

（案）

農薬評価書

プロヘキサジオン カルシウム塩

2015年1月21日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1		頁
2	○ 審議の経緯.....	3
3	○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
4	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
5	○ 要約.....	6
6		
7	I. 評価対象農薬の概要.....	7
8	1. 用途.....	7
9	2. 有効成分の一般名.....	7
10	3. 化学名.....	7
11	4. 分子式.....	7
12	5. 分子量.....	7
13	6. 構造式.....	7
14	7. 開発の経緯.....	7
15		
16	II. 安全性に係る試験の概要.....	9
17	1. 動物体内運命試験.....	9
18	(1) ラット.....	9
19	(2) ヤギ①.....	13
20	(3) ヤギ②.....	16
21	(4) ニワトリ.....	17
22	2. 植物体内運命試験.....	18
23	(1) 稲①.....	18
24	(2) 稲②.....	20
25	(3) キャベツ.....	20
26	(4) らっかせい.....	21
27	(5) りんご.....	22
28	3. 土壌中運命試験.....	23
29	(1) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験.....	23
30	(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	24
31	(3) 土壌残渣の分画.....	24
32	(4) 土壌吸着試験.....	25
33	4. 水中運命試験.....	25
34	(1) 加水分解試験①.....	25
35	(2) 加水分解試験②.....	26
36	(3) 水中光分解試験①.....	26
37	(4) 水中光分解試験②.....	27

1	5. 土壌残留試験.....	27
2	6. 作物等残留試験.....	28
3	(1) 作物残留試験.....	28
4	(2) 畜産物残留試験.....	28
5	7. 一般薬理試験.....	29
6	8. 急性毒性試験.....	30
7	(1) 急性毒性試験.....	30
8	(2) 急性神経毒性試験.....	31
9	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	31
10	10. 亜急性毒性試験.....	32
11	(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	32
12	(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	32
13	(3) 96日間亜急性神経毒性試験（ラット）.....	33
14	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	33
15	(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	33
16	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	34
17	(3) 2年間発がん性試験（マウス）.....	35
18	12. 生殖発生毒性試験.....	36
19	(1) 2世代繁殖試験（ラット）.....	36
20	(2) 発生毒性試験（ラット）.....	37
21	(3) 発生毒性試験（ウサギ）①.....	38
22	(4) 発生毒性試験（ウサギ）②<参考資料>.....	38
23	(5) 発生毒性試験（ウサギ）③<参考資料>.....	39
24	13. 遺伝毒性試験.....	39
25		
26	Ⅲ. 食品健康影響評価.....	42
27		
28	・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称.....	49
29	・別紙2：検査値等略称.....	50
30	・別紙3：作物残留試験成績.....	51
31	・別紙4：畜産物残留試験成績.....	53
32	・参照.....	55
33		

1 <審議の経緯>

1994年 11月 21日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2012年 3月 23日 厚生労働大臣から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0323第2号）
2012年 3月 26日 関係書類の接受（参照2～7）
2012年 3月 29日 第425回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 10月 27日 第39回農薬専門調査会評価第四部会
2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

* : 2011年1月13日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦

桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根本信雄
八田稔久

吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

1

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人（座長）

上路雅子

松本清司

西川秋佳*（座長代理）

永田 清

山手丈至**

三枝順三（座長代理**）

長野嘉介

吉田 緑

赤池昭紀

本間正充

・評価第一部会

上路雅子（座長）

津田修治

山崎浩史

赤池昭紀（座長代理）

福井義浩

義澤克彦

相磯成敏

堀本政夫

若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）

桑形麻樹子

藤本成明

松本清司（座長代理）

腰岡政二

細川正清

泉 啓介

根岸友恵

本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）

小野 敦

永田 清

納屋聖人（座長代理）

佐々木有

八田稔久

浅野 哲

田村廣人

増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）

川口博明

根本信雄

長野嘉介（座長代理*；
座長**）

代田眞理子

森田 健

山手丈至（座長代理**）

玉井郁巳

與語靖洋

井上 薫**

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

2

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳（座長）

小澤正吾

林 真

納屋聖人（座長代理）

三枝順三

本間正充

赤池昭紀

代田眞理子

松本清司

浅野 哲

永田 清

與語靖洋

上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

1
2
3
4

要 約

シクロヘキサジオン系の植物成長調整剤である「プロヘキサジオンカルシウム塩」（CAS No. 127277-53-6）について、農薬抄録、EU 資料及び米国資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（稲、キャベツ等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、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（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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロヘキサジオンカルシウム塩投与による影響は、主に胃（前胃扁平上皮過形成、腺胃粘膜下異所性組織等）及び腎臓（皮質尿細管拡張等：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる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ヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンと設定した。

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 20 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 0.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロヘキサジオンカルシウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、雌ラットを用いた急性毒性試験の 910 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 植物成長調整剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：プロヘキサジオンカルシウム塩

7 英名：prohexadione-calcium

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：カルシウム=3-オキシド-5-オキソ-4-プロピオニルシクロヘキサ-3-
12 エンカルボキシラート

13 英名：calcium 3-oxido-5-oxo-4-propionylcyclohex-3-
14 enecarboxylate

15

16 **CAS (No. 127277-53-6)**

17 和名：カルシウム=3,5-ジオキソ-4-(1-オキソプロピル)
18 シクロヘキサンカルボキシラート

19 英名：calcium 3,5-dioxo-4-(1-oxopropyl)
20 cyclohexanecarboxylate

21

22 **4. 分子式**

23 $C_{10}H_{10}CaO_5$

24

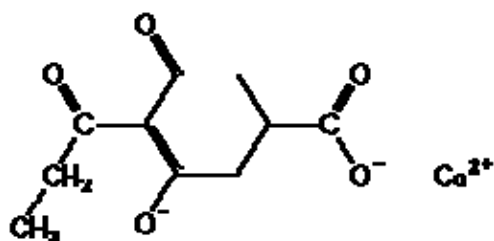
25 **5. 分子量**

26 250.27

27

28 **6. 構造式**

29



30

31

32 **7. 開発の経緯**

33 プロヘキサジオンカルシウム塩は、クミアイ化学工業株式会社によって開発され
34 たシクロヘキサジオン系の植物成長調整剤である。ジベレリンの生成阻害による

- 1 活性ジベレリン量の低下により、伸長抑制がもたらされると考えられている。
- 2 我が国では1994年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴
- 3 う暫定基準値が設定されている。海外では米国、EU等で登録されている。
- 4
- 5

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 農薬抄録（2011年）、EU資料（2010年）及び米国資料（2000及び2001年）
3 を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～6）
4

5 各種運命試験〔II.1～4〕は、プロヘキサジオンカルシウム塩のシクロヘキセン
6 環の3又は5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-プロヘキサジオンカルシ
7 ウム塩」という。）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
8 ない場合は比放射能（質量放射能）からプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した
9 値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称
10 は別紙1及び2に示されている。なお、解離型及び遊離酸のプロヘキサジオンを区
11 別せず、「プロヘキサジオン」と表記した。
12

13 1. 動物体内運命試験

14 (1) ラット

15 ① 吸収

16 a. 血中濃度推移

17 Fischer ラット（一群雌雄各5匹）に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を
18 50 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）又は 500 mg/kg
19 体重（以下〔1. (1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中
20 濃度推移について検討された。

21 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

22 C_{max}には低用量投与群で性差は認められなかったが、高用量投与群では雄の方
23 が雌のほぼ2倍高い値を示し、薬物動態学的挙動に性差がみられた。（参照2）
24

25 表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料		全血				血漿			
投与量 (mg/kg 体重)	設定値	50		500		50		500	
	実測値	56.2	52.0	581	504	56.2	52.0	581	504
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C _{max} (µg/mL)		40.5	44.3	61.1	34.5	75.3	78.6	110	57.6
T _{1/2} (hr)		7.42	10.3	49.7	12.1	6.35	7.27	9.28	7.44
AUC (hr・µg/mL)		59.3	84.6	254	119	91.0	131	237	163

26 【永田専門委員コメント】

①表1の網掛け部分について：この値は、他のものと比べ高すぎますが、議論されたで
しょうか。

②AUCの値は雌雄で逆になっている理由は何でしょうか。議論されましたでしょうか。

【事務局より】

①について：高用量投与群の雄の全血中の T1/2 が同群雌の値より高値であったが、統計学的に有意な差は認められなかったとのことで、特段の議論はなされませんでした。
 ②について：特段の議論はなされませんでした。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1) ④ b.]における胆汁、尿及びケージ洗浄液中放射能並びに体内残留（肝臓中）放射能の合計から、低用量投与群の投与後 24 時間における体内吸収率は、少なくとも雄で 84.3%、雌で 63.4%と算出された。また、高用量においては尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④ a.] の結果から、吸収率は 40%程度以下と考えられた。（参照 2）

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識体を低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、放射能の組織中への速やかな分布が認められ、単回投与群では概ね投与 0.5 時間後（T_{max}）に最高値が認められた。大部分の臓器で投与 6 時間後には減少を示し、168 時間後には、低用量投与群では多くの臓器及び組織で検出限界以下となった。

反復投与群の最終投与 168 時間後においては、消化管を除き、雄では甲状腺、雌ではリンパ節で最高値が認められたが、いずれも 0.1 µg/g 以下であり、体内残留蓄積性は認められなかった。永田専門委員修文（参照 2）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)^b

投与方法	設定投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 168 時間後 ^a
単回経口	50	雄	小腸(639)、胃(270)、リンパ節(142)、腎臓(99.5)、盲腸(82.4)、大腸(56.0)、膵臓(54.2)、副腎(36.6)、脾臓(33.9)、肝臓(29.9)、脂肪(29.9)、甲状腺(21.3)、皮膚(20.5)、筋肉(18.5)、血液(17.7)	大腸(0.105)、盲腸(0.0811)、皮膚(0.0731)、骨(0.0623)、小腸(0.0258)、腎臓(0.0258)、胃(0.0242)、血漿(0.0160)
		雌	小腸(505)、胃(322)、リンパ節(174)、腎臓(96.8)、膵臓(86.2)、卵巣(83.6)、脾臓(83.2)、子宮(58.7)、大腸(58.1)、副腎(52.9)、	皮膚(0.0581)、盲腸(0.0520)、大腸(0.0488)、腎臓(0.0362)、骨(0.0241)、小腸(0.0175)、リンパ節(0.0112)、その他(0.01

