

農 薬 抄 録

プロヒドロジャスモン (植物成長調整剤)

(作成年月日)

(改訂年月日)

(改訂年月日)

(改訂年月日)

(改訂年月日)

(改訂年月日)

(改訂年月日)

(改訂年月日) 2015 年 5 月 9 日

(作 成 会 社 名) 日本ゼオン株式会社

(作成責任者名・所属)

連絡先 : Meiji Seiak ファルマ株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	1 2
IV. 適用及び使用上の注意	1 4
V. 残留性及び水質汚濁性（省略理由）	1 6
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	2 3
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	3 5
VIII. 毒性	
1. 原 体	
(1) 急性毒性	3 9
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	4 4
(3) 皮膚感作性	4 7
(4) 急性神経毒性（省略理由）	5 2
(5) 急性遅発性神経毒性（省略理由）	5 2
(6) 90日間反復経口投与毒性	5 3
(7) 21日間反復経皮投与毒性（省略理由）	6 8
(8) 90日間反復吸入毒性（省略理由）	6 9
(9) 反復経口投与神経毒性	7 0
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性（省略理由）	7 6
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	7 7
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	1 3 2
(13) 変異原性	1 4 4
(14) 生体機能影響	1 5 4
2. 原体混在物及び代謝物	1 6 0
3. 製剤	1 7 0
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	
代謝試験成績一覧表	1 8 1
1. 動物代謝に関する試験	
(1) ラットにおける吸収、分布および排泄	1 8 6
(2) ラットにおける代謝	1 9 7
2. 植物代謝に関する試験	
(1) 水稻における代謝	2 0 1
(2) ぶどうにおける代謝	2 1 0
(3) 温州みかんにおける代謝	2 1 7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

3. 土壌中動態に関する試験	
(1) 土壌中における分解	2 3 1
4. 水中動態に関する試験	
(1) 加水分解動態	2 4 1
(2) 水中光分解動態	2 4 3
5. 土壌吸着性試験	
(1) 土壌吸着試験	2 4 5
6. 生物濃縮性試験	
(1) 生物濃縮性試験	2 4 7

[附] プロヒドロジャスモンの開発年表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

I. 開発の経緯

1) 開発の経緯

植物ホルモンは低濃度で植物の成長生育に作用し、また天然物由来で環境にやさしいこともあって、農業園芸分野において早くから実用化が進められており、既に、オーキシシン、ジベレリン、サイトカイニン、エチレン等は幅広く利用されている。

ジャスモン酸は 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芳気成分として単離され、その後、植物生理活性物質としてバレイショ、ソラマメ、クリなどの植物より単離された。近年の研究により、ジャスモン酸は植物界に広く存在し多様な生理生長作用を示し、作物栽培の上で有益な生理活性を有することが明らかとなった。そのため、ジャスモン酸活性を有する植物生育調節剤の農業分野での開発・実用化が期待されているものである。

弊社では、

プロヒドロジャスモンは、野外の基礎試験で、

プロヒドロジャスモンの実用化に向けて平成 7 年より（財）日本植物調節剤研究協会を通じ、国公立大学および都道府県各試験場等で果樹類の成熟促進作用及び着果安定作用について薬効試験を開始した。その結果、リンゴとブドウの着色促進効果についてきわめて良好な試験成績が得られた。

また、他の植物成長調節剤であるジベレリンとの相乗効果についても、平成 7 年より（財）日本植物調節剤研究協会を通じて薬効試験を実施し、ジベレリン併用でリンゴ、いちごの肥大促進、ブドウの無核化・肥大およびミカンの浮皮防止などの薬効が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

2) 諸外国における開発・登録・使用状況、安全性に関する国際的な評価について

プロヒドロジャスモンは、米国においてはバイオペスティサイドとして連邦登録されており、残留の最大許容量の設定は免除されている。

尚、WHO/FAO の評価は受けていない。

現時点での国外の登録状況は、次のとおりである。

国名	製剤	主な適用作物
米国	プロヒドロジャスモン 5% 液剤	りんご
台湾	プロヒドロジャスモン 5% 液剤	ぶどう
韓国	プロヒドロジャスモン 1% + ジベレリン 1% 液剤	なし

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 有効成分の一般名 (ISO名)

和名： プロヒドロジャスモン

英名： prohydrojasmon

2) 別名

商品名： ジャスモメート液剤

試験名： PDJ

3) 化学名 (IUPAC名)

和名： プロピル(1R,2SR)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセートを 10±2%含む

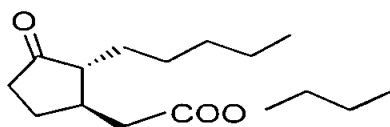
プロピル(1R,2RS)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセート

英名： propyl (1R,2RS)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetate

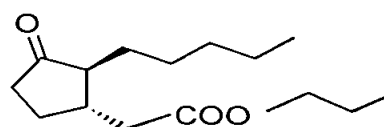
containing 10±2% propyl (1R,2SR)-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetate

CAS名： Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, propyl ester

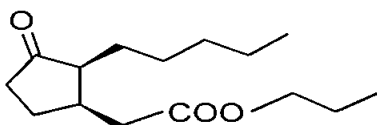
4) 構造式



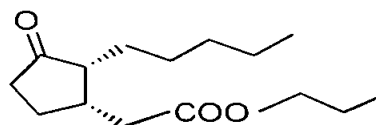
プロピル(1R,2R)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセート



プロピル(1S,2S)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセート



プロピル(1R,2S)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセート



プロピル(1S,2R)-(3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル)アセート

- 5) 分子式 $C_{15}H_{26}O_3$
 6) 分子量 254.36
 7) CAS No. 158474-72-7

2. 有効成分の物理的・化学的性状

(1) 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気： 常温で淡黄色透明油状液体、無臭 [日本ゼオン、1996年]
 2) 密度： 0.974 g/cm³(20°C) 比重瓶法 [三菱化学安全科学研究所(安科研)、1999年、GLP]
 3) 沸点： 318.0°C(100.7kPa) 示差熱分析 [安科研、1999年、GLP]
 4) 蒸気圧： 0.0167±0.00017Pa(25°C) 気体流動法 [安科研、1998年]
 0.324 ±0.0221Pa(50°C) 気体流動法 [安科研、2002年、GLP]

- 5) 溶解度：水；60.2 mg/L(25°C) フラスコ法 [安科研、1997年]
アセトン；100 g/L以上(25°C) フラスコ法 [安科研、1997年]
アセトニトリル；100 g/L以上(25°C) フラスコ法 [安科研、1997年]
クロロホルム；100 g/L以上(25°C) フラスコ法 [安科研、1997年]
酢酸エチル；100 g/L以上(25°C) フラスコ法 [安科研、1997年]
メタノール；100 g/L以上(25°C) フラスコ法 [安科研、1997年]
n-ヘキサン；100 g/L以上(25°C) フラスコ法 [安科研、1997年]
DMSO；100 g/L以上(25°C) フラスコ法 [安科研、1997年]
トルエン；1000 g/L以上(20°C) フラスコ法 [安科研、2002年、GLP]

6) 解離定数：非解離 [安科研、2001年、GLP]

7) 分配係数(n-オクタノール/水)：logPow=4.1(25°C) HPLC法 [安科研、1997年]

8) 安定性及びその分解物

①熱 [安科研、2000年、GLP]

OECD ガイドライン No.113 記載の示差熱分析および熱重量分析を含む熱分析法に準拠して、測定した。

プロヒドロジャスモンは342°C以上で分解し、空気雰囲気下室温で僅かながら酸化される可能性がある。

②加水分解性 [安科研、1998年、GLP]

OECD ガイドライン No.111 に準拠して加水分解性を試験した。

プロヒドロジャスモンは50°C 5日後における分解率が、pH4で2.2%、pH7で6.8%と安定であったがpH9では分解率が97.5%となった。pH9、25°Cにおける半減期は256時間、pH1.2、37°Cにおける半減期は19.2時間であった。

③水中光分解性 [安科研、1998年、GLP]

9農産第5089号農産園芸局通達1997に準拠して水中光分解性を試験した。

精製水および河川水にプロヒドロジャスモンを溶解(2mg/l)後石英ガラスセルに入れ、25±1°Cで強度765W/m²(波長範囲300~800nm)の光を96時間照射した。精製水中における半減期は光照射系において54.0時間、遮光系において685時間、河川水中における半減期は光照射系において57.8時間、遮光系において247時間であった。

