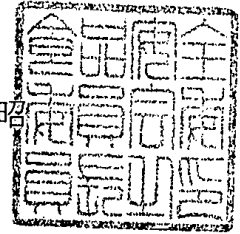


府食第162号
平成17年2月17日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成16年8月20日付け厚生労働省発食安第0820001号をもって貴省より当委員会に対し意見を求められたプロヒドロジャスモンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、農薬専門調査会において各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

プロヒドロジャスモンの一日摂取許容量を0.14 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プロヒドロジヤスモン

2005年2月16日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	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	3
・ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 試験結果概要	
1. 動物体内運命試験(ラット)	6
(1) 吸収・排泄・分布	6
(2) 代謝物の同定・定量	6
2. 植物体内運命試験	6
(1) ブドウ	6
(2) 水稻	7
3. 土壌中運命試験	8
(1) 好氣的土壌運命試験	8
(2) 土壌吸着試験	8
4. 水中運命試験	8
(1) 加水分解試験	8
(2) 水中光分解試験	9
5. 作物残留試験	9
6. 土壌残留試験	10
7. 急性毒性試験(経口/経皮/吸入:マウス・ラット)	10
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	10
9. 亜急性毒性試験	11
(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	11
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	11
(3) 91日間亜急性毒性試験(イヌ)	11
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	11
10. 慢性毒性試験及び発がん性試験	12
(1) 52週間慢性毒性試験(イヌ)	12

(2) 24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	12
(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)	13
11. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	13
(2) 発生毒性試験(ラット)	13
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	14
12. 遺伝毒性試験	14
13. 一般薬理試験	15
III. 総合評価	16
・ 別紙1:代謝物/分解物略称	19
・ 別紙2:検査値等略称	20
・ 参照	21

<検討の経緯>

- 2003年4月26日 初回農薬登録
- 2004年1月28日 農薬適用拡大申請(適用拡大:ブドウ)
- 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)(参照1)
- 2004年8月26日 食品安全委員会第59回会合(要請事項説明)(参照2)
- 2004年9月22日 農薬専門調査会第17回会合(参照3)
- 2004年12月9日 食品安全委員会第73回会合(報告)
- 2004年12月9日より2005年1月5日 国民からの意見聴取
- 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

<食品安全委員会委員>

- 寺田雅昭(委員長)
- 寺尾允男(委員長代理)
- 小泉直子
- 坂本元子
- 中村靖彦
- 本間清一
- 見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

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

要約

植物ホルモンであるジャスモン酸誘導体の植物成長調整剤である「プロヒドロジヤスモン」(IUPAC: プロピル(1*RS*,2*RS*)-(3-オキシ-2-ペンチルシクロペンチル)アセテート) なお、プロピル(1*RS*,2*SR*)-(3-オキシ-2-ペンチルシクロペンチル)アセテートを10±2% 含む) 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(水稻、ブドウ)、土壌中運命、加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス)、亜急性毒性(マウス、ラット、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、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。

各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の14.4 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0.14 mg/kg 体重/日をプロヒドロジヤスモンの一日摂取許容量(ADI)とした。

1. 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*R*,2*R*)-(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*R*,2*S*)-(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*R*,2*R*)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetate

(containing 10±2% propyl (1*R*,2*S*)-(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

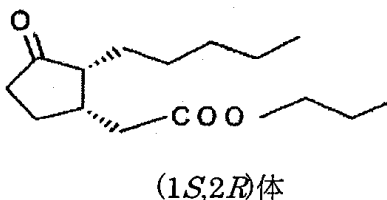
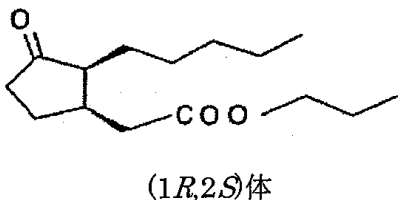
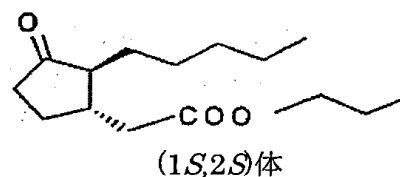
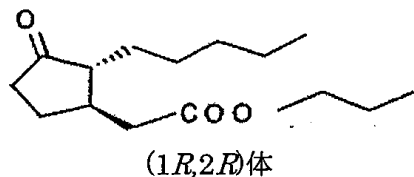
4. 分子式



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-((1*R*,2*R*)-3-oxo-2-[(*Z*)-pent-2-enyl]cyclopentyl)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、1*R*,2*R*体と 1*S*,2*S*体は側鎖がトランス体の対掌体に、1*R*,2*S*体と 1*S*,2*R*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±2% である¹。

