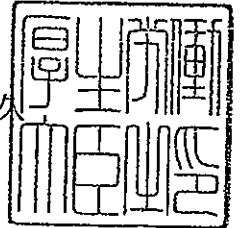


厚生労働省発食安第0118001号  
平成 17 年 1 月 18 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾 辻 秀 久



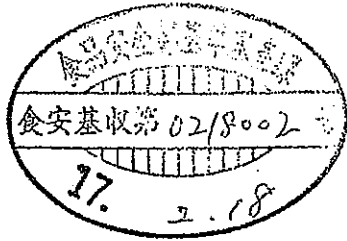
諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

農産物等に係る次に掲げる農薬の残留基準の設定について

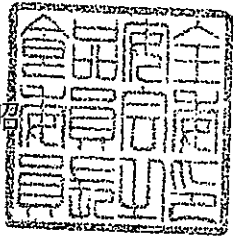
プロヒドロジャスモン



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(水稲、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内摂取許容量(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-オキシ-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-オキシ-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-オキシ-2-ペンチル プロピルエステル

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

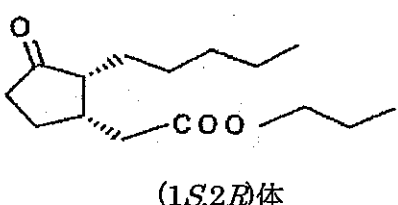
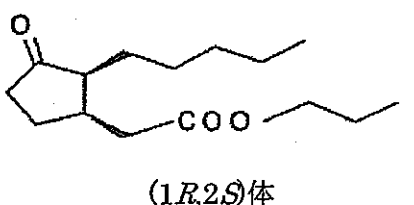
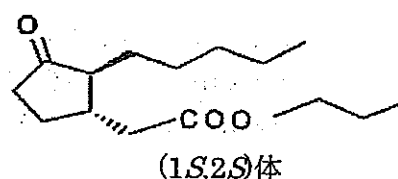
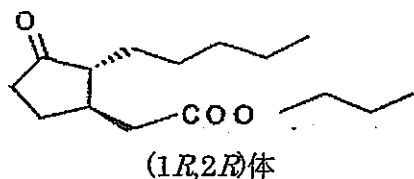
## 4. 分子式

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

## 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<sup>1</sup>。

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)

<sup>1</sup>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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ( $^{14}\text{C}$ -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

$^{14}\text{C}$ -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。

$^{14}\text{C}$ -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、 $C_{\text{max}}$  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。

$T_{\text{max}}$  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 4<sup>2</sup>、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

$^{14}\text{C}$ -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、 $^{14}\text{C}$ -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

<sup>2</sup> 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

<sup>14</sup>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	
<sup>14</sup> 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

<sup>14</sup>C-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