9) スペクトル

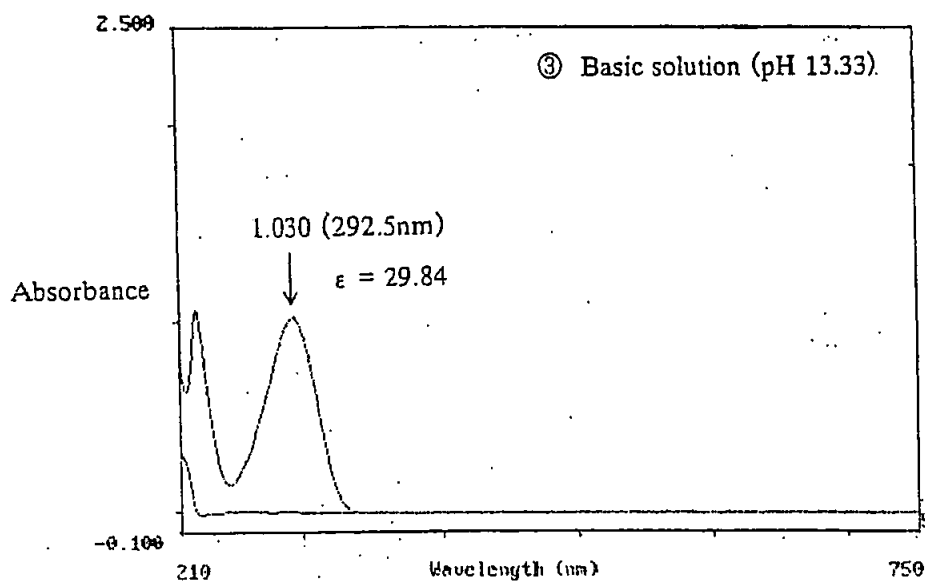
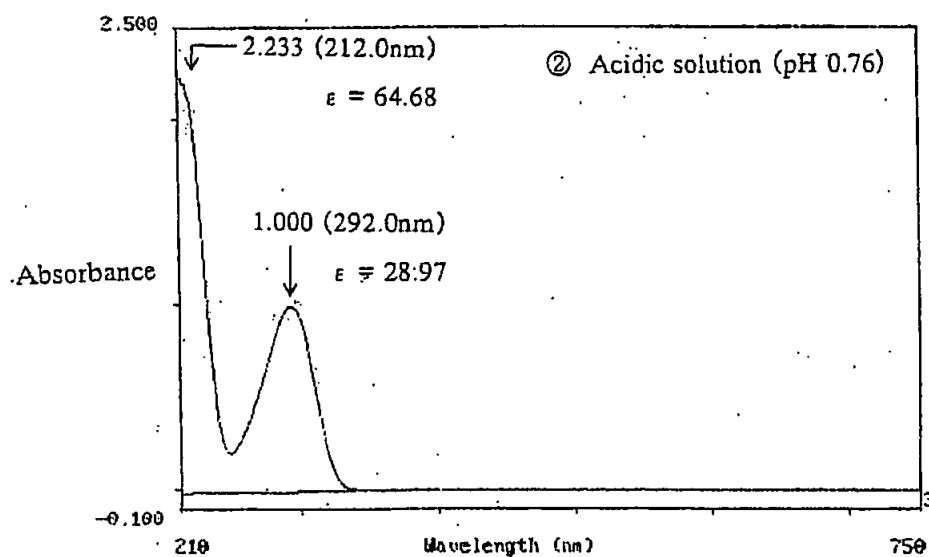
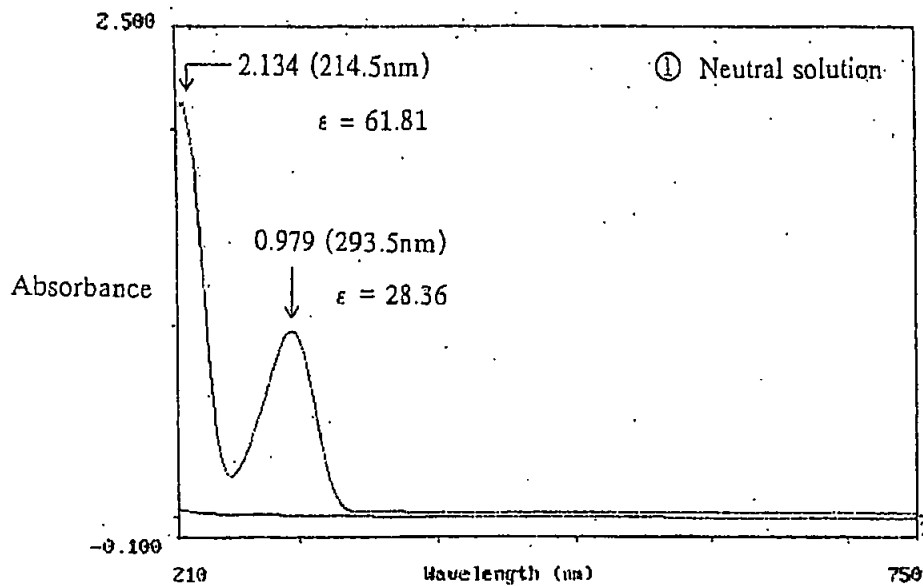
UV/VIS [安科研、1999年、GLP]

NMR(H-、C-) [安科研、2001年、GLP]

IR [安科研、2001年、GLP]

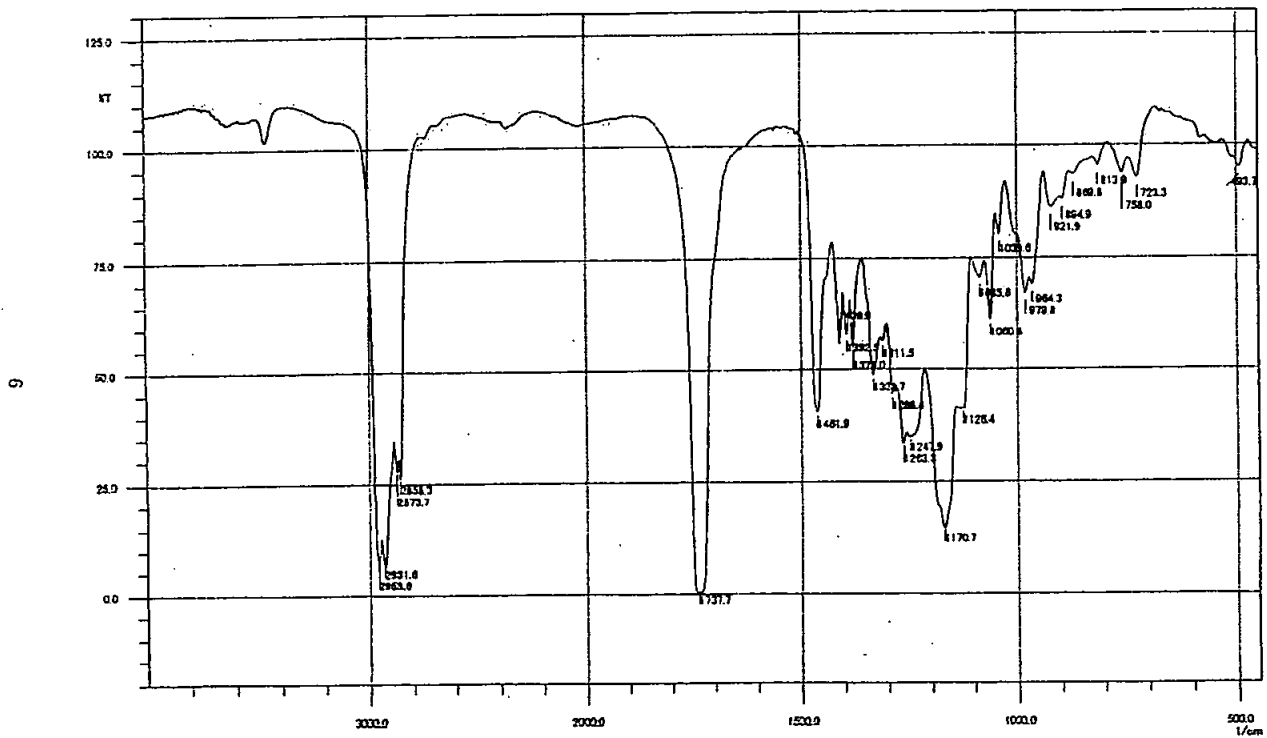
MS [安科研、2001年、GLP]

