、うち主群：各 50 匹、中間と殺群：各 10 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 21 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 21 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		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.4	72.3	376
	雌	17.8	89.0	458

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で尿細管上皮リポフスチン沈着増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：14.4 mg/kg 体重/日、雌：17.8 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）

表 22 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
10,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ BUN 増加、 ・ TP 及び血清中クロール減少 ・ 肝比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 腎暗褐色化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 好塩基性尿細管増加 ・ 慢性腎症の減少	・ 体重増加抑制 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ BUN 増加 ・ TP、TG、T.Chol 及び血清中クロール減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 好塩基性尿細管増加 ・ 腎盂腔結石増加*
2,000 ppm 以上	・ 尿細管上皮リポフスチン沈着増加 ・ PLT 減少 ・ T.Chol 減少 ・ 尿中リン酸アンモニウムマグネシウム増加 ・ 尿細管上皮硝子滴減少	・ 尿細管上皮リポフスチン沈着増加 ・ 尿比重低下及び尿量増加
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：病理組織学的検査で認められた微細な結石であった。

（３）18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 カ月間発がん性試験（マウス）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	40.8	202	1,040
	雌	38.9	196	1,070

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大体重低下【専門委員修文】等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：202 mg/kg 体重/日、雌：196 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 29）

【専門委員より】

「体重低下」が「体重増加抑制」でないことを確認してください。

【事務局より】

抄録には、体重増加率についての記述はなく、「体重の低値が第 1 週以降継続して認められた」とありましたため、「体重低下」としました。

表 24 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 体重及び摂餌量低下 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 肝暗褐色化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 体重及び摂餌量低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 肝暗褐色化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 卵巣嚢胞増加 ・ 腸間膜リンパ節のリンパろ胞軽度過形成
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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（P 世代：一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 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 25 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）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)	P 世代	雄	18.8	94.4	479
		雌	21.1	104	515
	F ₁ 世代	雄	24.7	139	714
		雌	27.8	153	766

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、親動物では、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では、10,000 ppm 投与群で低体重等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 2,000 ppm（P 雄：94.4 mg/kg 体重/日、P 雌：104 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：139 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：153 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30、39）

表 26 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	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 発育抑制に伴う子宮及び膈の萎縮	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 精巣萎縮	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 発育抑制に伴う子宮及び膈の萎縮
	2,000 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

児動物	10,000 ppm	・低体重	・低体重 ・出産生存児数減少
	2,000 ppm 以下	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、30、120 及び 500 mg/kg 体重/日、0.2% Tween80 添加 0.2%トラガントゴム水溶液に乳濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量減少、120 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨の発生頻度増加が認められたが、骨格奇形は認められず、さらに予備試験における 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも奇形の増加は観察されていないことから、過剰肋骨発生頻度の増加はプロヒドロジャスモンの催奇形性を示唆する変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 120 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 120 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31、39）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15～17 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、20、80 及び 300 mg/kg 体重/日、0.2% Tween80 添加 0.2%トラガントゴム水溶液に乳濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では、毒性所見は観察されなかったことから、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 300 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 32）

1 3. 遺伝毒性試験

プロヒドロジャスモンの細菌を用いた 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肺由来細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 27 に示されている通り、すべて陰性であったことから、プロヒドロジャスモンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 33～36）

表 27 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)	265～17,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	2.44～156 µg/plate (-S9) 9.77～2,500 µg/plate (+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/IU)	10～80 µg/mL (-S9) 1,250～5,000 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔、2 回強制経口投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

プロヒドロジヤスモンの原体混在物 PCH 及び代謝物 M2 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 28 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 37、38)

表 28 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 PCH	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100, TA1535 株)	2.44～78.1 µg/plate (-S9) 9.77～313 µg/plate (+S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98 株)	9.77～313 µg/plate (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA1537 株)	2.44～156 µg/plate (-S9) 9.77～313 µg/plate (+S9)	陰性
		<i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	9.77～625 µg/plate (-S9) 39.1～1,250 µg/plate (+S9)	陰性
代謝物 M2	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100 株)	78.1～5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA1535 株)	313～5,000 µg/plate (-S9) 78.1～5,000 µg/plate (+S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA1537 株)	313～5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)		