投与方法	設定投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 168 時間後 ^a
反復 経口	500		盲腸(50.6)、肝臓(34.6)、血液(21.1)	未満
		雄	小腸(10,200)、胃(2,990)、甲状腺(357)、膵臓(179)、リンパ節(178)、腎臓(175)、大腸(161)、盲腸(140)、脂肪(75.5)、脾臓(55.8)、血漿(48.1)	骨(1.65)、皮膚(1.02)、甲状腺(0.737)、大腸(0.170)、副腎(0.165)、盲腸(0.144)、唾液腺(0.127)、リンパ節(0.111)、その他(0.1 未満)
	雌	小腸(6,060)、胃(5,070)、腎臓(191)、大腸(97.0)、盲腸(90.0)、膵臓(87.1)、リンパ節(79.2)、卵巣(75.1)、子宮(69.1)、脾臓(60.2)、血漿(51.5)	甲状腺(0.734)、皮膚(0.255)、卵巣(0.154)、リンパ節(0.123)、大腸(0.104)、その他(0.1 未満)	
	50	雄		大腸(0.0958)、盲腸(0.0812)、甲状腺(0.0766)、リンパ節(0.0489)、小腸(0.0423)、皮膚(0.0396)、副腎(0.0166)、腎臓(0.0154)、カーカス ¹ (0.0120)、膵臓(0.0115)、その他(0.01 未満)
雌			盲腸(0.113)、リンパ節(0.0881)、大腸(0.0869)、皮膚(0.0788)、子宮(0.0612)、筋肉(0.0585)、腎臓(0.0420)、卵巣(0.0347)、小腸(0.0315)、唾液腺(0.0114)、その他(0.01 未満)	

1 ^a: 反復投与群では最終投与 168 時間後、^b: 血液及び血漿では $\mu\text{g/mL}$ 、/: 該当なし

2 注) 胃、小腸、盲腸及び大腸は内容物を含む。

3

4 ③ 代謝

5 尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④ a.] において投与後 48 時間 (反復投与群では
6 最終投与後 48 時間) で採取した尿及び糞並びに体内分布試験に用いた低用量及
7 び高用量単回投与群の雄各 1 匹から、投与 0.5 時間後 (T_{max}) に採取した肝臓及
8 び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

9 尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物は表 3 に示されている。

10 いずれの投与群においても、尿及び糞中放射能の主要成分はプロヘキサジオン
11 であった。ほかに尿中では代謝物【6】及び【7】 (いずれもプロヘキサジオンの
12 抱合体) が検出され、糞中では代謝物【3】 (脱プロピオニル体) が少量認めら
13 れた。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

1 雄ラットの肝臓及び腎臓中ではプロヘキサジオンが少量検出された。（参照2）

2
3 表3 尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物（%TAR）

投与方法	設定投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
単回経口	50	雄	尿	25.0	【7】(17.7)、【6】(2.7)
			糞	14.1	—
			肝臓	0.91	—
			腎臓	1.58	—
	雌	尿	20.2	【7】(17.5)、【6】(4.2)	
		糞	18.1	—	
	500	雄	尿	7.5	【7】(6.6)、【6】(0.7)
			糞	53.4	【3】(1.1)
			肝臓	0.39	—
			腎臓	0.31	—
雌		尿	3.4	【7】(3.7)	
		糞	64.6	【3】(2.3)	
反復経口	50	雄	尿	31.6	【7】(21.3)、【6】(1.9)
			糞	22.1	【3】(0.3)
		雌	尿	22.9	【7】(15.5)、【6】(2.2)
			糞	21.3	—

4 —：該当なし

5
6 ④ 排泄

7 a. 尿及び糞中排泄

8 Fischer ラット（一群雌雄各5匹）に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を
9 低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で14日間反復
10 経口投与後、15日目に標識体を単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施
11 された。

12 投与後168時間における尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

13 いずれの投与群においても、投与放射能は速やかに体外に排泄され、低用量投
14 与群では主に尿中に、高用量投与群では主に糞中に排泄された。反復投与群にお
15 ける排泄パターンは、低用量の単回投与群と同様であった。（参照2）

1
2

表4 投与後168時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	50		500		50	
設定投与量(mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	58.3	54.5	16.0	9.5	64.4	50.0
糞	17.2	20.0	60.9	58.2	23.6	24.7
ケージ洗浄液	24.4	21.7	24.1	24.1	14.7	34.6

3

4

b. 胆汁中排泄

5

6

7

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

8

投与後24時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

9

10

低用量投与群の投与後24時間における胆汁中排泄率は、0.2~0.3%TAR と僅かであった。（参照2）

11

12

表5 投与後24時間における胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

設定投与量(mg/kg 体重)	50	
性別	雄	雌
胆汁	0.2	0.3
尿	57.8	31.8
糞	10.8	2.7
ケージ洗浄液	26.2	30.6
体内残留（肝臓中）	0.1	0.7

13

14

(2) ヤギ①

15

16

17

18

ザーネン種泌乳ヤギ（一群雌1匹）に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を0.02 mg/kg 体重/日（以下[1.(2)]において「低用量」という。）又は20 mg/kg 体重/日（以下[1.(2)]において「高用量」という。）で、1日1回、10日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

19

20

① 吸収

21

a. 血中濃度推移

22

各投与群の動物から経時的に採血し、血中濃度推移について検討された。

23

24

25

26

いずれの投与群においても吸収は速やかで、血中濃度は投与3日目で定常状態に達した。全血中での最高濃度は、低用量投与群で0.0178 µg/mL（最終投与8時間後）、高用量投与群で9.86 µg/mL（最終投与8時間後）、血漿中での最高濃度は、低用量投与群で0.0217 µg/mL（最終投与4時間後）、高用量投与群で

1 12.4 µg/mL（最終投与 8 時間後）であった。（参照 2）

3 b. 吸収率

4 排泄試験[1. (2) ④]における尿、ケージ洗浄液及び乳汁中放射能の合計から、
5 1 回経口投与後の体内吸収率は、少なくとも低用量投与群で 63.3%、高用量投与
6 群で 72.4%と算出された。（参照 2）

8 ② 分布

9 低用量投与群の最終投与 23 時間後及び高用量投与群の最終投与 8 時間後に採
10 取した肝臓、腎臓、脂肪（腎周囲、腸間膜及び皮下）、骨格筋（三頭筋、薄筋及
11 び背最長筋）、胆汁及び消化管内容物を試料として、体内分布試験が実施された。

12 各臓器及び組織等における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

13 最も多く放射能が検出された臓器は腎臓であった。（参照 2）

15 表 6 各臓器及び組織等における残留放射能濃度（µg/g）

投与量 (mg/kg 体重/日)	肝臓	腎臓	脂肪	筋肉	胆汁	消化管 内容物
0.02	0.0045	0.0149	0.0009	0.0007	0.0006	0.0210
20	3.87	25.9	1.15	0.676	0.774	52.5

17 ③ 代謝

18 高用量投与群の最終投与後の尿、糞、乳汁、肝臓、筋肉及び胆汁を試料として、
19 代謝物同定・定量試験が実施された。

20 尿、糞及び胆汁中代謝物は表 7、臓器及び組織中代謝物は表 8 に示されている。

21 尿中ではプロヘキサジオン及びその抱合体が検出された。糞及び胆汁中放射能
22 の主要成分はプロヘキサジオンであった。

23 腎臓中の主要放射性成分はプロヘキサジオンで、ほかにプロヘキサジオンのエ
24 チルエステル体及び代謝物【3】が検出されたが、プロヘキサジオンのエチルエ
25 ステル体は実験操作上で生成したものと考えられた。肝臓、筋肉及び乳汁では代
26 謝物は同定されなかった。（参照 2）

1
2

表7 尿、糞及び胆汁中代謝物

試料	尿		糞		胆汁	
	%TAR ^a	%TRR	%TAR ^a	%TRR	%TAR ^a	%TRR
プロヘキサジオン	13.1	34.1	6.2	91.5	<0.005	95.5
プロヘキサジオン の抱合体1	1.9	5.0	ND	ND	ND	ND
プロヘキサジオン の抱合体2	21.6	56.2	ND	ND	ND	ND
未同定代謝物	1.8	4.7	0.6	8.6	<0.005	4.5
合計	38.4	100	6.8	100	<0.005	100

3 a: 1日の平均投与量に対する割合、ND: 不検出

4
5

表8 臓器及び組織中代謝物

試料	肝臓		腎臓		筋肉	
	%TAR ^a	µg/g	%TAR ^a	µg/g	%TAR ^a	µg/g
総残留放射能	0.37	3.87	0.36	25.9	0.01	0.68
有機溶媒画分	0.10	1.05	0.15	10.8	0.01	0.39
プロヘキサジオン	ND	ND	0.08	5.85	ND	ND
代謝物【3】	ND	ND	<0.005	0.15	ND	ND
プロヘキサジオンの エチルエステル体	ND	ND	0.06	4.26	ND	ND
未同定代謝物	ND	ND	0.01	0.58	ND	ND
水溶性画分	0.17	1.77	0.12	8.94	<0.005	0.14
抽出残渣	0.10	1.06	0.08	6.15	<0.005	0.15

6 a: 1日の平均投与量に対する割合、ND: 不検出

7

8 ④ 排泄

9 尿、糞及び乳汁を投与期間中毎日採取して、排泄試験が実施された。

10 各投与群における累積排泄率は表9に示されている。

11 いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁への排泄
12 は僅かであった。(参照2)