次頁以降参照

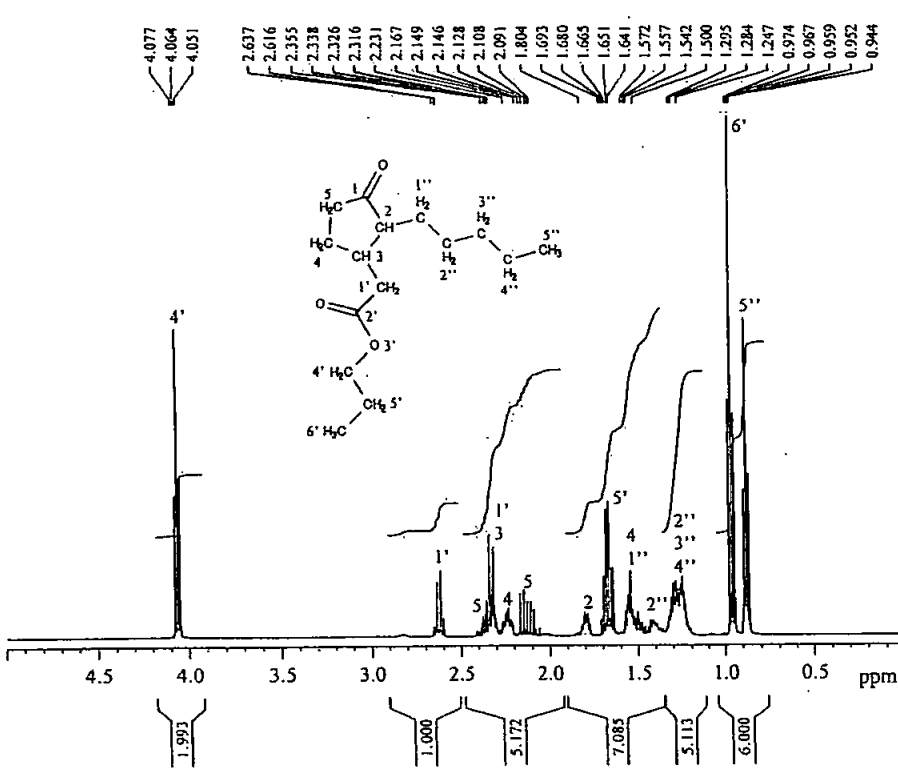


UV-VIS absorption spectra of the test substance

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。



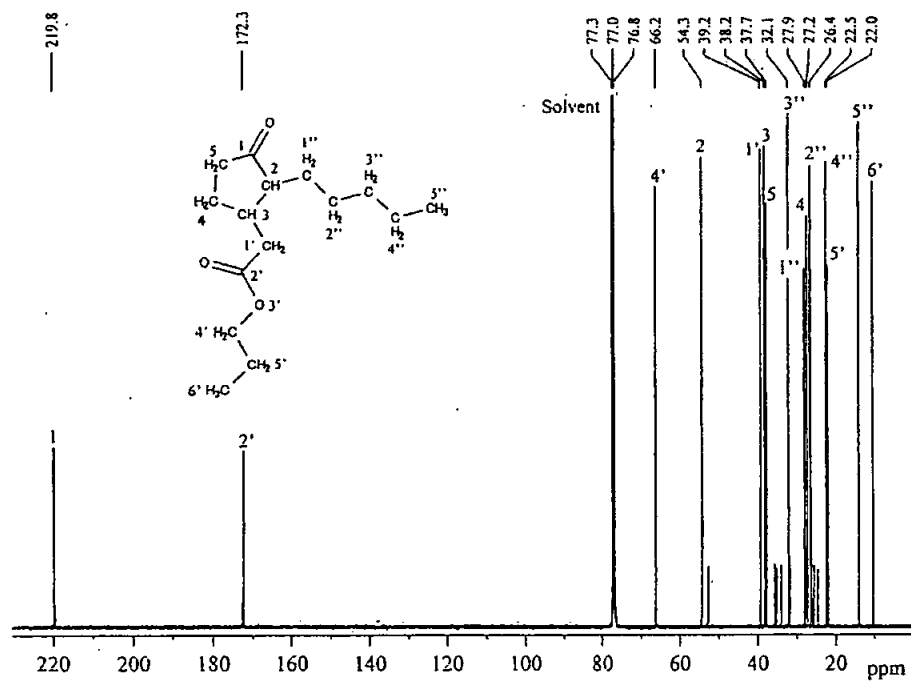
¹H NMR spectrum of the test substance

Current Data Parameters
 NAME 01082301
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20010823
 Time 14.58
 INSTRUM drx500
 PROBHD 5 mm DUL 13C-
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 92
 DS 4
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.183399 Hz
 AQ 2.7263477 sec
 RG 203.2
 DW 83.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 DI 1.00000000 sec
 NUC1 1H
 PI 4.70 usec
 PL1 -5.00 dB
 SFO1 500.1324341 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300077 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.10 Hz
 GB 0
 PC 1.40

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。



Current Data Parameters
 NAME 01082302
 EXPNO 1
 PROCNO 1

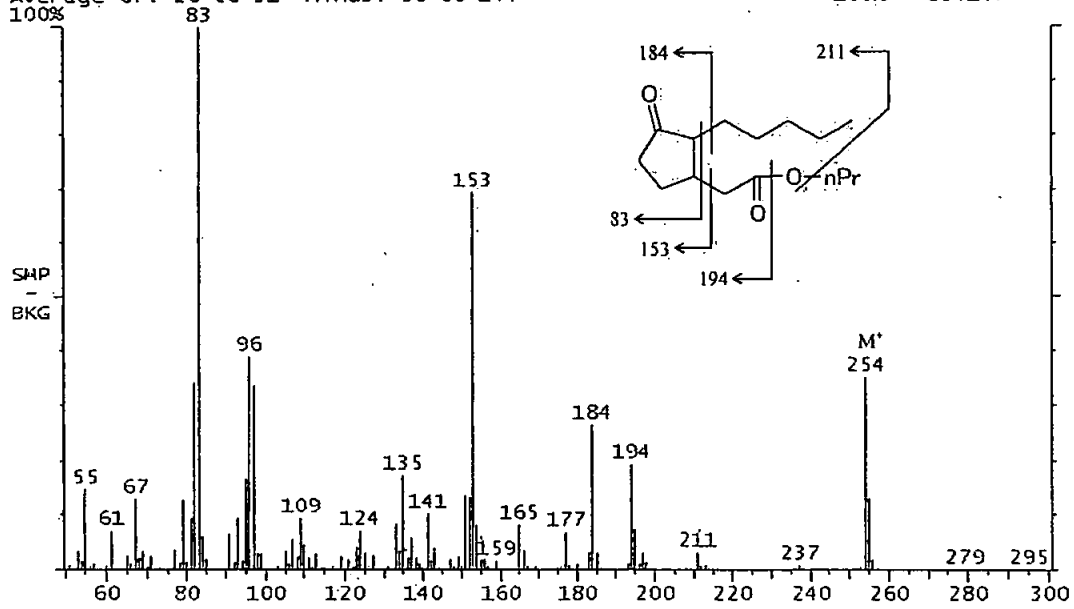
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20010823
 Time 16.00
 INSTRUM drx500
 PROBD 5 mm DUL 13C-
 PULPROG zgpg30
 TD 65336
 SOLVENT CDCl3
 NS 5120
 DS 4
 SWH 30303.031 Hz
 FIDRES 0.462388 Hz
 AQ 1.0813940 sec
 RG 16384
 DW 16.500 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D12 0.00002000 sec
 NUC1 13C
 P1 7.50 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 125.7716459 MHz
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 -5.00 dB
 PL12 14.00 dB
 PL13 14.00 dB
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.7577873 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 30.00