プロヒドロジャスモンは 2004 年 4 月に明治製菓株式会社 (以下「申請者」という。) より農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされ、参照 4~43 の資料が提出されている。(参照 4)

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. 試験結果概要

1. 動物体内運命試験（ラット）

プロヒドロジャスモンのシクロペンチル環の 1 位と 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -プロヒドロジャスモン) を用いて各種代謝試験が行われた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合プロヒドロジャスモンに換算した。(他の代謝試験も同様)

(1) 吸収・分布・排泄

^{14}C -プロヒドロジャスモンを 20 mg/kg 体重 (低用量) または 2000 mg/kg 体重 (高用量) の用量でそれぞれ単回強制経口投与し、プロヒドロジャスモンの Fischer ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。

^{14}C -プロヒドロジャスモン投与での血液中放射能濃度は低用量投与群で投与 0.5 時間後、高用量投与群で投与 8 時間後に最大となり、 C_{max} はそれぞれ 9.62~9.67 $\mu\text{g/ml}$ 、294~525 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は低用量投与群で 2.0~2.4 時間、高用量投与群で 7.5~12.7 時間であった。

T_{max} 時に、低用量投与群では血液、肝臓、腎臓、胃、小腸に分布し、その他は 10 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。高用量投与群では血液、肝臓、腎臓、胃、小腸、大腸に分布し、その他の組織では 380 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。96 時間後の組織内濃度は、高用量投与群で白色脂肪に 20 $\mu\text{g/g}$ 、骨に 7 $\mu\text{g/g}$ 分布したことを除き、いずれの組織でも未検出であった。

低用量投与群で投与 24 時間後までに、高用量投与群で投与 72 時間後までには尿及び糞中に投与量の 90%以上排泄され、このうち尿からは 77%以上が排泄された。(参照 5)

(2) 代謝物の同定・定量

(1) で用いたラットの低用量投与群では尿中の主要代謝物として代謝物 4²、代謝物 5、代謝物 2 が投与量の 31.9~40.0%、22.0~35.7%、3.4~3.7%、糞中には代謝物 4、代謝物 5 が 2.0~2.8%、1.8~2.3%、胆汁中には代謝物 2、代謝物 7 が 5.5%、4.1%検出された。

(1) で用いたラットの高用量投与群では尿中の主要代謝物として代謝物 5、代謝物 4、代謝物 2、代謝物 3、がそれぞれ投与量の 46.7~51.4%、8.3~8.9%、3.7~7.2%、3.4~4.8% 糞中には代謝物 2、代謝物 4、代謝物 5 がそれぞれ、1.3~2.4%、1.1~2.8%、1.0~2.4%、胆汁中に代謝物 2 が 2.0%検出された。プロヒドロジャスモンの主要代謝経路はプロピルエステルの加水分解 (代謝物 2) に続き酸化、及び抱合体生成であると考えられる。(参照 6)

2. 植物体内運命試験

(1) ブドウ

^{14}C -プロヒドロジャスモンを用いて 5%水溶液を調製し、ポット栽培のブドウ (品種: 巨峰) に 200 g ai/ha 処理した。処理直後、7 日後、14 日後、28 日後に収穫した後、果実、葉、茎にわけて分析し、 ^{14}C -プロヒドロジャスモンのブドウにおける植物体内運命試験が行われた。

ブドウにおける吸収・移行・分布の結果を表 1 に示すとおり、総量に経時的な変化は見

² 代謝物の略称は別紙 1 を参照 (以下同じ)

られないものの茎葉から果実へ移行する傾向があった。

葉ではプロヒドロジャスモンが 0.23 mg/kg、代謝物 11、10 が、それぞれ 1.02 mg/kg、0.45 mg/kg 認められた。果実では、代謝物 12 が 0.07 mg/kg 認められたが、プロヒドロジャスモン及びその他の代謝物は全て 0.03mg/kg 以下であった。茎ではプロヒドロジャスモンが 0.4 mg/kg、代謝物は全て 0.06mg/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、シクロペンタノン部分の水酸化及びペンチル基の水酸化に続く n-プロピルエステル部分の加水分解、及びその後のグルコース抱合や、マロン酸抱合であると考えられる。(参照 7)

表 1 ブドウにおける吸収・移行・分布

総処理放射能 (TAR) に対する割合 (%)											
直後			7 日後			14 日後			28 日後		
21.5			19.4			24.2			24.5		
部位毎の分布 (%)											
葉	茎	果実	葉	茎	果実	葉	茎	果実	葉	茎	果実
66.6	19.8	13.6	57.3	12.7	30.0	47.8	11.1	41.1	54.3	10.8	34.9

(2) 水稻

¹⁴C-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用いて散布液を調製し、イネ (品種: アキニシキ) に処理し、プロヒドロジャスモンの水稻における植物体内運命試験 (散布処理) が行われた。本試験で用いた試験設計概要は以下のとおりである。