13

14 表9 各投与群における累積排泄率 (%) ^a

試料採取日	投与量 (mg/kg 体重/日)	尿	糞	ケージ 洗浄液	乳汁	合計
投与1日目 (1回目投与終了後)	0.02	62.2	5.3	1.0	0.1	68.6
	20	71.1	4.1	1.2	0.1	76.5
投与10日目 (最終投与終了後)	0.02	82.5	12.4	0.4	0.1	95.4
	20	73.3	10.9	0.2	0.1	84.5

15 a: 累積投与量に対する割合

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

(3) ヤギ②

トッケンブルグ種泌乳ヤギ（雌1匹）に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を206 mg/匹/日で、1日1回、4日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験 [1. (3) ④] における尿、ケージ洗浄液、乳汁及び揮発性物質中放射能の合計から、最終投与後における体内吸収率は、少なくとも76.3%と算出された。（参照2）

② 分布

最終投与20時間後に、血液、肝臓、腎臓、脂肪（腎周囲脂肪、大網脂肪及び縦隔脂肪を含む）、筋肉（背最長筋、半膜様筋及び三頭筋を含む）、第一胃内容物、消化管内容物及び胆汁を採取して、体内分布試験が実施された。

各臓器及び組織等における残留放射能は表10に示されている。

可食部では、腎臓で最も多く放射能が検出された。（参照2）

表10 各臓器及び組織等における残留放射能

試料		可食部				非可食部			
		腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	消化管内容物	第一胃内容物	血液	胆汁
残留	µg/g	3.16	0.432	0.061	0.054	3.39	9.26	0.61	0.107
放射能	%TAR	0.06	0.05	0.02	0.01	0.73	4.19	<0.01	<0.01

③ 代謝

尿、糞、乳汁、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の代謝物は表11に示されている。

いずれの試料においても、主要放射性成分としてプロヘキサジオンが検出された。そのほかに、肝臓及び腎臓では代謝物【3】の関連化合物が認められ、さらに肝臓では低分子量カルボン酸が確認された。乳汁中では、一部の放射性成分が糖類及び脂質に取り込まれていた。

プロヘキサジオンカルシウム塩は、中間代謝物を介して代謝物【3】へと代謝され、次いで低分子量カルボン酸となり、さらに糖類、脂質及びタンパク質に取り込まれると考えられた。（参照2）

1
2

表 11 各試料中の代謝物（%TRR）

試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
尿	87.5	—
糞	4.05	—
乳汁	19.0	糖類(22.6)、脂質(14.9)
腎臓	40.9	代謝物【3】の関連化合物 1 ^a (20.8)、【3】の関連化合物 2 ^a (10.9)
肝臓	29.7	低分子量カルボン酸(20.2)、代謝物【3】の関連化合物 3 ^a (10.5)
筋肉	73.5	—
脂肪	89.3	—

3 a：加水分解により代謝物【3】が生成することから、【3】の関連化合物であると考えられた。
 4 —：該当なし

5

6 ④ 排泄

7 尿、糞、乳汁及び揮発性物質を採取して、排泄試験が実施された。

8 尿、糞及び乳汁中排泄率は表 12 に示されている。

9 投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁への排泄は僅かであった。（参照 2）

10

11

表 12 尿、糞及び乳汁中排泄率

試料	採取時期	%TAR
尿	試験開始から終了まで ほぼ 24 時間間隔	72.8
ケージ洗浄液		3.29
糞		15.8
乳汁	試験開始から終了まで 1 日 2 回	0.10
揮発性物質	最終投与後 20 時間	0.09

12

13 (4) ニワトリ

14 白色レグホン種採卵鶏（一群雌 5 羽、高用量投与群は 1 群雌 10 羽）に、¹⁴C-
 15 プロヘキサジオンカルシウム塩を 1.20 又は 4.80 mg/羽/日で、1 日 1 回、5 日間
 16 カプセル経口投与し、排泄物は 5 日間の投与期間中毎日、卵は 1 日 2 回、組織は
 17 最終投与 20～21 時間後に採取して、動物体内運命試験が実施された。

18 各試料における放射能分布は表 13、各試料中の代謝物は表 14 に示されている。

19 投与放射能の大部分が排泄物中に排泄され、組織及び卵への残留量は
 20 0.3%TAR 以下であった。

21 4.80 mg/羽/日投与群の試料を用いて実施された代謝物分析の結果、大腿筋及び
 22 砂嚢を除き、主要放射性成分はプロヘキサジオンであった。腎臓ではほかに代謝
 23 物【4】も認められた。（参照 2）

24

1

表 13 各試料における放射能分布

試料		1.20 mg/羽/日		4.80 mg/羽/日		
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	
可食部 及び卵	胸筋	BDL	BDL	BDL	BDL	
	大腿筋	BDL	BDL	0.010	<0.01	
	肝臓	0.007	<0.01	0.029	<0.01	
	脂肪	BDL	BDL	BDL	BDL	
	卵白	0~24 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		24~48 時間	BDL	BDL	0.011	<0.01
		48~72 時間	BDL	BDL	0.013	<0.01
		72~96 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01
		96~120 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01
	卵黄	0~24 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		24~48 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		48~72 時間	BDL	BDL	0.009	<0.01
		72~96 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01
		96~120 時間	BDL	BDL	0.019	<0.01
	非可食部	腎臓	0.0936	<0.01	0.475	0.03
砂囊		0.005	<0.01	0.021	<0.01	
皮膚		0.006	<0.01	0.022	<0.01	
血液		0.013	<0.01	0.054	<0.01	
消化管		0.132	<0.01	0.367	0.3	
排泄物			91.9		94.7	
ケージ洗浄液			0.7		1.6	

BDL：検出限界未満、/：算出されず

2

3

4

表 14 各試料中の代謝物（%TRR）

試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
肝臓	14.9	—
卵黄	12.5	—
卵白	27.3	—
卵全体	20.9	—
腎臓	27.7	【4】(15.5)
排泄物	82.8	—

注) 大腿筋及び砂囊については分析されなかった。—：該当なし

5

6

2. 植物体内運命試験

7

(1) 稲①

8

稲（品種：キヌヒカリ）の出穂直前に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 30 及び 300 g ai/ha の用量で茎葉部に塗布処理し、処理 25 日後（300 g ai/ha 処理区のみ）及び処理 50 日後（収穫期）に試料を採取して、植物体内運命試験

9

10

11

1 験が実施された。

2 稲試料における放射能分布は表15、稲試料中の代謝物は表16に示されている。

3 塗布部位からの放射能の移行割合は低用量に比べて高用量で低かった。玄米中
4 の残留放射能は5.5%TAR以下であり、その大部分が水相及び抽出残渣に認めら
5 れた。

6 稲体中放射性成分としてプロヘキサジオン、代謝物【3】及び【4】が認められ
7 た。茎葉部ではプロヘキサジオンが多く検出されたが、玄米ではいずれも少量で
8 あった。抽出残渣の分析の結果、玄米抽出残渣中の放射性成分はデンプン構成成
9 分及び水溶性の代謝物として、茎葉部ではセルロース構成成分として存在した。

10 (参照2)

11
12 表15 稲試料における放射能分布

処理区	試料採取時期		玄米	粃殻	穂	葉	茎	根
300 g ai/ha	処理 25日後	mg/kg	1.27	1.83	1.46	5.91	3.57	0.150
		%TAR			6.5	21.0	30.5	3.3
	処理 50日後	mg/kg	4.6	1.5	7.00	1.96	0.259	
		%TAR				22.0	17.4	5.6
30 g ai/ha	処理 50日後	mg/kg	0.148	0.275	0.114	0.163	0.021	
		%TAR	5.5	2.0		3.6	14.8	4.4

13 /: 該当なし

14
15 表16 稲試料中の代謝物

処理区	試料 採取 時期	試料		残留 放射能	抽出液（有機相＋水相）				抽出 残渣
					プロヘ キサジ オン	代謝物 【3】	代謝物 【4】	その他	
300 g ai/ha	処理 25日後	穂	%TRR	10.4	3.3	0.3	0.2	3.4	3.2
		葉	%TRR	34.3	21.8	1.0	1.7	6.0	3.8
		茎	%TRR	49.8	20.2	1.2	2.8	13.7	11.9
		根	%TRR	5.6	1.3	0.1	0.1	1.7	2.4
	処理 50日後	玄米	%TRR	9.1	0.2	0.1	0.1	3.7	4.9
		粃殻	%TRR	3.0	0.1	<0.1	0.1	1.4	1.3
		葉	%TRR	42.9	29.5	0.8	1.7	5.5	5.4
		茎	%TRR	33.8	11.8	0.5	1.2	7.2	13.1
30 g ai/ha	処理 50日後	玄米	%TRR	18.4	0.2	0.5	0.3	6.0	11.3
			mg/kg	0.149	0.002	0.004	0.002	0.049	0.092
		粃殻	%TRR	6.8	0.3	0.2	0.4	2.9	2.9
			mg/kg	0.275	0.010	0.007	0.013	0.124	0.120
		葉	%TRR	11.6	0.9	0.2	1.0	4.4	4.9

		mg/kg	0.115	0.009	0.002	0.010	0.044	0.049
	茎	%TRR	49.3	5.4	0.7	2.7	15.3	25.2
		mg/kg	0.163	0.019	0.003	0.009	0.049	0.083
	根	%TRR	14.3	<0.1	<0.1	<0.1	10.9	2.2
		mg/kg	0.022	<0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.004

1

2 (2) 稲②

3 稲（品種：初星）の4～5葉期に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を1 ppm
4 の濃度で水耕根部処理、又は茎葉基部、葉鞘、第3葉及び第5葉に6.2 µg/10 µL
5 /本の用量で塗布処理（茎葉処理）し、水耕根部処理では処理4、8、24及び48
6 時間後に、茎葉処理では処理1、3及び7日後に植物体を採取して、稲幼苗にお
7 ける移行性について検討された。

8 採取した植物体のオートラジオグラフィ解析の結果、プロヘキサジオンカル
9 シウム塩の稲幼苗の根部、葉鞘基部、葉鞘、第3葉及び第5葉からの移行性を比
10 較すると、その度合いは、根部>葉鞘基部>>第3葉>第5葉>葉鞘の順になる
11 ものと推定された。（参照2）