¹³C NMR spectrum of the test substance

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

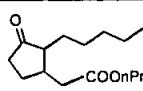
Background Subtract C:\GCQ\DATA\010823B Date: 08/23/01 14:46:30
Comment: /PDJ/EI-positive/
Average of: 26 to 31 Minus: 96 to 144 100% = 894147



MS spectrum of the test substance

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

3 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値又はレンジ
有効成分	プロヒドロ ジャスモン	プロピル (1RS,2SR)- (3-オキソ-2-ベンチルシク ロペンチル)アセトートを 10±2%含むプロピル (1RS,2RS)-(3-オキソ- 2-ベンチルシクロペンチル) アセトート		C ₁₅ H ₂₆ O ₃	254.36		
原体 混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

4. 製剤の組成

ジャスモメート液剤

プロヒドロジャスモン原体 5.0%

界面活性剤、有機溶媒、水等 95.0%

III 生物活性

1. 活性の範囲

ジャスモン酸は、植物の落葉促進作用を示す物質として、また、バレイショ塊茎形成促進物質として、別々の研究からほぼ同じ頃に同定され、オーキシシン、ジベレリン、サイトカイニン、エチレン、アブシジン酸、ブラシノライドに次ぐ植物ホルモンとして位置付けられている。

その後の多くの研究で、ジャスモン酸は処理方法や処理濃度によって、植物の発芽、伸長成長、開花果実の結実や成熟、葉や果実の落果など、多面的に成長現象を促進および抑制する作用が見出されている。また、植物の環境耐性（耐寒性、耐乾性、耐塩性、耐病性など）を増強するという報告も多くなされている。更に、ジャスモン酸は既存の植物ホルモン類と相乗効果を示すことが見出されている。発芽や発根促進には、ジベレリンやブラシノステロイドとの混合処理が有効である。果実の結実や肥大の促進、果皮障害軽減、花芽抑制には、ジベレリンと、環境耐性増強作用ではブラシノステロイドと相乗効果を示す。また、離層形成作用（果実や葉の落下のコントロール）には、植物ホルモンのエチレンと相乗効果を示すことが確認されている。

プロヒドロジャスモンは圃場条件で安定に、これらジャスモン酸作用を発揮する。

2. 作用機構

天然型ジャスモン酸は、閉鎖系の実験室条件では高い作用力を示すが、作物の一般的な栽培条件では安定した効果が得にくい。プロヒドロジャスモンは、化合物の安定性と植物体への移行性を考慮して選抜されたジャスモン酸作用物質で、圃場で水溶液として作物に散布した場合、安定で実用的な成長調節効果を発揮する。

ジャスモン酸の植物体内における生合成経路および代謝経路については、多くの知見が得られているが、生長に係わる多面的な作用発現の一つ一つの作用機構は、未だ十分に解明されるに至っていない。しかし、多くの研究者により、作用機構の解明は日進月歩の進展が見られつつある。

3. 作用特性と防除上の利点等

①果実類の成熟促進作用（単用）

早生リンゴ、ブドウ（巨峰）に対する着色成熟促進、カキ（富有、平核無）、モモ（白鳳、あかつき）に対する成熟促進効果を示す。

熱帯果樹（ワックスアップル、パイナップル）に対して成熟促進効果を示す。

②着花果の安定作用（単用）

オウトウ、ブドウ（巨峰）の着果安定、花振り防止効果を示す。

ワタ、リンゴの幼果の生理落下防止効果を示す。

③果実類、果菜類、根菜類の肥大成熟促進作用（ジベレリンと併用）

ジベレリンと併用することにより、無核ブドウ、リンゴ、イチゴ（促成栽培）、ナシ、タマネギ、ニンニク、カンキツ等を効果的に肥大成熟させる。

④果実類の無核化作用（ジベレリンと併用）

ジベレリンと併用することにより、ブドウ、カンキツ（ヒュウガナツ）、ピワを効果的に無核化する。

⑤かんきつの浮皮・水腐れ軽減、落果防止、花芽抑制による樹勢維持（ジベレリンと併用）

ジベレリンと併用することにより、かんきつの浮皮・水腐れ軽減を示す。またかんきつに対して単用の場合より低いジベレリン濃度で安定した落果防止、花芽抑制による樹勢維持効果を示す。

⑥発芽発根促進効果（ブラシステロイドと併用）

ブラシステロイドと併用することにより、水稻直播での苗立ち率の向上、初期成育促進、ジャガイモの萌芽、初期成育促進効果を示す。

⑦環境耐性・耐病性増強効果

単用処理により、水稻の低温障害による稔実低下の防止効果、ナシの開花期の低温障害の軽減効果、カンキツの冬季低温による落葉落果の防止効果を示す。

ブラシステロイドと併用することにより、茶新芽の低温障害軽減効果、ジャガイモ種芋処理による耐病性向上効果を示す。

⑧その他

単用により、苗（水稻、果菜類）の徒長防止、果樹類（ブドウ等）の新梢伸長抑制効果を示す。

単用により、リンゴ、カキ等のボケ、軟化防止効果を示す。

果菜類（トマト等）の夏季の着果安定効果を示す。（単用およびジベレリン、オーキシシン類との併用）

IV. 適用及び使用上の注意

ジャスモメート液剤 (プロヒドロジャスモン 5%)

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヒドロジャスモンを含む農薬の総使用回数
りんご	着色促進	500倍	200~700 L/10a	収穫開始予定日の30~25日前	1回	立木全面散布	
ぶどう (巨峰)				但し、収穫14日前まで		果房散布	
かんきつ (温州みかん、清見、ガトシネブル、日向夏を除く)	花芽抑制による樹勢の維持	2000倍	50~250 L/10a	収穫直後~ 収穫約1ヶ月後	1回	立木全面散布 又は枝別散布 (ジベリン10ppm液に加用)	1回
	落果防止		50~100 L/10a	開花始め~ 満開10日後		散布 (ジベリン10ppm液に加用)	
ウシシドシネブル、日向夏	花芽抑制による樹勢の維持		50~250 L/10a	収穫直後~ 収穫約1ヶ月後	1回	立木全面散布 又は枝別散布 (ジベリン10ppm液に加用)	3回以内
温州みかん	花芽抑制による樹勢の維持	1000~2000倍	50~250 L/10a	収穫直後~ 収穫約1ヶ月後		立木全面散布 又は枝別散布 (ジベリン10ppm液に加用)	
	落果防止		50~100 L/10a	開花始め~ 満開10日後	散布 (ジベリン10ppm液に加用)		
	浮皮軽減		100~400 L/10a	収穫予定日の3ヶ月前 但し、収穫45日前まで	果実散布 (ジベリン1~5ppm液に加用)		
清見	花芽抑制による樹勢の維持	2000倍	50~250 L/10a	収穫直後~ 収穫約1ヶ月後	1回	立木全面散布 又は枝別散布 (ジベリン10ppm液に加用)	1回
	落果防止	1000~2000倍	50~100 L/10a	開花始め~ 満開10日後		散布 (ジベリン10ppm液に加用)	

平成26年3月27日申請

2. 使用上の注意事項

- (1) 調製した希釈液は、長時間放置せずに使い切ること。
- (2) 希釈液を調製した容器及び使用器具は使用后十分に洗っておくこと。
- (3) 容器等は圃場等に放置せず、適正な方法で処理をすること。
- (4) ぶどうの着色促進の目的で使用するときの注意
 - ① 果粉の溶脱を生じる恐れがあるので、薬液が着きすぎないように、散布後、棚の針金または枝を軽く振って余分の薬液を落とすこと。
- (5) りんごの着色促進の目的で使用するときの注意
 - ① 着色不良となりやすい地域で使用する。
 - ② 効果の確認されている品種は、紅玉、シナノスイート、ジョナゴールド、つがる、ふじ、である。
 - ③ 上記品種以外の品種に対して本剤をはじめで使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けるか、自ら事前に薬効及び薬害を確認した上で使用すること。
- (6) かんきつの花芽抑制による樹勢の維持目的で、ジベレリンと混用して使用するときの注意
 - ① 衰弱した樹勢のものに使用しても期待した効果が得られない場合があるので、衰弱した樹には使用しないこと。
 - ② 低温が続いた年(極端な低温の年)または花芽の減少が予測される裏年の場合は、遅い時期の低濃度処理を心がけること。
 - ③ 使用時に、必ずジベレリン 10ppm 液に加用すること。
 - ④ 散布の際は薬液が葉先からしずくとなり落下する程度に散布すること。
 - ⑤ ジベレリン剤の使用上の注意事項を厳守すること。
- (7) かんきつの落果防止目的で、ジベレリンと混用して使用するときの注意
 - ① 本剤処理により生理落果が軽減され着果が安定するが、品種等により本剤に対する感受性が異なるので、初めての品種等に使用する場合は最寄りの指導機関の指導を仰ぐか自ら事前に薬効薬害を確認した上で使用する。
 - ② 果面の粗滑や果皮の厚さ等果実品質への影響が懸念される場合があるので、使用時期、濃度は守る。
 - ③ ジベレリン剤の使用上の注意事項を厳守すること。
- (8) 温州みかんの浮皮軽減目的で、ジベレリンと混用して使用するときの注意
 - ① 着色が遅延することがあるため、貯蔵期間によってジベレリン濃度を調整すること。
 - ② 使用時に、必ずジベレリン 1~5ppm 液に加用すること。
 - ③ 果実表面に充分付着するようにていねいに散布すること。
 - ④ 処理により薬斑が残ることがあるため、使用に当たっては病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
 - ⑤ ジベレリン剤の使用上の注意事項を厳守すること。
- (9) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

