

## 10. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用い、プロヒドロジャスモンを封入したゼラチンカプセル (原体 : 0, 40, 200, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 52 週間慢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及び腎比重量増加、雄で PT 減少、尿タンパク増加、副腎比重量増加、雌で小葉中心性肝細胞肥大が、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、雌で血清 Ca 減少、甲状腺比重量増加、甲状腺大型濾胞数増加が認められた。

血清 Ca 減少については、生理的変動の範囲内の変化であると考えられる。尿タンパク増加、尿量増加についても、プロヒドロジャスモンの影響ではないと考えられる。

本試験における無毒性量は、雌雄で 40 mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 31、28)

### (2) 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 60 匹中、50 匹を主群とし、残り 10 匹を 53 週に中間屠殺群した。) を用いた混餌 (原体 : 0, 400, 2000, 10000 ppm, 雄 : 0, 14.4, 72.3, 376 mg/kg 体重/日、雌 : 0, 17.8, 89.0, 458mg/kg 体重/日に相当) 投与による 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 5 の所見が認められた。

表 5 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた所見

10000 ppm 投与群雌雄	体重増加抑制、MCV 減少、MCH 減少、尿素窒素増加、総タンパク減少、血清中塩素減少、肝、腎比重量の増加、肝細胞肥大 (小葉中心性 (雄) 又はび慢性 (雌))、好塩基性尿細管増加
10000 ppm 投与群雄	腎暗褐色化、慢性腎症の減少
10000 ppm 投与群雌	TG 減少、総コレステロール減少、腎盂腔結石増加*
2000 ppm 以上投与群雌雄	尿細管上皮リポフスチン沈着増加
2000 ppm 以上投与群雄	Plt 減少、総コレステロール減少、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
2000 ppm 以上投与群雌	尿比重低下、尿量増加

\* : 鏡検で認められた微細な結石である。

発がん性は認められなかった。

本試験での無毒性量は雌雄で 400ppm (雄 : 14.4 mg/kg 体重/日、雌 : 17.8 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 32)

### (3) 18ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 400, 2000, 10000 ppm, 雄 : 0, 40.8, 202, 1040 mg/kg 体重/日、雌 : 0, 38.9, 196, 1070mg/kg 体重/日に相当) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

10000 ppm 投与群の雌雄で体重減少、摂餌量減少、肝及び腎比重量増加、肝臓暗褐色化、小葉中心性肝細胞肥大、雌で卵巣嚢胞増加、腸間膜リンパ節リンパ濾胞軽度過形成増加が認められた。

発がん性は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 2000ppm (雄 : 202 mg/kg 体重/日、雌 : 196 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 33)

## 1 1. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹(P 世代)、雌雄各 24 匹(F<sub>1</sub> 世代)) を用いた混餌 (原体 : 0, 400, 2000, 10000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。検体摂取量については表 6 に示すとおり。

親動物では、10000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (P、F<sub>1</sub>)、摂餌量減少 (P、F<sub>1</sub>) 及び発育抑制に伴った子宮・膈の萎縮 (P、F<sub>1</sub>)、精巣の萎縮 (F<sub>1</sub>) が認められた。児動物では、10000 ppm 投与群の雌雄で低体重 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)、出産生存児数減少 (F<sub>2</sub>) が認められた。

本試験の無毒性量は親動物、児動物の雌雄で 2000 ppm (P 雄 : 94.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 104 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 139 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 153 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 34、28)

表 6 2世代繁殖試験における検体摂取量

投与量(ppm)		400	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	親 P 雄	18.8	94.4	479
	親 P 雌	21.1	104	515
	親 F <sub>1</sub> 雄	24.7	139	714
	親 F <sub>1</sub> 雌	27.8	153	766

### (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, 500 mg/kg 体重/日) 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の減少が、120 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。胎児には 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 1000 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る。

本試験の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る。催奇形性は認められない。(参照 35、28)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ニュージーランド白色種ウサギ (一群雌 15~17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0, 20, 80, 300 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。

胎児に対するプロヒドロジャスモンの影響は観察されなかった。

本試験の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る。催奇形性は認められない。(参照 36)

## 1 2. 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、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。試験結果は全て陰性であった (表 7)。

プロヒドロジャスモンには遺伝毒性はないものと考えられる。(参照 37~40)