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	
¹⁴ C 標識/非標識	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 日のイネの根部	移植後 14 日目のイネ幼苗の第 3 本葉	移植後 14 日のイネの根部	種籾	出穂期
投与量 (mg ai/ha)	1000	葉脈に直角に中央部に 1 cm の幅で塗布	10000	0.01 µg/ml (種子当たり 0.56 ng)	2000
試料採取時期 (処理後)	1、3、7 日	2 時間、3、7 日	7 日	118 日	82 日

¹⁴C-プロヒドロジャスモンは、イネ幼苗の根及び葉から速やかに吸収され、試験 A 区では処理 3 日後に最大値を示し、葉、茎、根にそれぞれ 11.4% TAR、19.7% TAR、16.4% TAR 移行した。試験 B 区では 2 時間後から速やかに吸収され、基部方向へ移行し、処理 3、7

日目には新しく展開した第4葉への移行が見られたが、第1、2本葉への移行は見られなかった。試験D区では、118日後に葉に0.26 mg/kg移行した。玄米、籾殻、根からは検出されなかった。試験E区では、24.3% TARがイネに吸収され、玄米、籾殻、葉、茎、根にそれぞれ1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、2.0 mg/kg、1.7 mg/kg、5.1 mg/kg移行した。

主な代謝物は試験E区で代謝物8 (4'-OH又は5'-OH)であり、プロヒドロジャスモンは検出されなかった。試験C区で総残留放射能(TRR)の47.7%認められた代謝物9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は出来なかった。よって、水稻における暴露評価対象物質の設定は出来なかった。(参照8、9)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌運命試験

¹⁴C-プロヒドロジャスモンをそれぞれ0.2 mg/kgの用量で埴壤土、砂埴壤土に添加後、30℃の暗所で、好氣的畑地条件下では30日間、滅菌畑地条件下では31日間インキュベーションし、プロヒドロジャスモンの好氣的土壌運命試験が行われた。

試験終了までの間に捕集された二酸化炭素の発生量は、好氣的畑地条件下で71.6～76.1% TARであり、滅菌畑地条件下では0.1% TARであった。

好氣的畑地条件下では代謝物2が0.25日後に最大値の9.3～11.9% TARを示した後、1日後には0.4～1.2% TARにまで減少し、その後消失した。30日後、16.5～19.2% TARが非抽出画分に存在し、プロヒドロジャスモンが0.001 mg/kg検出された他は、代謝物は検出されなかった。プロヒドロジャスモンの半減期は1.6～2.3時間であると考えられる。

滅菌畑地土壌では、代謝物2が徐々に増加し、31日後には0.007 mg/kg検出された。31日後に大部分(80.9～93.8% TAR)がヘキサン及び酢酸エチルに可溶性の画分に存在し、2.7～13.8% TARが非抽出画分に存在した。プロヒドロジャスモンの半減期は102～308時間であると考えられる。

好氣的畑地条件下、滅菌畑地条件下で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ることから、土壌成分に強く結合していると考えられる。

プロヒドロジャスモンは加水分解による脱プロピル化を経て、最終的に二酸化炭素まで分解されると考えられる。(参照10)

(2) 土壌吸着試験

プロヒドロジャスモンの土壌吸着試験が4種類の国内土壌(グライ土、灰色低地土、黒ボク土(北海道)、黒ボク土(青森))を用いて実施された。

プロヒドロジャスモンの土壌中での代謝・分解が早く、平衡化時の物質収支が13.7～71.1%と低くなったことから、土壌吸着係数は求められなかった。(参照11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-プロヒドロジャスモンをpH 9の緩衝液に濃度2000 µg/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し、プロヒドロジャスモンの加水分解試験が行われた。なお、予備試験でpH4、7では5日後の分解率が10%未満であった。

主な分解物は加水分解反応により生成した代謝物 2 であった。プロヒドロジャスモンの半減期は 20℃で 17.7 日、40℃で 2.0～2.1 日であった。(参照 12)

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-プロヒドロジャスモンを精製水または河川水(利根川、浮遊物を濾過)に濃度 2000 μg/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(290nm 以下を遮光、765 W/m²±10%(測定波長 300～800nm))し、プロヒドロジャスモンの水中光分解試験が行われた。

照射によりプロヒドロジャスモンは急速に分解し、半減期は精製水、河川水でそれぞれ 54.0 時間、57.8 時間であった。東京(北緯 35°)の太陽光換算ではそれぞれ 17.4 日、18.6 日であった。遮光系の半減期は精製水、河川水でそれぞれ 685 時間、247 時間であった。(参照 13)