V. 残留性

1. 作物残留性試験

分析成分 プロヒドロジャスモン

(1)分析法の原理と操作概要

アセトン抽出。ヘキサン転溶。シリカゲルクロマトグラフィー等で精製後、
ガスクロマトグラフィーで定量。

(2)分析対象の化合物

プロヒドロジャスモン (PDJ)

(3)残留試験結果

分析成分 プロヒドロジャスモン

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量・使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					日本食品分析センター		三菱化学安全科学 研究所	
りんご (無袋) 平成 12 年度	ジャスモメート液剤 (プロヒドロジャスモン5%) 500倍希釈液 600L/10aを 樹冠全面散布	岩手県 農業研究 センター	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		福島県 植物防疫 協会	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ぶどう (施設、無袋) 平成 12 年度	ジャスモメート液剤 (プロヒドロジャスモン5%) 2000倍希釈液を1回花 果房浸漬処理、 1000倍希釈液 500倍希釈液を それぞれ150L/10a 一回ずつ樹冠全面散布	長野県 中信 農業試験場	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	30	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	45	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	60	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ぶどう (施設、無袋) 平成 15 年度	ジャスモメート液剤 (プロヒドロジャスモン5%) 2000倍希釈液を1回花 果房浸漬処理、 1000倍希釈液 500倍希釈液を それぞれ150L/10a 一回ずつ樹冠全面散布	山梨県 果樹試験場			日本食品分析センター		日本油料検定協会	
			0	—	<0.002	<0.002	<0.001	<0.001
			3	30	<0.002	<0.002	<0.001	<0.001
			3	45	<0.002	<0.002	<0.001	<0.001
みかん (果皮) (無袋) 平成 18 年度	ジャスモメート液剤 (プロヒドロジャスモン5%) 1000倍希釈液を3回散 布	静岡県 柑橘試験場 (2.0L/樹) 立木全面散布			残留農薬研究所		日本食品分析センター	
			0	—	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
			3	14	<0.004	<0.004	0.008	0.008
		山口県大島 柑橘試験場 (2.5L/樹) 樹冠散布	3	28	<0.004	<0.004	0.007	0.006
			0	—	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
			3	13	0.005	0.005	0.008	0.008
みかん (果肉) (無袋) 平成 18 年度	ジャスモメート液剤 (プロヒドロジャスモン5%) 1000倍希釈液を3回散 布	静岡県 柑橘試験場 (2.0L/樹) 立木全面散布			残留農薬研究所		日本食品分析センター	
			0	—	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			3	14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		山口県大島 柑橘試験場 (2.5L/樹) 樹冠散布	3	28	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			0	—	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			3	13	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
3	27	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

					残留農薬研究所		旧本食品分析センター	
			10	3	10	3	10	3
かんきつ (大粒) (清見) (果実全体) 平成22年度	ジヤスモタード液剤 (プロトロンキスE5%) 1000倍希釈液を3回散布	山口県農林総合技術センター (450L/10a) 立木全面散布	10	—	≦0.002	≦0.002	≦0.002	≦0.002
			3	14	0.003	0.002	0.003	0.003
			3	28	≦0.002	≦0.002	≦0.002	≦0.002
			3	44	≦0.002	≦0.002	≦0.002	≦0.002
		愛媛県農林水産研究所 果樹研究センター (400L/10a) 立木全面散布	10	—	≦0.002	≦0.002	≦0.002	≦0.002
			3	14	0.004	0.004	0.003	0.003
			3	28	≦0.002	≦0.002	≦0.002	≦0.002
			3	44	≦0.002	≦0.002	≦0.002	≦0.002
かんきつ (小粒) (ぎんかん) (果実全体) 平成22年度	ジヤスモタード液剤 (プロトロンキスE5%) 1000倍希釈液を3回散布	宮崎県総合農業試験場 (890L/10a) 立木全面散布	10	—			≦0.002	≦0.002
			3	14			0.007	0.007
			3	28			0.003	0.003
			3	44			≦0.002	≦0.002
		鹿児島県農業開発総合センター (555L/10a) 立木全面散布	10	—			≦0.002	≦0.002
			3	14			0.012	0.011
			3	28			0.007	0.007
			3	44			0.002	0.002

平成26年3月27日提出

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量・使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析成分			
					分析結果(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
						日本食品分析センター	三菱化学安全科学研究所	
りんご (無袋) 平成 12 年度	ジャスモメート液剤 (プロト・ロジヤモン5%) 500 倍希釈液 600L/10a を 樹冠全面散布	岩手県 農業研究 センター	0	—	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			1	14				
			1	21				
			1	30				
		福島県 植物防疫 協会	0	—				
			1	14				
			1	21				
			1	30				
ぶどう (施設、無袋) 平成 12 年度	ジャスモメート液剤 (プロト・ロジヤモン5%) 2000 倍希釈液 を 1 回花 果房浸漬処理、 1000 倍希釈液 500 倍希釈液 を それぞれ 150L/10a 一回ずつ樹冠全面散布	長野県 中信 農業試験場	0	—	日本食品分析センター	日本油料検定協会		
			3	30	[Redacted]	[Redacted]		
			3	45				
			3	60				
ぶどう (施設、無袋) 平成 15 年度	ジャスモメート液剤 (プロト・ロジヤモン5%) 2000 倍希釈液 を 1 回花 果房浸漬処理、 1000 倍希釈液 500 倍希釈液 を それぞれ 150L/10a 一回ずつ樹冠全面散布	山梨県 果樹試験場	0	—	[Redacted]	[Redacted]		
			3	30				
			3	45				
			3	60				
みかん (果皮) (無袋) 平成 18 年度	ジャスモメート液剤 (プロト・ロジヤモン5%) 1000 倍希釈液 を 3 回散 布	静岡県 柑橘試験場 (2.0L/樹) 立木全面散布	0	—	残留農薬研究所	日本食品分析センター		
			3	14	[Redacted]	[Redacted]		
			3	28				
		山口県大島 柑橘試験場 (2.5L/樹) 樹冠散布	0	—				
			3	13				
			3	27				
みかん (果肉) (無袋) 平成 18 年度	ジャスモメート液剤 (プロト・ロジヤモン5%) 1000 倍希釈液 を 3 回散 布	静岡県 柑橘試験場 (2.0L/樹) 立木全面散布	0	—			残留農薬研究所	日本食品分析センター
			3	14	[Redacted]	[Redacted]		
			3	28				
		山口県大島 柑橘試験場 (2.5L/樹) 樹冠散布	0	—				
			3	13				
			3	27				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

				残留農薬研究所		日本食品分析センター	
かんきつ (大粒) (清見) (果実全体) 平成22年度	ジヤヌモメート液剤 (7.0%エチルジヤヌ5%) 1000倍希釈液を3回散布	山口県農林 総合技術セ ンター (450L/10a) 立木全面散布	0	—			
			3	14			
			3	28			
			3	44			
		愛媛県農林 水産研究所 果樹研究セ ンター (400L/10a) 立木全面散布	0	—			
			3	14			
			3	28			
			3	44			
かんきつ (小粒) (きんかん) (果実全体) 平成22年度	ジヤヌモメート液剤 (7.0%エチルジヤヌ5%) 1000倍希釈液を3回散布	宮崎県総合 農業試験場 (890L/10a) 立木全面散布	0	—			
			3	14			
			3	28			
			3	44			
		鹿児島県農 業開発総合 センター (555L/10a) 立木全面散布	0	—			
			3	14			
			3	28			
			3	44			