12

13 (3) キャベツ

14 キャベツ（品種：金系201）の5～6葉期に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウ
15 ム塩を0.84～0.89 mg/植物の用量で葉表面に塗布処理し、処理直後、7、14及び
16 21日後に処理葉（第5葉）、それ以外の地上部（非処理茎葉）及び毛根を含む
17 土壌（地下部）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

18 キャベツ試料における放射能分布及び代謝物は表17に示されている。

19 処理7、14及び21日後の各試料において、処理葉よりも非処理茎葉で残留放
20 射能は多く検出され、処理後の経過日数の増加とともに非処理茎葉での検出量が
21 増加した。キャベツ地上部の残留放射能の主要成分はプロヘキサジオンであり、
22 ほかに代謝物【3】、【4】及び【8】が少量検出された。（参照2）

23

1
2

表 17 キャベツ試料における放射能分布及び代謝物

試料 採取 時期	試料		残留放射能		抽出液				抽出 残渣
					プロヘ キサジ オン	代謝物 【3】	代謝物 【4】	代謝物 【8】	
					%TRR	%TRR	%TRR	%TRR	
	mg/kg	%TAR	%TRR	%TRR	%TRR	%TRR	%TRR	%TAR	
処理 7 日後	地上部	処理葉	31.1	25.5	11.4	0.43	0.30	0.34	2.24
		非処理茎葉		39.7	22.9	1.04	0.20	0.81	3.09
	地下部			27.6					
処理 14 日後	地上部	処理葉	28.2	26.3	12.3	0.63	0.25	ND	2.75
		非処理茎葉		43.7	25.4	0.95	0.29	0.50	3.07
	地下部			10.9					
処理 21 日後	地上部	処理葉	20.5	13.6	3.42	0.45	ND	ND	0.85
		非処理茎葉		51.0	23.0	1.75	0.27	0.86	4.42
	地下部			18.1					

3 /: 該当なし、ND: 検出されず

4

5 (4) らっかせい

6 らっかせい（品種：Florigiant）を播種 45 日後に移植し、移植 91 日後に ^{14}C -
7 プロヘキサジオンカルシウム塩を 1,120 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、試料
8 として処理直後（30 分後）及び 13 日後に茎葉部を、処理 22 日後（収穫期）に
9 は植物体を掘り起して莢実を空气中に露出して乾燥させ、処理 25 日後に採取し
10 て植物体内運命試験が実施された。また、処理直後及び収穫時に植物の下又は周
11 辺の土壌を採取し、土壌中放射能濃度が測定された。

12 らっかせい試料における放射能分布は表 18、子実、莢及び茎葉中の代謝物は
13 表 19 に示されている。

14 処理 25 日後に収穫した子実及び莢中の残留放射能はそれぞれ 4.15 及び 2.50
15 mg/kg であったことから、処理放射能は茎葉部から莢実へ移動する可能性がある
16 ものと考えられた。

17 各試料における残留放射能の主要成分はプロヘキサジオンであった。ほかに代
18 謝物【3】、【4】及び【10】が検出された。抽出残渣を検討した結果、放射能は
19 タンパク画分、糖画分、リグニン等に分画された。（参照 2）

20

1
2

表 18 らっかせい試料における放射能分布 (mg/kg)

試料	試料採取時期	残留放射能
茎葉部	処理 30 分後	635
	処理 13 日後	19.8
	処理 22 日後 (乾燥前)	18.3
	処理 25 日後 (乾燥後)	36.5
子実	処理 25 日後 (乾燥後)	4.15
莢	処理 25 日後 (乾燥後)	2.50
土壌	処理直後	0.337
	収穫時	0.495

3
4

表 19 子実、莢及び茎葉中の代謝物

試料	総残留放射能	抽出液					
		プロヘキサジオン	代謝物【3】	代謝物【4】	代謝物【10】	その他	
茎葉部 (乾草)	%TRR	100	35.1	1.69	12.7	5.79	34.1
	mg/kg	36.5	12.8	0.615	4.63	2.12	12.4
子実 (乾燥子実)	%TRR	100	38.3	0.00	3.06	2.08	46.4
	mg/kg	4.15	1.58	0.00	0.13	0.09	1.92
莢 (乾燥外殻)	%TRR	100	9.66	2.54	15.9	7.48	36.4
	mg/kg	2.50	0.24	0.06	0.40	0.19	0.97

5

6 (5) りんご

7 りんご (品種: Red Macintosh Cultivar Campbell 種) の果実に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 35 日間隔で 2 回散布処理 (処理量は合計で 1,960 g ai/ha に相当) し、各処理前後に未成熟果実を、2 回目処理 45 日後 (初回処理 80 日後) に成熟果実を採取して植物体内運命運命試験が実施された。

11 りんご果実における残留放射能濃度は表 20、成熟果実中の代謝物は 21 に示されている。

13 成熟果実において、プロヘキサジオンのほか代謝物【3】、【4】、【8】、【9】、
14 【11】、【12】、【13】、【14】等のプロピオニル側鎖及びシクロヘキサジオン環の酸化により生ずる代謝物が検出されたが、各代謝物の濃度は低かった (0.05 mg/kg 未満)。 (参照 2)

17

1
2

表 20 りんご果実における残留放射能濃度(mg/kg)

試料	未成熟果実			成熟果実
	初回処理直後 (0)	2回目処理直前 (34)	2回目処理直後 (35)	2回目処理45日後 (80)
残留放射能濃度	0.632	0.323	0.643	0.305

3
4

表 21 成熟果実中の代謝物

	プロヘキサジオン	代謝物									抽出残渣
		【3】	【4】	【8】	【9】	【11】	【12】	【13】	【14】	その他	
%TRR	1.83	5.55	1.24	9.21	2.44	5.33	2.60	7.68	11.8	47.1	2.21
mg/kg	0.0056	0.0169	0.0038	0.0281	0.0074	0.0163	0.0079	0.0234	0.0359	0.144	0.0067

5
6
7
8
9

プロヘキサジオンカルシウム塩の植物体における推定代謝経路は、プロヘキサジオンから酸化代謝反応による代謝物【3】の生成、さらに代謝物【4】への変換であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験

沖積土・埴壤土(静岡)及び火山灰土・砂質埴壤土(茨城)を畑地条件(水分含有量を最大容水量の50%に調整)又は湛水条件(水深1cmに調整)とし、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合し、30℃の暗条件下で最長30日間インキュベートして、好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌条件下で同様の試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表22に示されている。

プロヘキサジオンカルシウム塩は、畑地及び湛水条件のいずれの土壌においても速やかに分解され、処理後30日で70%TAR以上が¹⁴CO₂として放出された。推定半減期は0.6~0.7日であった。

滅菌条件下では、プロヘキサジオンカルシウム塩の分解は遅く、推定半減期は畑地条件で111~121日、湛水条件で24~30日であった。¹⁴CO₂の生成量も非滅菌条件に比べて少なく、プロヘキサジオンカルシウム塩の土壌中での分解に対する土壌微生物の関与が示唆された。(参照2)

25

1
2

表 22 好氣的土壤における放射能分布（%TAR）

土壤		埴壤土（静岡）			砂質埴壤土（茨城）			
処理後経過日数		0	3	30	0	3	30	
非滅菌	畑地条件	¹⁴ CO ₂	-	59.2	73.4	-	58.4	71.5
		プロヘキサジオン	96.8	5.2	0.5	90.8	5.8	0.6
		抽出残渣	1.8	12.2	11.1	<0.1	17.4	10.0
	湛水条件	¹⁴ CO ₂	-	38.2	70.9	-	48.7	77.2
		プロヘキサジオン	85.0	3.9	0.2	77.4	3.4	0.1
		抽出残渣	7.8	26.4	20.7	5.8	25.8	17.6
滅菌	畑地条件	¹⁴ CO ₂	-	<0.1	0.3	-	<0.1	0.6
		プロヘキサジオン	92.0	74.7	70.9	92.4	73.8	73.3
		抽出残渣	2.4	11.2	17.2	2.6	16.4	14.8
	湛水条件	¹⁴ CO ₂	-	0.1	11.3	-	0.1	40.5
		プロヘキサジオン	86.6	84.1	42.9	89.0	80.2	24.0
		抽出残渣	5.4	9.0	20.2	3.6	9.4	14.7

- : 試料採取なし

3
4

5 (2) 好氣的湛水土壤中運命試験

6 火山灰土・砂質埴壤土（茨城）を湛水条件（水深 1 cm に調整）とし、¹⁴C-プロ
7 ロヘキサジオンカルシウム塩を 0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合し、30℃の暗
8 条件下で最長 96 時間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施さ
9 れた。

10 好氣的湛水土壤中における放射能分布及び分解物は表 23 に示されている。

11 プロヘキサジオンカルシウム塩の土壤中における分解は極めて速やかで、処理
12 後 96 時間で 56.7%TAR が ¹⁴CO₂ として放出された。推定半減期は 27.5 時間で
13 あった。分解物として【3】及び【4】が少量検出された。（参照 2）

14
15

表 23 好氣的湛水土壤中における放射能分布及び分解物（%TAR）

画分	処理後経過時間 (hr)		
	0	12	96
¹⁴ CO ₂	0	9.0	56.7
プロヘキサジオン	80.2	50.2	6.8
分解物【3】	2.2	4.0	0.3
分解物【4】	0.1	0.1	<0.1
その他	8.4	8.5	3.1
抽出残渣	5.6	14.0	19.4

16
17
18

(3) 土壤残渣の分画

沖積土・埴壤土（静岡）及び火山灰土・砂質埴壤土（茨城）を、湛水条件（水

1 深 1.0～1.5 cm に調整) 又は畑地条件 (水分含有量を最大容水量の 50%に調整)
2 とし、 ^{14}C -プロヘキサジオンカルシウム塩を 0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合
3 し、30℃の暗条件下で 29 日間インキュベートして、好氣的土壤及び好氣的湛水
4 土壤における抽出残渣の分画が実施された。