表 7 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (±S9)	<i>B. subtilis</i> H17, M45 株	0, 500, 1000, 2000 (24 時間間隔、2 回強制経口投与)	陰性
	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株		陰性
	染色体異常試験 (±S9)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)		陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット雄 5 匹	0, 500, 1000, 2000 (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

PCH (原体混在物)、代謝物 2 の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は陰性であった (表 8)。(参照 41~42)

表 8 遺伝毒性試験結果概要 (原体混在物、代謝物)

被験物質	試験	対象	結果
PCH	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	陰性
代謝物 2	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### 13. 一般薬理試験

マウス又はラットを用いた一般薬理試験が実施された。表9にその総括を示す。(参照43)

表9 一般薬理試験

試験の種類	供試生物	一群あたり供試数	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	概要	
中枢神経	一般状態	マウス	雄3匹	0, 500, 1500, 5000	500	1500	1500 mg/kg 体重以上で反応性/自発運動減少、腹這い/眼瞼裂狭小、5000 mg/kg 体重で受動性増大、宙返り反射/四肢緊張/握力減少、立毛、体温減少
	睡眠時間	マウス	雄8匹	0, 500, 1500, 5000	1500	5000	5000 mg/kg 体重で延長
	痙攣誘発作用	マウス	雄10匹	0, 500, 1500, 5000	5000	—	作用なし
	正常体温	ラット	雄6匹	0, 500, 1500, 5000	1500	5000	5000 mg/kg 体重で減少
循環器	血圧・心拍数	マウス	雄6匹	0, 500, 1500, 5000	5000	—	作用なし
消化器	腸管輸送	マウス	雄8匹	—	1500	5000	5000 mg/kg 体重で昂進
自律神経	瞳孔径	ラット	雄6匹	0, 500, 1500, 5000	5000	—	作用なし
骨格筋	懸垂動作	マウス	雄8匹	0, 500, 1500, 5000	1500	5000	5000 mg/kg 体重で数例に筋弛緩
血液	血液凝固 PT、APTT	ラット	雄6匹	0, 500, 1500, 5000	5000	—	作用なし
	溶血	ラット	雄6匹	0, 500, 1500, 5000	5000	—	作用なし

- ・投与方法は全て強制経口投与
- ・検体はプロヒドロジャスモン原体を用いた。

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「プロヒドロジャスモン」の評価を実施した。

代謝試験は、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<sup>14</sup>Cで一に標識したものをを用いて実施されている。

ラットを用いた動物体内運命試験が実施されたところ、血漿中濃度は単回経口投与の、低用量（20 mg/kg 体重）で0.5時間後、高用量（2000 mg/kg 体重）で8時間後に最高値に達し、半減期はそれぞれ2.0～2.4時間、7.5～12.7時間であった。主な排泄経路は尿中であった。Tmax時の組織内濃度は血液、肝臓、腎臓、胃、小腸に主に分布したが、投与96時間後には高用量投与群で白色脂肪に20 mg/kg、骨に7 mg/kg 検出された以外は全ての組織で未検出であった。主要代謝物は尿、糞においては代謝物4、代謝物5、胆汁では代謝物2であった。

水稻、ブドウを用いた植物体内運命試験の結果、植物体内で代謝され、主要代謝物は代謝物8、代謝物9、代謝物10、代謝物11であった。植物体内運命試験が水稻及びブドウ以外で実施されていないこと、また水稻における代謝物の同定が不十分なことから、暴露評価可能な作物群は果実（かんきつ、うり類を除く）であると考えられた。

土壌中運命試験が実施されたところ、土壌中半減期は好気畑地条件下で1.6～2.3時間、滅菌畑地条件下で102～308時間であった。土壌吸着試験では、プロヒドロジャスモンの土壌中での代謝・分解が速く、土壌吸着係数は求められなかった。

加水分解及び水中光分解試験が実施されたところ、加水分解をうけるとともに、光照射により急速に分解した。

リンゴ、ブドウを用いて、プロヒドロジャスモン及び代謝物11を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されたところ、すべての試験で検出限界以下であった。

洪積性火山灰堆積土、洪積堆土を用いて、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）が実施されたところ、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。