平成26年3月27日提出

2. 土壌残留性試験

(資料 43)

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン及び0.2N水酸化カリウムで抽出後、トリメチルシリルジアゾメタンでメチル化する。質量選択性検出器付ガスクロマトグラフィー (GC-MS) を用いて定量する。

(2) 残留試験結果

①圃場試験

推定半減期 洪積性火山灰・埴壤土 約5日
 洪積・埴土 < 12時間

分析機関；三菱化学安全科学研究所

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値(ppm)		
				最高値	回数	平均値
岩手県農業研究センター (洪積性火山灰・埴壤土)	ジャスモメート液剤 (7-ロビト・ロジャステン5%)	0	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	0.41	2	0.39
		1	1	0.46	2	0.46
		1	3	0.28	2	0.27
	100倍希釈液 600L/10a 1回施用	1	7	0.17	2	0.16
		1	14	0.07	2	0.06
		1	30	0.06	2	0.06
福岡県農業総合試験場 豊前分場 (洪積・埴土)	ジャスモメート液剤 (7-ロビト・ロジャステン5%)	0	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	0.31	2	0.30
		1	1	<0.01	2	<0.01
		1	3	<0.01	2	<0.01
	100倍希釈液 600L/10a 1回施用	1	7	<0.01	2	<0.01
		1	14	<0.01	2	<0.01
		1	30	<0.01	2	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

②容器内試験

推定半減期 洪積性火山灰・埴壤土 約50分

洪積・埴土 約40分

分析機関；三菱化学安全科学研究所

試料調製及び 採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm)		
				最高値	回数	平均値
岩手県農業研究センター (洪積性火山灰・埴壤土)	プロト・ロジ・ヤスモン標品 (プロト・ロジ・ヤスモン ■■■■%) 3ppm	0	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	2.76	2	2.74
		1	0.02	1.76	2	1.75
		1	0.04	1.07	2	1.06
		1	0.25	0.10	2	0.10
		1	1	0.04	2	0.04
		1	2	0.03	2	0.03
		1	3	0.02	2	0.02
		1	7	0.01	2	0.01
福岡県農業総合試験場 豊前分場 (洪積・埴土)	プロト・ロジ・ヤスモン標品 (プロト・ロジ・ヤスモン ■■■■%) 3ppm	0	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	2.75	2	2.74
		1	0.02	1.70	2	1.69
		1	0.04	0.79	2	0.78
		1	0.25	0.05	2	0.04
		1	1	0.02	2	0.02
		1	2	0.01	2	0.01
		1	3	0.01	2	0.01,<0.01
		1	7	<0.01	2	<0.01

3. 水質汚濁性

水田において使用されないため本試験成績の提出を省略いたします。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験方法	試験水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L) ()は有効成分換算値				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
1	魚類急性毒性試験 原体 100%	コイ	7	半止水式	21.0 ~22.9	24h 5.67 (5.56)	48h 4.14 (4.06)	72h 4.14 (4.06)	96h 3.39 (3.33)	Springborn Smithers Lab. (2003)
2	魚類急性毒性試験 原体 100%	コイ	10	止水式	21.8 ~23.0	24h 12.6 (12.57)	48h 12.6 (12.57)	72h 12.6 (12.57)	96h 12.6 (12.57)	(財)食品農 医薬品安全 性評価センター (1999)
3	ミジンコに対する 急性毒性試験 原体 100%	ミジンコ	20	止水式	24.8 ~25.1	3h 24 (23.64)	6h 23.6 (23.25)			㈱三菱化学 安全科学 研究所 (1996)
4	魚類急性毒性試験 液剤 5%	コイ	10	半止水式	23.6 ~23.7	24h 160	48h 100	72h 100	96h 77	㈱三菱化学 安全科学 研究所 (1999)
5	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 原体 100%	オオミジンコ	20	止水式	20.1 ~20.8	24h 9.54*	48h 2.13*			㈱三菱化学 安全科学 研究所 (2002)
6	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 液剤 5%	オオミジンコ	20	止水式	19.9 ~20.4	24h >200	48h 60.2			㈱三菱化学 安全科学 研究所 (1999)
7	藻類に対する 生長阻害試験 原体 100%	藻類 <i>Selenastrum capricornutum</i>	初期 細胞濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振とう培養	23.3 ~24.1	E _b C ₅₀ (0-72): 5.23 NOEC _b (0-72h): 2.00 E _r C ₅₀ (24-48h): 15.0 NOEC _r (24-48h): 2.00 E _r C ₅₀ (24-72h): 14.7 NOEC _r (24-72h): 2.00				㈱三菱化学 安全科学 研究所 (2001)
8	藻類に対する 生長阻害試験 液剤 5%	藻類 <i>Selenastrum capricornutum</i>	初期 細胞濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振とう培養	23.4 ~24.1	EbC ₅₀ (0h-72h) 107 ErC ₅₀ (24h-48h) 263 (24h-72h) 250				㈱三菱化学 安全科学 研究所 (1999)

* 実測濃度

2.水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L) 及び無影響量	試験機関 (報告年)
1	カイコに対する 影響試験 原体 █████ %	カイコ <i>Bombyx mori</i> 春嶺×鐘月	20	人工飼料 混入摂食	実用濃度区 (10000倍希釈) 10倍高濃度区 (1000倍希釈)	実用濃度区及び10倍高濃度区の いずれも影響は見られなかった。	(社)日本植物 防疫協会 研究所 (2000)

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L) 及び無影響量	試験機関 (報告年)
2 1 ①	ミツバチに対する 急性接触 毒性試験 原体 █████ %	セイヨウミツバチ <i>Apis mellifera</i>	10	胸部背面に マイクロアプリ ケーター処理	100 µg, 50 µg /1頭	4h 24h 48h >98.49 µg a.l./1頭 (LD ₅₀)	(社)日本植物 防疫協会 研究所 (1998)
2 1 ②	ミツバチに対する 急性経口 毒性試験 原体 █████ %	セイヨウミツバチ <i>Apis mellifera</i>	10	50%しよ糖 液に希釈し 給餌投与	150 µg, 75 µg /1頭	4h 24h 48h >100 µg a.l./1頭 (LD ₅₀)	(社)日本植物 防疫協会 研究所 (1998)

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量	死亡率			試験機関 (報告年)
3 1 ①	ヤマトクサカゲロウ に対する影響試験 原体 █████ %	ヤマトクサカゲロウ幼虫 <i>Chrysoperla</i> <i>carnea</i>	30	ガラス板に 散布後風乾 し、供試虫 を放飼	0.05% 希釈液 1cm ² 当り 2mg	24h	48h	72h	(社)日本植物 防疫協会 研究所 (2001)
3 1 ②	キクヅキコモリグモ に対する影響試験 原体 █████ %	キクヅキコモリグモ <i>Pardosa</i> <i>pseudoannulata</i>	30 (5頭× 6容器)	散布	0.05% 希釈液 1cm ² 当り 6mg	24h	48h		(社)日本植物 防疫協会研究 所高知試験場 (2001)
3 1 ③	タイリクヒメハナカメシ に対する影響試験 原体 █████ %	タイリクヒメハナカメシ <i>Orius</i> <i>strigicollis</i>	30 (10頭× 3容器)	ガラス板に 散布後風乾 し、供試虫 を放飼	0.05% 希釈液 1cm ² 当り 2mg	24h	48h		(社)日本植物 防疫協会研究 所高知試験場 (2001)

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L) 及び無影響量	試験機関 (報告年)
4	鳥類摂餌毒性試験 原体 █████ %	ニホンウズラ	10	飼料添加 5日間 自由摂食	5000 ppm	LC ₅₀ >5000ppm 無影響量 >5000ppm	(株)京都動物 検査センター (2000)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 プロヒドロジャスモン原体のカイコに対する影響試験