5 好氣的土壤及び好氣的湛水土壤における放射能分布は表 24 に示されている。

6 いずれの土壤及び培養条件においても、主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ であった。抽出残
7 渣の放射能性成分の多くがヒューミン画分に存在し、次いで腐植酸及びフルボ酸
8 の水層画分に分布していた。(参照 2)

9
10 表 24 好氣的土壤及び好氣的湛水土壤における放射能分布 (%TAR)

画分	埴壤土 (静岡)		砂質埴壤土 (茨城)		
	湛水条件	畑地条件	湛水条件	畑地条件	
$^{14}\text{CO}_2$	49.0	62.7	49.1	70.2	
揮発性成分	<0.1	-	0.1	<0.1	
抽出液	クロロホルム層	1.2	1.3	3.0	1.3
	水層	1.9	2.0	2.6	1.3
抽出残渣	15.7	14.7	20.1	12.0	
ヒューミン	9.2	8.5	14.9	7.7	
腐植酸	2.5	2.6	1.9	2.1	
フルボ酸	クロロホルム層	0.3	0.2	0.6	0.2
	水層	3.7	3.4	2.7	2.0

11 -: 分析せず

12 (4) 土壤吸着試験

13 4 種類の国内土壤 [埴壤土 (長野)、軽埴土 (宮城)、砂質埴壤土 (茨城) 及び
14 埴壤土 (静岡)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

15 各土壤における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 16.2～475、有機炭素含有率に
16 より補正した吸着係数 K_{adsoc} は 920～3,800 であった。(参照 2)

17 4. 水中運命試験

18 (1) 加水分解試験①

19 pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液)
20 の各緩衝液に、プロヘキサジオンカルシウム塩を 77.0 mg/L の濃度で添加し、
21 50℃の暗所条件下で 5 日間インキュベートして予備試験が実施され、さらに pH
22 4 の緩衝液では 20℃で 264 時間、pH 7 の緩衝液では 40℃で 576 時間、60℃で
23 77 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

24 20℃の緩衝液中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は、pH
25 4 で 200 時間、pH 7 で 4,350 時間、pH 9 で 1 年以上と算出された。 (参照 2)

【上路専門委員コメント①】

試験条件からみると、各 pH 緩衝液での試験はインキュベート温度も異なるようです。下線部について確認、修正をお願いします。

【事務局より】

各試験条件下で得られた速度定数からアレニウスの関係式を用いて 20℃での速度定数を推定し、半減期が算出されております。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

(2) 加水分解試験②

pH 5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 1.45 mg/L の濃度で添加し、20℃、50℃及び 70℃の暗所条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

22℃の滅菌緩衝液中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は、pH 5 で 5 日未満、pH 7 で 21 日、pH 9 で 89 日と算出された。分解物として【3】の存在が確認された。（参照 2）

【上路専門委員コメント②】

下線部について、22℃を 20℃に修正。

【事務局より】

本試験においても、各緩衝液の 22℃における半減期が、アレニウス関係式から算出されております。

11

【與語専門委員コメント】

上路専門委員からの 2 つの指摘は、事務局に確認をお願いします。

【事務局より】

上路専門委員コメント①及び②について確認しました。

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

(3) 水中光分解試験①

滅菌自然水〔河川水（静岡）、pH 7.9〕に ¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 10 mg/L となるように添加し、25±2℃で 120 時間、キセノンアークランプ（光強度：54.1 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

プロヘキサジオンカルシウム塩の滅菌自然水中における分解物の経時変化は表 25 に示されている。

プロヘキサジオンは光照射時間とともに減少し、主要分解物【4】が時間とともに増加した。ほかに分解物【3】が少量検出された。

滅菌自然水中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は 85.6 時間（3.6 日）、北緯 35° 春の太陽光換算で 25.0 日と算出された。（参照 2）

1
2

表 25 滅菌自然水中における分解物の経時変化（%TAR）

試験区	光照射区				暗対照区
	経過時間 (hr)	0	24	72	
プロヘキサジオン	97.2	77.0	52.1	36.4	96.9
分解物【3】	1.4	2.8	3.1	3.0	1.3
分解物【4】	0.4	10.8	22.6	29.5	0.5
未同定物質	0.9	6.4	14.2	19.9	1.0

3

4 (4) 水中光分解試験②

5 pH 5（クエン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に ^{14}C -プロ
6 ヘキサジオンカルシウム塩を 10 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 360 時
7 間、キセノンアークランプ（光強度： $1,700 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$ 、波長：290 nm 以
8 下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

9 プロヘキサジオンカルシウム塩の滅菌緩衝液中における分解物の経時変化は
10 表 26 に示されている。

11 pH 5 の緩衝液中では、プロヘキサジオンカルシウム塩は光照射により速やか
12 に分解した。主要分解物は【4】及び【9】であった。pH 9 では分解は緩やかで、
13 主要分解物は【4】及び【8】であった。

14 滅菌緩衝液中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は、pH 5
15 で 8.67 日、pH 9 で 11.4 日と算出された。（参照 2）

16

17 表 26 滅菌緩衝液中における分解物の経時変化（%TAR）

試験区	光照射区						暗対照区		
	試料	pH 5			pH 9			pH 5	pH 9
		経過時間 (hr)	0	169	362	0	169	362	360
プロヘキサジオン	97.3	13.1	4.61	98.0	48.1	42.9	14.5	85.8	
分解物【3】	1.62	1.69	ND	ND	ND	ND	81.6	1.07	
分解物【4】	ND	48.6	ND	ND	29.9	23.1	ND	ND	
分解物【8】	ND	7.76	8.50	ND	10.2	18.3	ND	ND	
分解物【9】	1.12	16.2	72.8 ^a	2.03	8.27	8.40	ND	ND	
未同定物質	ND	3.45	ND	ND	ND	1.41	2.53	16.4	

18 ND：検出されず、^a：分解物【4】及び【9】の混合物として定量。

19

20 5. 土壌残留試験

21 火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・埴壤土（福岡）、洪積土・埴壤土（宮城）、
22 火山灰土・壤土（茨城）、洪積火山灰土・軽埴土（茨城）及び洪積土・砂壤土（福
23 岡）を用いて、プロヘキサジオンカルシウム塩を分析対象化合物とした土壌残留試
24 験（容器内及びほ場）が実施された。

1 結果は表 27 に示されている。（参照 2）

2
3 表 27 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg 乾土 ^a (試験温度：30℃)	火山灰土・軽埴土	1.9 日
			沖積土・埴壤土	1.2 日
	畑水分状態	0.1 mg/kg 乾土 ^a (試験温度：30℃)	洪積土・埴壤土	6 時間
			火山灰土・壤土	6 時間
		5.0 mg/kg 乾土 ^b (試験温度：30℃)	洪積火山灰土・軽埴土	2.2 日
洪積土・砂壤土	13 日			
ほ場試験	水田	10 g ai/ha ^c	火山灰土・軽埴土	-
			沖積土・埴壤土	-
	畑地	100 g ai/ha ^d	洪積土・埴壤土	-
			火山灰土・壤土	1.2 日
		5,000 g ai/ha ^e	洪積火山灰土・軽埴土	2 日
			洪積土・砂壤土	1 日

4 a：¹⁴C-プロヘキサジオンカルシウム塩を使用、b：純品を使用、c：1%フロアブル剤を使用、
5 d：5%フロアブル剤を使用、e：25%フロアブル剤を使用、-：推定できず。

6
7 **6. 作物等残留試験**

8 **(1) 作物残留試験**

9 水稻、小麦等を用い、プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを分
10 析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、定量はプロヘキサジオン（遊
11 離酸）で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。結果は別紙
12 3 に示されている。

13 プロヘキサジオンカルシウム塩としての最大残留値は、散布 1 日後に収穫した
14 ちご（果実）の 0.68 mg/kg であった。（参照 2）

15
16 **(2) 畜産物残留試験**

17 ホルスタイン種乳牛（一群 3 又は 5 頭）に、プロヘキサジオンカルシウム塩を
18 一日平均摂取量が 0、8、24 及び 80 mg/kg 飼料となるように、1 日 1 回、29 日
19 間カプセル経口投与し、試料として乳汁、脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓を採取して、
20 プロヘキサジオンカルシウム塩、プロヘキサジオン及び代謝物【3】を分析対象
21 化合物とした畜産物残留試験が実施された。なお、定量はプロヘキサジオン（遊
22 離酸）のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算され
23 た。代謝物【3】については、腎臓及び肝臓試料においてのみ測定された。結果
24 は別紙 4 に示されている。

25 乳汁においては、80 mg/kg 飼料投与群の 1 頭で、投与 10 日にのみプロヘキサ

1 ジオンカルシウム塩が検出された（0.010 $\mu\text{g/g}$ ）が、その他の試料中に残留は認
 2 められなかった。畜産物における最大残留値は、80 mg/kg 飼料投与群の最終投
 3 与後 4.5 時間以内に採取した腎臓で認められ、プロヘキサジオンカルシウム塩と
 4 して 2.65 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物【3】で 0.331 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 2）

6 7. 一般薬理試験

7 ラット、マウス及びヒト赤血球を用いた一般薬理試験が実施された。
 8 結果は表 28 に示されている。（参照 2）

10 表 28 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	最大 無作用量 (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	0、500、 1,500、5,000 (経口)	—	5,000	影響なし
	運動協調性 (Rota- rod 法)	ICR マウス	雌 10	0、500、 1,500、5,000 (経口)	—	5,000	影響なし
呼吸 ・ 循環 器系	呼吸、 血圧、 心拍数、 心電図	Wistar ラット (麻酔下)	雄 2~3	0、5,000 (十二指腸内)	—	5,000	影響なし
消化 器系	消化管 炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,500、5,000 (経口)	—	5,000	影響なし
血液 系	血液凝固	Wistar ラット	雄 10	0、500、 1,500、5,000 (経口)	—	5,000	影響なし
	溶血作用	ヒト 赤血球	/	0.0、0.03、0.1、 0.3、1.0 mg/mL (<i>in vitro</i>) ^a	—	1.0 mg/mL	影響なし