各種代謝及び残留試験結果から果実中の暴露評価対象物質をプロヒドロジャスモン（シス体とトランス体の含量）と設定した。

急性経口投与によるLD<sub>50</sub>はマウスの雄で>5000 mg/kg 体重、雌で5000 mg/kg 体重、ラットの雌雄で>5000 mg/kg 体重であった。経皮LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で>2000 mg/kg 体重、吸入LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で>2.8 mg/Lであった。代謝物2及び原体混在物PCHの急性経口LD<sub>50</sub>はいずれもラットの雌雄で>5000 mg/kg 体重であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで219 mg/kg 体重/日、ラットで56.9 mg/kg 体重/日、イヌで100 mg/kg 体重/日であった。

亜急性神経毒性試験で得られた神経毒性に関する無毒性量は、ラットで544 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量はマウスで196 mg/kg 体重/日、ラットで14.4 mg/kg 体重/日、イヌで40 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

2世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで94.4 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で30 mg/kg 体重/日、胎児で120

mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 300mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は、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ところ、試験結果は全て陰性であったことから、プロヒドロジヤスモンには遺伝毒性はないものと考えられる。また、原体混在物 PCH、代謝物 2 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されたところ、試験結果は陰性であった。

各試験における無毒性量は表 10 のとおりである。

表 10 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雄：219 mg/kg 体重/日 雌：273 mg/kg 体重/日	
	18 ヶ月間発がん性試験	雄：202 mg/kg 体重/日 雌：196 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：56.9 mg/kg 体重/日 雌：58.5 mg/kg 体重/日	
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：544 mg/kg 体重/日 雌：588 mg/kg 体重/日	神経毒性は認められない
	24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：14.4 mg/kg 体重/日 雌：17.8 mg/kg 体重/日	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 mg/kg 体重/日 P 雌：104 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雄：139 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雌：153 mg/kg 体重/日	
	発生毒性試験	母動物：30 mg/kg 体重/日 胎児：120 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物：80 mg/kg 体重/日 胎児：300 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	91 日間亜急性毒性試験	雄：300 mg/kg 体重/日 雌：100 mg/kg 体重/日	
	52 週間慢性毒性試験	雄：40 mg/kg 体重/日 雌：40 mg/kg 体重/日	

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量（ADI）を設定した。

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)	24 ヶ月
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	14.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
代謝物 2	3-oxo-2-pentyl-cyclopentylacetate
代謝物 3	3-hydroxy-2-pentyl-cyclopentenylacetic acid
代謝物 4	2-hydroxy-3-oxo-2-(4'-oxopentyl)-cyclopentylacetic acid
代謝物 5	2-hydroxy-3-oxo-2-pentylcyclopentylacetic acid
代謝物 7	propyl 3-oxo-2-pentyl-cyclopentylacetate グルコン酸抱合体
代謝物 8	2-(4'-hydroxybutyl)-3-oxo-cyclopentylacetic acid
代謝物 9	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、代謝物 2 のジオール体又はトリオール体の可能性が高い。)
代謝物 1 0	3-hydroxy-2-pentyl-cyclopentylacetic acid
代謝物 1 1	propyl 2-(5'-hydroxypentyl)-3-oxocyclopentyl-acetate
代謝物 1 2	4or5-hydroxy-2-(1'~5'-hydroxypentyl)-3-oxo-1-cyclopentenylacetic acid
PCH	propyl 3-(2-oxocyclopentyl)heptanoate



<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G	アルブミン/グロブリン
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
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
MCH	平均赤血球色素量
MCV	平均赤血球容積
Plt	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球
TG	トリグリセリド

<参照>

- 1 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 59 回会合資料 1-1  
(HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai59/dai59kai-siryou1-1.pdf>)
- 2 「プロヒドロジャスモン」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 59 回会合資料 1-2  
(HP：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai59/dai59kai-siryou1-2.pdf>)
- 3 食品安全委員会農薬専門調査会第 17 回会合  
(HP：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai17/index.html>)
- 4 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 8 月 2 日改訂）：明治製菓株式会社、2004 年、一部公表予定  
(HP：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 5 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
- 6 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
- 7 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
- 8 PDJ の水稲における代謝試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 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
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 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
- 18 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
- 19 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
- 20 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
- 21 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
- 22 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

- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 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
- 27 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
- 28 プロヒドロジヤ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
- 29 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
- 30 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
- 31 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
- 32 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
- 33 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
- 34 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
- 35 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
- 36 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
- 37 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
- 38 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) : 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 39 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
- 40 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
- 41 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
- 42 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
- 43 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
- 44 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
- 45 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
- 46 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