5. 作物残留試験

リンゴ及びブドウを用いて、プロヒドロジャスモン(シス体とトランス体の合量)及び代謝物 1 1 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は、アセトン抽出、精製後GC-MSによるシス・トランス同時分析である。なお、代謝物はアセチル化工程を要する。その結果は表2のとおりであり、全ての条件下でプロヒドロジャスモン及び代謝物11は検出されなかった。(参照14、15)

表2 作物残留試験成績

作物名 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		代謝物 1 1	
					最高値	平均値	最高値	平均値
リンゴ (果実) 2000年	2	600	1	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ブドウ (果実) 2000年	2	25mg/L水溶液に花果房浸漬+225	3	30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				45	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				60	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ブドウ (果実) 2003年	2	25mg/L水溶液に花果房浸漬+225	3	30	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				45	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				60	<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

・剤型は全て液剤を用いた。

・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験に基づき、プロヒドロジャスモンを暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 3 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、プロヒドロジャスモンが全ての適用作物に検出限界まで残留し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表3 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		小児 (1~6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
リンゴ	<0.001	35.3	<0.035	36.2	<0.036	30	<0.030	35.6	<0.036
ブドウ	<0.002	5.8	<0.012	4.4	<0.009	1.6	<0.003	3.8	<0.008
合計			<0.047		<0.045		<0.033		<0.044

注)・残留値は、プロヒドロジャスモンの検出限界値を用いた(参照表2)。

・「ff」:平成10年~12年の国民栄養調査(参照44~46)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・「摂取量」:残留値及び農産物摂取量から求めたプロヒドロジャスモンの推定摂取量(μ g/人/日)

6. 土壌残留試験

洪積性火山灰埴壌土、洪積埴土を用いて、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。その結果は表4のとおりであり、プロヒドロジャスモンの推定半減期は、容器内試験では約40~50分、圃場試験では約0.5~5日であった。(参照16)

表4 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	洪積性火山灰埴壌土	純品(98.92%)	50分
	洪積埴土	3 mg/kg 乾土	40分
圃場 試験	洪積性火山灰埴壌土	液剤	約5日
	洪積埴土	3000 g ai/ha	<12時間

7. 急性毒性試験(経口/経皮/吸入:マウス・ラット)

プロヒドロジャスモンのICRマウス及びSDラットを用いた急性経口毒性試験、SDラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。急性経口LD₅₀はマウスの雄で>5000 mg/kg体重、雌で約5000 mg/kg体重、ラットの雌雄で>5000 mg/kg体重であった。経皮LD₅₀はラットの雌雄で>2000 mg/kg体重、吸入LC₅₀はラットの雌雄で>2.8 mg/Lであった。

原体混在物PCH及び代謝物2のSDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。急性経口LD₅₀はともに、ラットの雌雄で>5000 mg/kg体重であった。(参照17~22)

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

日本白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対し軽度な刺激性が認められた。皮膚に対して刺激性は認められなかった。(参照23~24)

ハートレー系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25)

9. 亜急性毒性試験

(1) 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, 1000, 2000, 5000 ppm、雄 : 0, 107, 219, 553 mg/kg 体重/日、雌 : 0, 129, 273, 669mg/kg 体重/日に相当) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加 (以下「比重量」という。) が、雌で体重増加抑制傾向、Ht³値減少、卵巣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。

本試験での無毒性量は、雌雄で 2000 ppm (雄 : 219 mg/kg 体重/日、雌 : 273 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 26)

(2) 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, 1000, 3000, 10000 ppm、雄 : 0, 56.9, 168, 566 mg/kg 体重/日、雌 : 0, 58.5, 176, 587mg/kg 体重/日に相当) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

10000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、副腎比重量増加が、雄で Hb 濃度減少、MCH 減少、総タンパク減少、A/G 比増加、肝体重比重量増加、腎比重量増加が、3000 ppm 以上投与群の雄で摂餌量減少、総コレステロール増加、血清中塩素減少が、雌で血小板数減少、尿素窒素増加、肝比重量増加が認められた。

本試験での無毒性量は雌雄で 1000 ppm (雄 : 56.9 mg/kg 体重/日、雌 : 58.5 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 27~28)

(3) 91日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた封入カプセル (原体 : 0, 100, 300, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 91 日間亜急性毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が、雄で体重増加抑制傾向、血清 Na 減少、雌で体重増加抑制、RBC 減少、Hb 減少、Ht 値減少、総コレステロール減少、リン脂質減少、AST 増加が、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で血糖減少が認められた。

本試験での無毒性量は、雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 29)

(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, 1000, 3000, 10000 ppm、雄 : 0, 55.3, 164, 544 mg/kg 体重/日、雌 : 0, 61.4, 179, 588mg/kg 体重/日に相当) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

いずれの用量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。

本試験での神経毒性に関する無毒性量は雌雄で 10000 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 30)

³検査値等の略称は別紙 2 を参照 (以下同じ)