11 注) 溶媒として、^aは生理食塩液、それ以外は 0.5%CMC 溶液が用いられた。

12 —：最小作用量は設定できなかった。

13 /：該当なし。

14

1 **8. 急性毒性試験**
 2 **(1) 急性毒性試験**

3 プロヘキサジオンカルシウム塩（原体）及びプロヘキサジオン（遊離酸）の急性
 4 毒性試験が実施された。

5 結果は表 29 に示されている。（参照 2）

6
 7

表 29 急性毒性試験結果概要（原体及び遊離酸）

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	
プロヘキサジオンカルシウム塩	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
		B6C3F ₁ マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経皮	Fischer 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)		眼瞼下垂、呼吸不全、うずくまり 雄：死亡例なし 雌：4.21 mg/L で死亡例
>4.21	>4.21				
プロヘキサジオン	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	1,790	1,990	1,183 mg/kg 体重以上で自発運動低下、腹臥位、背臥位（雄のみ）、側臥位（雌のみ）、体温低下、流涙、褐色分泌物、眼瞼下垂、下痢、軟便 雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,183 mg/kg 体重以上で死亡例
		B6C3F ₁ マウス 雌雄各 5 匹	2,630	3,120	2,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、側臥位、腹臥位、眼瞼下垂、赤色尿 雌雄：2,400 mg/kg 体重以上で死亡例

8
 9

10 代謝物【3】及び【4】並びに原体混在物【15】及び【16】を用いた急性経口毒
 11 性試験が実施された。

12 結果は表 30 に示されている。（参照 2）

13

1
2

表 30 急性経口毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 【3】	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	2,500	2,710	自発運動低下、側臥位、腹臥位、体温低下、流涙、眼瞼下垂、タール便、下痢、軟便、流涎（雌のみ） 雌雄：2,400 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F ₁ マウス 雌雄各 5 匹	2,620	2,930	自発運動低下、腹臥位、側臥位（雌のみ）、体温低下、眼瞼下垂 雄：2,400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 【4】	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,170	3,080	嗜眠、自発運動低下、失調性歩行、腹臥位、立毛、流涎 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 【15】	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 【16】	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3

4 (2) 急性神経毒性試験

5 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、500、1,000
6 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。7 投与日の運動量検査（5 分間隔の連続する 12 ブロックの計 60 分のセッション）
8 において、1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄で、第 2 ブロック及びセッション全体
9 の運動量に有意な増加がみられたが、投与開始前及び投与後の各検査時期において
10 も同様の傾向がみられたため、偶発的な所見であると判断された。11 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
12 ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。
13 急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

14

15 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

16 NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの
17 眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。18 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は
19 陰性であった。（参照 2）

20

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、10,000、30,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	10,000	30,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	73.1	734	2,270	3,920
	雌	80.4	815	2,480	4,220

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃扁平上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：73.1 mg/kg 体重/日、雌：80.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 32 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
50,000 ppm	・ Hb、MCH 及び MCHC 減少 ・ Ret 増加	
30,000 ppm 以上	・ 好中球百分率増加 ・ リンパ球百分率減少 ・ Cre 減少	
10,000 ppm 以上	・ 前胃扁平上皮過形成 §	・ 前胃扁平上皮過形成
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：10,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(2) 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、80、400 及び 2,000 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 33 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でカリウム減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

1
2

表 33 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
2,000 mg/kg 体重/日	・ WBC 及び Lym 減少	・ 尿量増加 ・ 尿比重低下 ・ 腎皮質尿細管の好塩基性変化及び拡張 [§]
400 mg/kg 体重/日 以上	・ カリウム減少 ・ 腎皮質尿細管の好塩基性変化及び拡張 [§]	・ カリウム減少
80 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

§：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（3）96日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 96 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 34 96日間亜急性神経毒性試験（ラット）平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	4,000	16,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	70	285	1,150
	雌	85	330	1,350

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ため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 16,000 ppm（雄：1,150 mg/kg 体重/日、雌：1,350 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

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、20、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 35 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

1
2

表 35 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少[§]（投与 13 及び 26 週時） ・ TP 及び Alb 減少 ・ カリウム減少 ・ 無機リン増加 ・ 尿量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ カリウム減少
200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少[§]（投与 13 及び 26 週時） ・ 尿比重低下 ・ 尿電解質（ナトリウム、カリウム、クロール）増加（投与 13 又は 39 週時） ・ 腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 減少^{§§}（投与 13 及び 26 週時） ・ TP 及び Alb 減少 ・ 尿比重低下 ・ 腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化[§]
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

3 [§]：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。4 ^{§§}：200 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

5

6 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

7 Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：26、52 及び 78 週の
8 各時期一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、10,000 及び 20,000
9 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試
10 験が実施された。

11

12 表 36 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 (ppm)		400	2,000	10,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.5	93.9	469	968
	雌	22.3	114	572	1,180

13

14 検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

15 各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

16 本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で前胃扁平上皮過形成等が認めら
17 れたので、無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm（雄：469 mg/kg 体重/日、雌：572
18 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 2）

19

1
2 表 37-1 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 15 週以降） ・前胃扁平上皮過形成 ・前胃角化亢進 ・腺胃粘膜下異所性組織^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 9~56 週） ・前胃扁平上皮過形成[§] ・前胃角化亢進 ・前胃基底細胞過形成 ・腺胃粘膜下異所性組織^a
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

3 §：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。
4 a：胃内粘膜下部位で異常に下方方向へ再生した胃粘膜組織。

5
6 表 37-2 52 週と殺群（1 年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 15 週以降） ・前胃扁平上皮過形成[§] ・前胃角化亢進[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 9~52 週） ・前胃扁平上皮過形成[§] ・前胃角化亢進[§]
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

7 §：統計検定は実施されていない。

8
9 (3) 2 年間発がん性試験（マウス）

10 B6C3F₁ マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：52 及び 78 週それぞ
11 れ一群雌雄各 8~10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、20,000 及び 40,000
12 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施され
13 た。

14
15 表 38 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		400	2,000	20,000	40,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	55	279	2,850	5,910
	雌	68	351	3,490	7,330

16 検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

17 各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

18 本試験において、20,000 ppm 以上投与群の雄及び 40,000 ppm 投与群の雌で
19 前胃角化亢進等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm（279 mg/kg 体重
20 /日）、雌で 20,000 ppm（3,490 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性
21 は認められなかった。（参照 2）
22
23

1
2

表 39 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40,000 ppm	・腺胃粘膜下異所性組織 ^a	・体重増加抑制（投与 66 週以降） ・前胃角化亢進 ・前胃扁平上皮過形成 ・膵臓外分泌腺空胞化
20,000 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 12 週以降） ・前胃角化亢進	20,000 ppm 以下 毒性所見なし
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	

3
4

^a：胃内粘膜下部位で異常に下方方向へ再生した胃粘膜組織。

5 **12. 生殖発生毒性試験**6 **(1) 2世代繁殖試験（ラット）**

7 SD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000 及び 50,000
8 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

9
10

表 40 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			500	5,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	39.0	389	4,090
		雌	41.0	405	4,240
	F ₁ 世代	雄	40.7	413	4,540
		雌	44.2	451	5,060

11
12
13
14
15
16
17
18
19

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 以上投与群の P 雄で死亡、P 雌及び F₁ 雌雄で前胃の病変等が認められ、児動物では 5,000 ppm 以上投与群の F₁ 児動物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及び児動物とも 500 ppm (P 雄：39.0 mg/kg 体重/日、P 雌：41.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：40.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：44.2 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 2）

1
2

表41 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	50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 前胃：上皮肥厚、角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚[§] 腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡（1例） 体重増加抑制（妊娠期間）[§] 飲水量増加 前胃：上皮肥厚[§] 腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制（成育期間）及び摂餌量減少（成育期間初期） 前胃：上皮肥厚、角質化 腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少（成育期間初期） 飲水量増加 前胃：上皮肥厚 腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大
	5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 死亡（2例） 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃：上皮角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃：境界辺縁の乳頭状上皮肥厚 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡（1例）^a 体重増加抑制（成育期間及び哺育期間） 前胃：上皮角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚
	500 ppm	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	50,000 ppm			<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	
	5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 		5,000 ppm 以下 毒性所見なし	
	500 ppm	毒性所見なし			

^a：5,000 ppm 投与群のみ

[§]：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 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 2）

1 (3) 発生毒性試験（ウサギ）①

2 NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、100
3 及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施
4 された。

5 本試験において、350 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産（2 例）が認められ
6 たが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量
7 は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 350 mg/kg 体重/日であ
8 ると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

9
10 (4) 発生毒性試験（ウサギ）②<参考資料²>

11 NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、40、200
12 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施
13 された。

14 各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

15 200 及び 750 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 4 及び 17 例の母動物が死亡又は
16 切迫と殺された。死亡動物の剖検では、200 及び 750 mg/kg 体重/日投与群でそ
17 れぞれ 1 及び 8 例に肺のうっ血等の病変が認められたが、病理組織学的検査は実
18 施されなかった。

19 本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡、体重減少等
20 が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。（参
21 照 2）

22
23 表 42 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
750 mg/kg 体重/日	・胃粘膜のびらん/潰瘍 ^a	毒性所見なし
200 mg/kg 体重/日 以上	・死亡/切迫と殺 ^b ・流産/早産 ^c ・体重減少	
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

24 ^a：20 匹中 7 例。

25 ^b：200 mg/kg 体重/日投与群で死亡 4 例、750 mg/kg 体重/日投与群では死亡 15 例のほか、
26 早産及び誤投与（食道穿孔）による切迫と殺各 1 例。

27 ^c：200 mg/kg 体重/日投与群で流産 5 例、早産 1 例、750 mg/kg 体重/日投与群で早産 1 例。
28

² 本試験は、使用した経口投与ゾンデの長さ不足に起因すると考えられる誤嚥性肺炎及び死亡が多数認められ、適切な毒性評価が困難であったと考えられるため、参考資料とした。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

（5）発生毒性試験（ウサギ）③<参考資料³>

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、30、75 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

