

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。

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、プロヒドロジャ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 -プロヒドロジャスモン）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ャスモンに換算した。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 -プロヒドロジャスモンを 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 -プロヒドロジャ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、 $T_{\max}$ 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)	すべて不検出
	雌	胃(132)、腎臓(54.8)、肝臓(25.1)、血漿(20.3)	すべて不検出
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。

プロヒドロジヤ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	プロヒドロジヤスモン	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 α -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、7 日	2 時間、3、7 日	7 日	118 日	82 日

^{14}C -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 移行したが、玄米、もみ殻、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、もみ殻、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。(参照 5、40)

(3) みかん

みかん（品種：温州みかん）に ^{14}C -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。

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)		0.496	100	0.187	100

—：定量限界未満

処理 30 及び 90 日後のいずれにおいても、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 (0.011～0.017 mg/kg) 及び 9.3～14.4%TRR (0.027～0.046 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则认为された。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ャ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ャ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。

プロヒドロジャ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。

プロヒドロジャ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-プロヒドロジャスモンを 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。プロヒドロジャ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-プロヒドロジャスモンを 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、プロヒドロジャ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・埴壌土（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・埴壌土	3 mg/kg	50 分
	洪積土・埴土		40 分
圃場試験	洪積性火山灰土・埴壌土	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。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	<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
ぶどう (果実) 2000年	2	25 mg/L水溶液に 花果房浸漬+225	3 ^a	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
ぶどう (果実) 2003年	2	25 mg/L水溶液に 花果房浸漬+225	3 ^a	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
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	0.008	0.006	<0.004	<0.004
				28 ^b	0.007	0.005	<0.004	<0.004
	1	5%液剤の 1,000倍希釈液を 樹冠散布	3 ^a	13 ^b	0.008	0.006	<0.004	<0.004
				27 ^b	<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	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				28 ^b	<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	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				27 ^b	<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^c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すべ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)

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

プロヒドロジャスモン（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
		>2.8	>2.8	死亡例なし

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試験

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
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）

(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）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。