試験実施機関：(社)日本植物防疫協会研究所

試験報告年：2000年

試験実施期間：2000年7月14日～2000年8月2日

供試生物：カイコ (*Bombyx mori*)

系統 春嶺×鐘月、

4齢幼虫、1区20頭、3反復

供試薬剤：プロヒドロジャスモン原体 (有効成分量 %)

試験方法：本試験の処理区は、実用濃度の10倍高濃度区(1000倍希釈、5%製剤50倍希釈に相当)と実用濃度区(10000倍希釈、5%製剤500倍希釈に相当)の2区とした。

被験物質は水への溶解度が低いため、一旦少量のアセトンに溶解したものを水に懸濁させ用いた。被験物質を加えないアセトンに水に懸濁したものを無処理区として用いた。供試人工飼料50gに各懸濁液2.5mlを練り混ぜ、摂食させた。各区3反復ずつ、最初に無処理、次に処理区を薬剤濃度の薄い区から順に処理した。

試験結果：

1. 死虫率・虫重増加・摂食量・成育速度

区	被験物質混入量 (μ l/飼料50g)	処理4日後 累積死虫率(%)	開始時虫重 (mg/頭)	4日間増加量 (mg/頭)	4日間摂食量 (乾重g/反復)	6日後5齢 脱皮虫率(%)	12日後 上成虫率(%)
1.10倍高濃度区	2.5	0	226.8	913.7	11.2	80.0	83.3
2.実用濃度区	0.25	0	232.2	905.2	9.7	76.7	81.7
3.無処理区	0	0	223.0	843.8	10.3	68.3	76.7

2. 繭調査

区	被験物質混入量 (μ l/飼料50g)	結繭 蚕数 (反復当たり)	健繭 歩合 (%)	♂			♀		
				繭重 (g/頭)	繭層重 (cg/頭)	繭層歩合 (%)	繭重	繭層重	繭層歩合
1.10倍高濃度区	2.5	20.0	100	1.67	39	23.1	2.05	41	19.9
2.実用濃度区	0.25	19.7	98.3	1.71	38	22.4	2.16	43	19.9
3.無処理区	0	19.3	96.7	1.75	40	23.0	2.19	44	19.9

考 察：処理後4日間に供試虫の死亡は全く見られず、摂食や成育にも被験物質の影響は見られなかった。また、繭調査においても繭の形成や蛹化に各処理区と無処理区の間で問題となる差は見られなかった。各調査項目以外でも、被験物質が原因と見られる異常は全く認められなかった。

桑の葉に所定濃度の希釈液が最大量付着した場合、葉の重量当たりの付着薬量は本試験において所定濃度の10倍高濃度希釈液を人工飼料に混入した場合の飼料重量当たりの混入薬量とほぼ同じであることがわかっている。被験物質は10倍高濃度区でも影響が見られなかったことから、製剤を通常使用しても蚕に影響を与えることはないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

2-2-① プロヒドロジャスモン原体のミツバチに対する急性接触毒性試験

試験実施機関：(社)日本植物防疫協会研究所

試験報告年：1998年

試験実施期間：平成10年10月19日～平成10年10月21日

供試生物：セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*)

羽化後およそ2週間から5週間経過した働き蜂、1区10頭、5反復

供試薬剤：プロヒドロジャスモン原体 (有効成分量 █████ %)

試験方法：50%しよ糖液と代用花粉を適宜与えながら管理しているセイヨウミツバチを供試した。アセトンを用いて、プロヒドロジャスモン原体と対照物質ジメトエート標準品を各割合に希釈し、ミツバチの胸部背面に、1 μ l/1頭処理した。溶媒対照群、無処理対照群については、それぞれアセトン、蒸留水を1 μ l/1頭、同様に処理した。処理後、温度24.5 $^{\circ}$ C、相対湿度約65~80%、暗黒条件下の恒温器に飼育容器を入れ管理した。処理4時間後、24時間後及び48時間後に、生存、死亡及び異常の各個体数を調査した。

試験結果：

各調査時における死虫率*

処理区	投与用量	4時間後	24時間後	48時間後
プロヒドロジャスモン	100 μ g/1頭	0%	0%	0%
プロヒドロジャスモン	50 μ g/1頭	0%	0%	0%
ジメトエート	0.15 μ g/1頭	0%	60%	84%
ジメトエート	0.12 μ g/1頭	0%	10%	30%
ジメトエート	0.096 μ g/1頭	0%	0%	2%
ジメトエート	0.0768 μ g/1頭	0%	0%	2%
溶媒対照群		2%	2%	2%
無処理対照群		0%	0%	0%

*：異常個体を死亡個体とみなし算出

ジメトエート標準品の24時間後及び48時間後のLD₅₀値、95%信頼限界及び回帰直線式

	LD ₅₀ 値(✓1頭)	95%信頼限界(✓1頭)	回帰直線式
24時間後	0.148 μ g (0.146 μ g a.i.)	0.128~0.380 μ g	Y=5+9.89(X+0.831)
48時間後	0.129 μ g (0.127 μ g a.i.)	0.116~0.148 μ g	Y=5+13.11(X+0.889)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

プロヒドロジャスモン原体の $100 \mu\text{l}/1$ 頭および $50 \mu\text{l}/1$ 頭処理区は、いずれの調査時においても死虫率は0%であった。

以上の結果から、プロヒドロジャスモン原体の処理4時間後、24時間後及び48時間後の LD_{50} 値は $98.49 \mu\text{g a.i.}/1$ 頭以上と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

2-2-② プロヒドロジャスモン原体のミツバチに対する急性経口毒性試験

試験実施機関：(社)日本植物防疫協会研究所

試験報告年：1998年

試験実施期間：平成10年11月5日～平成10年11月7日

供試生物：セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*)

羽化後およそ2週間から5週間経過した働き蜂、1区10頭、5反復

供試薬剤：プロヒドロジャスモン原体 (有効成分量 █████%)

試験方法：50%しよ糖液と代用花粉を適宜与えながら管理しているセイヨウミツバチを供試した。プロヒドロジャスモン原体と対照物質ジメトエート標準品を、各割合に50%しよ糖液に希釈し、10頭当たり200 μ l給餌投与した。プロヒドロジャスモン原体については実質投与量が100 μ g/頭を超えるよう投与量区を設定した。約3時間20分投与した後に、試験物質の入っていない50%しよ糖液に交換した。10頭当たりの試験物質溶液摂取量と試験物質溶液の比重から実質投与量を求めた。試験物質溶液の投与期間中及び投与後は、温度24.5 $^{\circ}$ C、相対湿度約45～75%、暗黒条件下の恒温器内で管理した。投与開始から4時間後、24時間後及び48時間後に、生存、死亡及び異常の各個体数を調査した。

試験結果：

各投与区における実質投与用量

投与区	投与用量	実質投与用量(μ g/1頭)
プロヒドロジャスモン	150 μ g/20 μ l	145.13554
プロヒドロジャスモン	75 μ g/20 μ l	75.26879
ジメトエート	0.2 μ g/20 μ l	0.19152
ジメトエート	0.16 μ g/20 μ l	0.15648
ジメトエート	0.128 μ g/20 μ l	0.12357
ジメトエート	0.1024 μ g/20 μ l	0.09925
溶媒対照群		—
無処理対照群		—

各調査時における死虫率*

投与区	実質投与用量	4 時間後	24 時間後	48 時間後
プロヒドロジヤスモン	145.13554 $\mu\text{g}/1$ 頭	0%	0%	0%
プロヒドロジヤスモン	75.26879 $\mu\text{g}/1$ 頭	0%	0%	0%
ジメエト	0.19152 $\mu\text{g}/1$ 頭	8%	94%	98%
ジメエト	0.15648 $\mu\text{g}/1$ 頭	0%	74%	76%
ジメエト	0.12357 $\mu\text{g}/1$ 頭	0%	40%	50%
ジメエト	0.09925 $\mu\text{g}/1$ 頭	0%	10%	26%
溶媒対照群		0%	0%	0%
無処理対照群		4%	4%	4%

* : 異常個体を死亡個体とみなし算出

ジメエト標準品の 24 時間後及び 48 時間後の LD₅₀ 値、95%信頼限界及び回帰直線式

	LD ₅₀ 値(/ 1 頭)	95%信頼限界(/ 1 頭)	回帰直線式
24 時間後	0.133 μg (0.131 μg a.i.)	0.116~0.150 μg	Y=5+9.71(X+0.876)
48 時間後	0.122 μg (0.120 μg a.i.)	0.100~0.139 μg	Y=5+8.184(X+0.914)