30、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、2 及 3 例の母動物が死亡した。150 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は誤投与（食道穿孔）、他の 1 例は肺炎によるものと判断されたが、ほかの死亡例の死因は特定されなかった。死亡動物の剖検で肺の病変が認められたが、病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験において、母動物及び児動物に検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。（参照 2）

1 3. 遺伝毒性試験

プロヘキサジオンカルシウム塩（原体）について、*in vitro* では細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（V79 細胞、*Hgp_rt* 座）、染色体異常試験（卵巣皮質由来細胞）、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験が実施され、*in vivo* ではラット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。また、プロヘキサジオン（遊離酸）について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 43 に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣皮質由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の最高濃度で 6 時間処理した場合にのみ、倍数体細胞が有意に誘発されたが、*in vivo* 染色体異常試験及び小核試験を含むほかの試験系では全て陰性であったことから、プロヘキサジオンカルシウム塩には、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。（参照 2、4）

³ 本試験は、使用した経口投与ゾンデの長さ不足に起因すると考えられる誤嚥性肺炎及び死亡が多数認められ、適切な毒性評価が困難であったと考えられるため、参考資料とした。

1
2

表 43 遺伝毒性試験概要（原体及び遊離酸）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
プロヘキサジオンカルシウム塩	in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	50~5,000 µg/mL (+/-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> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (<i>Hgpert</i> 座)	50~500 µg/mL (-S9) 50~475 µg/mL (+S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣皮質由来細胞 (CHO-K1-BH4)	125~500 µg/mL (+/-S9) (6 時間処理)	-S9 で 陽性*
				125~500 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
				62.5~250 µg/mL (-S9) (48 時間処理)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット初代培養 肝細胞	5.00~500 µg/mL	陰性	
	in vivo	染色体異常試験	SD ラット（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	0、5,000 mg/kg 体重 （単回経口投与、標本作 製：投与後 6、24、48 時間）	陰性
		小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 （単回経口投与、標本作 製：投与後 24、48、 72 時間）	陰性
	プロヘキサジオン	in vitro	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	40.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

3 +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

4 *：倍数体細胞の誘発

5

1
2 代謝物【3】（動物、植物、土壌及び水系由来）及び【4】（植物、土壌及び水
3 系由来）並びに原体混在物【15】及び【16】の細菌を用いた復帰突然変異試験が
4 実施された。

5 試験結果は表 44 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2）
6

7 表 44 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物【3】	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	40.5~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
代謝物【4】	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
原体混在物【15】	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	8.0~5,000µg/7°レト (+/-S9)	陰性
原体混在物【16】	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	8.0~5,000µg/7°レト (+/-S9)	陰性

8 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
9
10

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロヘキサジオンカルシウム塩」の食品健康
3 影響評価を実施した。プロヘキサジオンカルシウム塩は体内でプロヘキサジオンと
4 なるため、プロヘキサジオンの試験成績も用いて評価を実施した。

5 ¹⁴Cで標識したプロヘキサジオンカルシウム塩を用いた動物体内運命試験の結果、
6 ラットへ低用量での経口投与後24時間の体内吸収率は、少なくとも雄で84.3%、
7 雌で63.4%と算出された。組織への分布及び消失は速やかで、体内蓄積性は認めら
8 れなかった。排泄も速やかで、低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主
9 的に糞中に排泄された。胆汁中排泄は僅かであった。尿及び糞中放射能の主要成分は
10 プロヘキサジオンであり、ほかに尿中では代謝物【6】及び【7】(いずれもプロヘ
11 キサジオンの抱合体)、糞中では代謝物【3】が検出された。

12 畜産動物(ヤギ及びニワトリ)では、プロヘキサジオンが最大で89.3%TRR(ヤ
13 ギの脂肪)、加水分解により代謝物【3】が生成する物質が最大で20.8%TRR(ヤ
14 ギの腎臓)、代謝物【4】が最大で15.5%TRR(ニワトリの腎臓)認められた。

15 ¹⁴Cで標識したプロヘキサジオンカルシウム塩を用いた植物体内運命試験の結果、
16 可食部において10%TRRを超えて認められた代謝物は【14】(りんごの果実で
17 11.8%TRR)のみであった。

18 プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを分析対象化合物として
19 作物残留試験が実施され、プロヘキサジオンカルシウム塩としての最大残留値はい
20 ちご(果実)の0.68 mg/kgであった。

21 プロヘキサジオンカルシウム塩、プロヘキサジオン及び代謝物【3】を分析対象
22 化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値はいずれも乳牛の腎臓で認められ、
23 プロヘキサジオンカルシウム塩として2.65 µg/g、代謝物【3】で0.331 µg/gであっ
24 た。

25 各種毒性試験結果から、プロヘキサジオンカルシウム塩投与による影響は、主に
26 胃(前胃扁平上皮過形成、腺胃粘膜下異所性組織等)及び腎臓(皮質尿細管拡張等：
27 イヌ)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生
28 体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

29 植物体内運命試験で10%TRRを超える代謝物として【14】がりんご果実で認め
30 られたものの、その残留濃度は低かった。また、プロヘキサジオンカルシウム塩は
31 主に遊離酸であるプロヘキサジオンとして検出することから、農産物中の暴露評価
32 対象物質をプロヘキサジオンカルシウム塩及びその遊離酸であるプロヘキサジ
33 オンと設定した。

【上路専門委員コメント】

畜産動物での体内運命及び残留試験が実施されておりますが、暴露評価物質の選定につい
て「畜産物における・・・」は必要ありませんか。部会での検討はいかがでしたか。

【事務局より】

ニワトリの残留試験データがなかったため、畜産物における暴露評価対象物質は設定され
ませんでした。

1
2 各試験における無毒性量等は表 45 に、単回経口投与等により惹起されると考え
3 られる毒性影響等は表 46 にそれぞれ示されている。

4 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うち最小値は、
5 イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根
6 拠として、安全係数 100 で除した 0.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と
7 設定した。

8 また、プロヘキサジオンカルシウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある
9 毒性影響について、雄ラットで無毒性量は設定されなかったが、毒性徴候に大き
10 な性差は認められなかったことから、雄の無毒性量は雌の無毒性量の近傍にあると
11 考えられた。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、雌ラットを用いた急性毒
12 性試験の 910 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であった
13 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。

14

ADI	0.2 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)	カプセル経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

15
16 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
17 ることとする。

18

19

1
2

表 45 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) ¹⁾			
			米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、10,000、 30,000、50,000 ppm	雄：73.1 雌：80.4	73	雄：73.1 雌：80.4	雄：73.1 雌：80.4
		雄：0、73.1、734、2,270、 3,920 雌：0、80.4、815、2,480、 4,220	雌雄：前胃扁平上皮 過形成		雌雄：前胃扁平上皮 過形成	雌雄：前胃扁平上皮 過形成
	96 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,000、4,000、16,000 ppm	雄：1,148 雌：1,348	1,250	雄：1,150 雌：1,350	雄：1,150 雌：1,350
		雄：0、70、285、1,150 雌：0、85、330、1,350	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)	(亜急性神経毒性は 認められない)	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、400、2,000、10,000、 20,000 ppm	93.9	94	雄：469 雌：572	雄：93.9 雌：114
		雄：0、18.5、93.9、469、 968 雌：0、22.3、114、572、 1,180	WBC 減少 (雄) (発がん性は認めら れない)	(発がん性は認めら れない)	雌雄：前胃扁平上皮 過形成等 (発がん性は認めら れない)	雌雄：前胃角化亢進 (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) ¹⁾			
			米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2 世代 繁殖試験	0、500、5,000、50,000 ppm P 雄：0、39.0、389、 4,090 P 雌：0、41.0、405、 4,240 F ₁ 雄：0、40.7、413、 4,540 F ₁ 雌：0、44.2、451、 5,060 <米国> 0、35.5、385、3,850	親動物：35.5 児動物：385 繁殖能：3,850 親動物：死亡率増加 児動物：体重増加抑 制 繁殖能：毒性所見な し (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物：35 児動物：35 繁殖能：350 親動物：体重増加抑 制、胃の病変 児動物：体重増加抑 制 繁殖能：毒性所見な し (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 P 雄：39.0 P 雌：41.0 児動物 F ₁ 雄：40.7 F ₁ 雌：44.2 親動物 雌雄：前胃の病変等 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)	親動物 P 雄：39.0 P 雌：41.0 児動物 F ₁ 雄：40.7 F ₁ 雌：44.2 親動物 雌雄：前胃の病変等 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、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、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	雄：0、80、389、1,990、 10,200 雌：0、93、454、2,260、 11,900	雄：10,200 雌：11,900 雌雄：毒性所見なし	384		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2年間 発がん性 試験	0、400、2,000、20,000、 40,000 ppm ----- 雄：0、55、279、2,850、 5,910 雌：0、68、351、3,490、 7,330	279 体重増加量減少、食 餌効率低下、胃の病 理組織学的変化 (発がん性は認めら れない)	279 (発がん性は認めら れない)	雄：279 雌：3,490 雌雄：前胃角化亢進 等 (発がん性は認めら れない)	雄：279 雌：351 雄：前胃角化亢進等 雌：Ht 増加 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験 ①	0、30、100、350	母動物：100 胎児：350 母動物：流産 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加量 及び摂餌量減少 胎児：胚/胎児毒性	母動物：100 胎児：350 母動物：流産 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：100 胎児：350 母動物：流産、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)
	発生毒性 試験 ②	0、40、200、750	母動物：40 胎児：200 母動物：死亡、流産、 体重増加量減少 胎児：毒性所見なし (750 mg/kg 体重/日 投与群の母動物の高 死亡率のため、胎児 における最高用量を 200 mg/kg 体重/日と みなした)	/	<参考資料>	母動物：40 胎児：750 母動物：死亡、体重 減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら 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) ¹⁾			
			米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験 ③	0、30、75、150	母動物：150 胎児：150 母動物、胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認めら れない)		<参考資料>	母動物：－ 胎児：150 母動物：体重減少 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、80、400、2,000	80 腎尿細管拡張/好塩 基性変化、カリウム 減少		雌雄：80 雌雄：カリウム減少 等	雌雄：80 雌雄：カリウム減少 等
	1年間 慢性毒性 試験	0、20、200、1,000	20 腎の病理組織学的変 化、尿量増加、尿中 ナトリウム増加	20	雌雄：20 雌雄：腎皮質尿細管 の拡張/好塩基性変 化/線維化等	雌雄：20 雌雄：腎皮質尿細管 の拡張/好塩基性変 化/線維化等
ADI (cRfD)			NOAEL：80 UF：100 cRfD：0.8	NOAEL：20 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：20 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：20 SF：100 ADI：0.2
ADI 設定根拠資料			イヌ 90日間亜急性 毒性試験 イヌ 1年間慢性毒性 試験	イヌ 1年間慢性毒性 試験	イヌ 1年間慢性毒性 試験	イヌ 1年間慢性毒性 試験