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「プロヒドロジャスモン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の全血中濃度は、低用量群で投与 0.5 時間後、高用量群で投与 8 時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 2.0～2.4 時間及び 7.5～12.7 時間であった。低用量群では投与後 24 時間、高用量群では投与後 72 時間に、90% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。投与後 48 時間の胆汁中排泄は、低用量群で 30.4% TAR 、高用量群で 8.7% TAR であつた。主要組織の放射能濃度は T_{max} 時に最も高く、血漿より高い分布がみられたのは、低用量群では胃、腎臓及び肝臓、高用量群では胃、小腸、大腸及び肝臓であつた。各組織とも消失は速やかであり、投与 96 時間後には、高用量群で褐色脂肪、白色脂肪及び骨に分布したことを除き、いずれの組織でも不検出であつた。主要代謝物は、尿及び糞中では $M4$ 及び $M5$ 、胆汁中では $M2$ であつた。プロヒドロジャスモンのラットにおける主要代謝経路は、プロピルエステルの加水分解による $M2$ の生成と、それに続く酸化及び抱合体生成であると考えられた。

ぶどう、水稻及びみかんを用いた植物体内運命試験が実施された。ぶどうにおける主要代謝物は $M12$ であり、少量の親化合物も認められた。ぶどうにおける主要代謝経路は、ペンチル基の水酸化 ($M11$ の生成) 及びシクロペンタノン部分の水酸化に続く *n*-プロピルエステル部分の加水分解 ($M12$ の生成) であると考えられた。水稻では、主要代謝物は $M8$ であり、親化合物は検出されなかった。みかんでは、果実への浸透速度は遅いか、あるいはほとんどみられないと考えられた。果実から親化合物は検出されず、主要代謝物は $M13$ 及び $M21$ であつた。みかんにおける主要代謝経路は、プロピルエステルの酸への加水分解及びペンチル側鎖の 2 カ所での水酸化、及びその後の脱水によりヒドロキシペンテニル側鎖を生成する経路と考えられた。

りんご、ぶどう及びみかんを用いて、プロヒドロジャスモン（シス体とトランス体の含量）及び $M11$ を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。プロヒドロジャスモンの最高値は、最終散布 13 または 14 日後に収穫したみかん（果皮）の 0.008 mg/kg であつた。代謝物 $M11$ は定量限界未満 (<0.004 mg/kg) であつた。

各種毒性試験結果から、プロヒドロジャスモン投与による影響は主に肝臓、腎臓、**【専門委員修文】**体重変化及び摂餌量に対して認められた。神経毒性、発がん性、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、農産物中の暴露評価対象物質をプロヒドロジャスモン（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 29 に示されている。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：56.9 雌：58.5	雄：168 雌：176	雄：摂餌量減少等 雌：BUN 増加等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	雄：544 雌：179	雄：－ 雌：588	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等及び摂餌量 減少 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：14.4 雌：17.8	雄：72.3 雌：89.0	雌雄：尿細管上皮リポスチン 沈着増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	親動物及び児動物 P 雄：94.4 P 雌：104 F ₁ 雄：139 F ₁ 雌：153	親動物及び児動物 P 雄：479 P 雌：515 F ₁ 雄：714 F ₁ 雌：766	親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重等
	発生毒性 試験	母動物：30 胎児：120	母動物：120 胎児：500	母動物：体重増加抑制 胎児：過剰肋骨の発生頻度増加 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：219 雌：273	雄：553 雌：669	雌雄：肝比重量増加等
	18 カ月間 発がん性 試験	雄：202 雌：196	雄：1,040 雌：1,070	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：80 胎児：300	母動物：300 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 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	雄：300 雌：100	雄：1,000 雌：300	雄：体重増加抑制等 雌：Glu 減少
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：40 雌：40	雄：200 雌：200	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：甲状腺絶対及び比重量増加 等