1 ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数

2 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。

3 /：参照資料に記載なし、－：無毒性量は設定されない。

4

1
2

表 46 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
プロ ヘキサ ジオン カルシ ウム塩	ラット	急性毒 性試験	5,000	雌雄：5,000 雌雄：関連する毒性所見なし
		急性神 経毒性 試験	0、500、1,000、2,000	雌雄：2,000 雌雄：関連する毒性所見なし
プロ ヘキサ ジオン	ラット	急性毒 性試験	雄：1,183、1,538、 2,000、2,600、3,800 雌：910、1,183、1,538、 2,000、2,600、3,800	雄：－ 雌：910 雄：下痢、軟便 雌：下痢、軟便、自発運動低下、流涙
	マウス	急性毒 性試験	1,667、2,000、2,400、 2,880、3,450	雌雄：1,667 雌雄：自発運動低下
ARfD				設定の必要なし カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上

3 ARfD：急性参照用量、－：無毒性量は設定されない。
4 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

5
6

1 <別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
—	プロヘキサジオン (解離型又は遊離酸)	3,5-dioxo-4-propionylcyclohexanecarboxylic acid
【3】	脱プロピオニル体 KI-5376	3,5-dioxo-1-cyclohexanecarboxylic acid
【4】	トリカルバリル酸	propane-1,2,3-tricarboxylic acid
【6】	プロヘキサジオンのグルク ロン酸抱合体	3,5-dioxo-4-propionyl-1-cyclohexanecarbonyl β-D-glucopyranosiduronic acid
【7】	【6】のアシル転移抱合体 (2、3又は4位-OH基へ 転移)	
【8】	BX-112-M-10	3-carboxy-5-oxo-hexanoic acid
【9】	クエン酸	2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid
【10】	HA4 Dioxopropyl prohexadione	3-hydroxy-5-oxo-4-(2-oxopropanoyl)cyclohex- 3-enecarboxylic acid
【11】	25F1-A	trihydroxy-2-(2-hydroxyacetyl)cyclohex-2- enone
【12】	27F2-A	3-hydroxy-5-oxo-3-cyclohexene 1,4-dicarboxylic acid
【13】	27F2-B	3,5-dihydroxy-4-propionoyl-3-benzoic acid
【14】	BX-112 I-5	4-acetyl-3-hydroxy-5-oxocyclohex-3-enecarboxylic acid
【15】	原体混在物【1】(I-1)	—
【16】	原体混在物【2】(I-2)	—

2
3
4
5

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TAR	総投与 (処理) 放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

2

1 <別紙3: 作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロヘキサジオンカルシウム塩 ^a			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1991年度	2	10 ^{SC}	1	59	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稻 (稲わら) 1991年度				59	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				34	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 1992年度	2	10 ^{SC}	1	39	0.02	0.02	0.03	0.03
				35	0.02	0.02	0.03	0.03
水稻 (稲わら) 1992年度				39	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				35	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 1994年度	2	10 ^{SC}	1	52			<0.02	<0.02
				52			<0.02	<0.02
34						0.02	0.02	
34						0.02	0.02	
水稻 (稲わら) 1994年度				52			<0.05	<0.05
				52			<0.05	<0.05
34						<0.05	<0.05	
34						<0.05	<0.05	
水稻 (玄米) 1993年度	2	48 ^D	1	36	0.02	0.02	0.02	0.02
				39	0.02	0.02	0.02	0.02
水稻 (稲わら) 1993年度				36	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				39	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 1994、1995年度	2	12 ^{SC}	1	38	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
		10 ^{SC}		46	<0.02	<0.02	0.03	0.03
水稻 (稲わら) 1994、1995年度		12 ^{SC}		38	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		10 ^{SC}		46	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小麦 (脱穀した種子) 1992年度	2	100 ^{SC}	1	44	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.02	0.02	0.02	0.02
小麦 (脱穀した種子) 2001年度	2	100 ^{SC}	1	50	<0.05	<0.05	0.09	0.09
				56	<0.05	<0.05	0.06	0.06
				52	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				59	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小麦 (脱穀した種子) 2010年度	2	100 ^{SC}	1	30	0.20	0.20	0.18	0.18
				45	0.07	0.06	0.05	0.05
				60	0.02	0.02	0.02	0.02
				29	0.19	0.18	0.15	0.15
				43	0.06	0.06	0.05	0.05
				59	0.02	0.02	0.02	0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロヘキサジオンカルシウム塩 ^a			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (脱穀した種子) 1992年度	2	100 ^{SC}	1	41	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				54	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
大麦 (脱穀した種子) 2001年度	2	100 ^{SC}	1	49	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				52	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
キャベツ (葉球) 1999年度	2	0.04 ^{SC} g ai/育苗トレイ	1	64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				67	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				86	0.05	0.05	0.02	0.02
				89	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				93	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
キャベツ (葉球) 2001年度	2	0.04 ^{SC} g ai/育苗トレイ	1	69	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				72	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				75	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				67	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
日本なし (果実) 2007年度	2	0.3 mg ai/1果	1	45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				58	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				44	0.09	0.08	0.07	0.06
				51	0.05	0.05	0.03	0.03
				58	0.02	0.02	0.03	0.02
日本なし (果実) 2008年度	1	0.3 mg ai/1果	1	45	<0.02	<0.02	0.03	0.03
				52	0.03	0.02	0.02	0.02
				59	<0.02	<0.02	0.01	0.01
いちご (果実) 1997年度	2	100 ^{SC}	3	1	0.05	0.05	0.12	0.12
		150 ^{SC}		1	0.54	0.52	0.68	0.66
いちご (果実) 1999年度	2	0.83、1.25 ^{SC} mg ai/株	4	1	0.39	0.38	0.51	0.50
				3	0.47	0.46	0.46	0.44
				7	0.41	0.40	0.43	0.42
				1	0.30	0.30	0.43	0.43
				3	0.49	0.48	0.40	0.40
				7	0.45	0.44	0.34	0.34

SC：フロアブル剤、D：粉剤、無印：ペースト剤

^a：プロヘキサジオン（遊離酸）として定量し、換算によりプロヘキサジオンカルシウム塩の残留値を算出した。

1
2
3
4
5

1 <別紙4:畜産物残留試験成績>

2 -乳汁中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の残留量^a($\mu\text{g/g}$)-

試料採取日	24 mg/kg 飼料 投与群	80 mg/kg 飼料 投与群		
	乳汁	乳汁	脱脂乳	乳脂
投与0日	<0.01	<0.01	NA	NA
投与1日	<0.01	<0.01		
投与2日	<0.01	<0.01		
投与4日	<0.01	<0.01		
投与7日	<0.01	<0.01		
投与10日	<0.01	0.010		
投与14日	<0.01	<0.01		
投与17日	<0.01	<0.01		
投与21日	<0.01	<0.01		
投与24日	<0.01	<0.01		
投与28日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
投与30日	NA	<0.01	NA	NA
投与31日		<0.01		
投与32日		<0.01		
投与33日		<0.01		

3 NA:分析せず

4 ^a:定量はプロヘキサジオン(遊離酸)のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の
5 濃度に換算された。

6

7 -組織中における分析対象化合物の残留量($\mu\text{g/g}$)-

投与群	試料採取日	分析対象化合物	脂肪	腎臓	肝臓	筋肉
0 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5時間以内	プロヘキサジオン カルシウム塩 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA
8 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5時間以内	プロヘキサジオン カルシウム塩 ^a	<0.05	0.166	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.22	<0.10	NA
24 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5時間以内	プロヘキサジオン カルシウム塩 ^a	<0.05	0.635	0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	0.087	<0.05	NA
		総残留量	NA	0.72	<0.10	NA
80 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5時間以内	プロヘキサジオン カルシウム塩 ^a	0.062	2.65	0.112	0.060
		代謝物【3】	NA	0.331	<0.05	NA
		総残留量	NA	2.98	<0.16	NA

投与群	試料採取日	分析対象化合物	脂肪	腎臓	肝臓	筋肉
	最終投与 2日後	プロヘキサジオン カルシウム塩 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA
	最終投与 5日後	プロヘキサジオン カルシウム塩 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA

1 NA：分析せず

2 a：定量はプロヘキサジオン（遊離酸）のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の
3 濃度に換算された。
4
5

1 <参照>

- 2 1 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
3 る件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
4 2 農薬抄録 プロヘキサジオンカルシウム塩（植物成長調整剤）（平成 23 年 12
5 月 5 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
6 3 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the
7 active substance prohexadione (considered variant prohexadione-calcium).
8 EFSA Journal 2010; 8(3): 1555
9 4 US EPA : PROHEXADIONE CALCIUM-Revised Report of the Hazard
10 Identification Assessment Review Committee. (2000)
11 5 US EPA : PROHEXADIONE CALCIUM in/on peanuts and pome fruits.
12 HED Risk Assessment. (2000)
13 6 US EPA : Federal Register/Vol.66, No.106, 29705-29712 (2001)
14 7 食品健康影響評価について（平成 24 年 3 月 23 日付け厚生労働省発食安 0323
15 第 2 号）