－：最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 14.4 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 0.14 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.14 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	14.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
M2	3-oxo-2-pentyl-cyclopentylacetate
M3	3-hydroxy-2-pentyl-cyclopentenylacetic acid
M4	2-hydroxy-3-oxo-2-(4'-oxopentyl)-cyclopentylacetic acid
M5	2-hydroxy-3-oxo-2-pentylcyclopentylacetic acid
M6	2-(4'-hydroxybutyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M7	propyl 3-oxo-2-pentyl-cyclopentylacetate グルコン酸抱合体
M8	2-(4'or5'-hydroxybutyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M9	未同定代謝物（水稻を用いた代謝試験で認められた単一アグリコングルコース抱合体で、M2 のジオール体又はトリオール体の可能性が高い。）
M10	3-hydroxy-2-pentyl-cyclopentylacetic acid
M11	propyl 2-(5'-hydroxypentyl)-3-oxocyclopentyl-acetate
M12	4or5-hydroxy-2-(1'~5'-hydroxypentyl)-3-oxo-1-cyclopentenylacetic acid
M13	2-(5'-carboxyethanoyloxy-3'-pentenyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
M21	2-(5'-glucosyloxy-3'-pentenyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
PCH	(原体混在物)

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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))
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
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
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
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
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 農薬抄録プロヒドロジャスモン(植物成長調整剤)(平成 16 年 11 月 10 日改訂): 明治製菓株式会社、2004 年、一部公表予定
(URL: <http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/prohydrojasmon/index.htm>)
- 2 PDJ の生体内運命に関する試験-ラットにおける吸収、分布および排泄-: (株) 三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 3 PDJ の生体内運命に関する試験-ラットにおける代謝-: (株) 三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 4 PDJ のぶどうにおける代謝試験: (株) 三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 5 PDJ の水稻における代謝試験: (株) 三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 6 PDJ の土壌中における分解試験(畑地条件): (株) 三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 7 PDJ の土壌吸脱着試験: (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 8 PDJ の加水分解試験: (株) 三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 9 PDJ の水中光分解試験: (株) 三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 10 PDJ の土壌残留性試験: (株) 三菱化学安全科学研究所、2001 年、未公表
- 11 PDJ の作物残留試験成績: 日本食品分析センター、2000 年、未公表
- 12 PDJ の作物残留試験成績: (株) 三菱化学安全科学研究所、2003 年、未公表
- 13 生体の機能に及ぼす影響 薬理試験: (株) 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 14 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): (株) 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 15 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): (株) 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 16 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応): (株) 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 17 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応): (株) 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 18 原体混在物 PCH のラットを用いる急性経口毒性試験 (GLP 対応): (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 19 動植物代謝物 DJA のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応): (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 20 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応): (株) 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 21 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応): (株) 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 22 モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応): 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 23 ラットを用いた試料混入投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応): 三菱化学安全科

学研究所、1997 年、未公表

- 24 マウスを用いた試料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 25 イヌを用いたカプセル投与による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 26 PDJ のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2003 年、未公表
- 27 ビーグル犬を用いた経口投与による 52 週間慢性毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
- 28 ラットを用いた混餌法による慢性毒性/発癌性併合試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
- 29 マウスを用いた混餌法による 18 ヶ月発癌性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
- 30 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 31 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 株式会社実医研、1997 年、未公表
- 32 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 株式会社実医研、1997 年、未公表
- 33 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 34 細菌を用いる復帰変異原性 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 35 チャイニーズハムスター肺由来細胞株 CHL/IU を用いた *in vitro* 哺乳動物細胞遺伝学的試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全化学研究所、1996 年、未公表
- 36 ラットを用いた小核試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2002 年、未公表
- 37 原体混在物 PCH の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 株式会社三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 38 動植物代謝物 DJA の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 株式会社三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 39 プロヒドロジャスモンの安全性評価資料の追加提出について : 日本ゼオン株式会社、2002 年、未公表
- 40 プロヒドロジャスモンの抄録訂正要求事項に対する回答について : 明治製菓 (株)、2004 年、未公表
- 41 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-160820-prohydrojasmon.pdf>)
- 42 第 59 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai59/index.html>)
- 43 第 17 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai17/index.html>)
- 44 第 82 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai82/index.html>)

- 45 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 9 月 16 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 425 号）
- 46 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 47 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 48 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 49 農薬抄録プロヒドロジャスモン（植物成長調整剤）（平成 20 年 7 月 7 日改訂）：明治製菓株式会社、2008 年、一部公表予定
- 50 温州みかんにおける代謝試験：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2007 年、未公表
- 51 PDJ の作物残留試験成績：日本食品分析センター、2006 年、未公表
- 52 PDJ の作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 53 食品健康影響評価について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-prohydrojasmon_201007.pdf）
- 54 第 257 回食品安全委員会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai257/index.html>）
- 55 第 46 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_dai46/index.html）