プロヒドロジヤスモン原体の 145.13554 $\mu\text{g}/1$ 頭および 75.26879 $\mu\text{g}/1$ 頭処理区は、いずれの調査時においても 死虫率は 0% であった。対照物質のジメエト標準品の 24 時間後および 48 時間後の LD₅₀ 値は、0.133 $\mu\text{g}/1$ 頭(0.131 μg a.i./1 頭)と 0.122 $\mu\text{g}/1$ 頭(0.120 μg a.i./1 頭)となった。以上の結果から、プロヒドロジヤスモン原体の投与 4 時間後、24 時間後及び 48 時間後の LD₅₀ 値は 100 μg a.i./1 頭以上と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

2-3-① プロヒドロジャスモン原体の

ヤマトクサカゲロウ *Chrysoperla carnea* に対する影響試験

試験実施機関：(社) 日本植物防疫協会研究所

試験報告年： 2001年

試験実施期間：2001年9月25日～2001年9月28日

供試生物：ヤマトクサカゲロウ *Chrysoperla carnea* (谷和原系統) 1 齢幼虫

〔微小害虫 (主にアブラムシ類) の捕食性天敵〕

1 試験容器当たり 30 頭、1 処理につき 1 容器供試

供試薬剤：プロヒドロジャスモン原体 (有効成分 █████%)

試験方法：プロヒドロジャスモン原体は 0.05% を処理区として設定した。対照区としてジメトエート乳剤 1000 倍希釈液処理区、ジメチルホルムアミドとレオドールスーパーをそれぞれ 0.5% 添加した蒸留水を散布する無処理区を設定した。

室内用農薬散布器を用いて、1cm² 当たり散布液 2mg (200L/ha 相当) の割合でガラス板に散布し、溶液が完全に乾いた後、そのガラス板と 30 孔の穴をあけたアクリル板を用いて試験容器を組み立てた。クサカゲロウの幼虫を 1 穴当たり 1 頭ずつ試験容器に移し、餌としてコクヌスモドキ卵約 10mg を加えた。

試験結果：

処理区	供試 虫数	24 時間後(9 月 26 日)			48 時間後(9 月 27 日)			72 時間後(9 月 28 日)		
		生存	死亡	苦悶	生存	死亡	苦悶	生存	死亡	苦悶
プロヒドロジャスモン原体 0.05% 希釈液 死亡率	30	30	0	0	30	0	0	30	0	0
				0 %			0 %			0 %
ジメトエート乳剤 1000 倍希釈液 死亡率	30	0	30	0	0	30	0	0	30	0
				100 %			100 %			100 %
無処理区 死亡率	30	30	0	0	30	0	0	30	0	0
				0 %			0 %			0 %

プロヒドロジャスモン原体 0.05% 希釈液処理区の死亡率は、暴露 24 時間後、48 時間後および 72 時間後とも 0% であった。一方、対照のジメトエート乳剤処理区の死亡率はいずれも 100% であった。以上の結果から、本剤はヤマトクサカゲロウに対し影響がないと判断した。

2-3-② プロヒドロジャスモン原体の

キクヅキコモリグモ *Pardosa pseudoannulata* に対する影響試験

試験実施機関：(社) 日本植物防疫協会研究所高知試験場

試験報告年：2001年

試験実施期間：2001年10月17日～2001年10月19日

供試生物：キクヅキコモリグモ *Pardosa pseudoannulata* 2 齢幼体

(ウンカヨコバイ、コブノメイガ、フタオビコヤガに対する徘徊性捕食性天敵)

1 試験容器当たり 5 頭、1 処理につき 6 容器供試

供試薬剤：プロヒドロジャスモン原体 (有効成分 █████%)

試験方法：プロヒドロジャスモン原体は 0.05% を処理区として設定した。対照区としてジメトエート標準品 430ppm (ジメトエート乳剤 1000 倍希釈液相当濃度) 処理区、無処理区は 0.5% ジメチルホルムアミドおよび 0.01% レオドールスーパーを添加した蒸留水を散布した。室内用農薬散布器を用いて、供試動物を放飼しフタを外した試験容器 (石英砂を入れたガラス製腰高シャーレ) を散布器内に置き、試験物質溶液を均一に散布した。散布量は 1cm² 当たり試験物質溶液 6.0mg (600L/ha 相当) とした。餌として 1 容器当たりアヤトビムシ 10~20 頭を与えた。

試験結果：

処理区	供試虫数	24 時間後(10月18日)			48 時間後(10月19日)		
		生存	死亡	苦悶	生存	死亡	苦悶
プロヒドロジャスモン原体 0.05% 希釈液 死亡率(%)	30	30	0	0	30	0	0
ジメトエート標準品 430ppm 希釈液 死亡率(%)	30	0	30	0	0	30	0
無処理区 死亡率(%)	30	30	0	0	30	0	0

プロヒドロジャスモン原体の死亡率は処理 24 時間後、同 48 時間後ともに 0% で影響は認められなかった。

一方、対照のジメトエート標準品処理区は処理 24 時間後で全ての個体が死亡し高い影響が認められた。

以上の結果から、本剤はキクヅキコモリグモに対し影響がないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

2-3-③ プロヒドロジャスモン原体の

タイリクヒメハナカメムシ *Orius strigicollis* に対する影響試験

試験実施機関：(社) 日本植物防疫協会研究所高知試験場

試験報告年：2001年

試験実施期間：2001年10月29日～2001年10月31日

供試生物：タイリクヒメハナカメムシ *Orius strigicollis* 1 齢幼虫

(アザミウマ類の捕食性天敵)

1 試験容器当たり 10 頭、1 処理につき 3 容器供試

供試薬剤：プロヒドロジャスモン原体 (有効成分 █████%)

試験方法：プロヒドロジャスモン原体は 0.05% を処理区として設定した。対照区としてジメトエート標準品 430ppm (ジメトエート乳剤 1000 倍希釈液相当濃度) 処理区、無処理区は 0.5% ジメチルホルムアミドおよび 0.01% レオドールスーパーを添加した蒸留水を散布した。室内用農薬散布器を用いて、ガラス板に散布し、風乾後そのガラス板を用いて試験容器 (透明アクリル製円筒容器) を作成した。散布液量は 1cm² 当たり試験物質溶液 2.0mg (200L/ha 相当) とした。餌としてスジコナマダラメイガ卵を与えた。

試験結果：

処理区	供試虫数	24 時間後(10 月 30 日)			48 時間後(10 月 31 日)		
		生存	死亡	苦悶	生存	死亡	苦悶
プロヒドロジャスモン原体 0.05% 希釈液 死亡率(%)	30	30	0	0	28	2	0
ジメトエート標準品 430ppm 希釈液 死亡率(%)	30	0	30	0	0	30	0
無処理区 死亡率(%)	30	30	0	0	30	0	0

プロヒドロジャスモン原体の死亡率は処理 24 時間後 0%、同 48 時間後 6.7% と低かった。

一方、対照のジメトエート標準品処理区は処理 24 時間後で全ての個体が死亡し高い影響が認められた。

以上の結果から、本剤はタイリクヒメハナカメムシに対し影響は少ないと判断した。

2-4 プロヒドロジャスモン原体のウズラを用いた鳥類摂餌毒性試験

試験実施機関：(株) 京都動物検査センター三和農場

試験報告年： 2000年

試験実施期間：2000年2月9日～2000年2月17日

供試生物：ニホンウズラ

投与日日齢；10日齢

各群10羽

被験物質：プロヒドロジャスモン原体（純度 █████ %）

試験結果：プロヒドロジャスモン原体を、うずら用飼育飼料に5000ppmとなるように

添加し、10日齢のうずらに5日間連続経口投与し、その毒性を検討した。投与開始後5日から8日までは基礎飼料のみを自由摂取させた。

観察期間は投与開始から8日間とし、中毒症状（元気、食欲、神経症状等）を観察し、死亡率を算出した。体重は投与開始後0日、5日および8日に測定し、各期間における増体量を算出した。各群における投与開始後0日～5日および5日～8日の飼料摂取量を測定し、併せて0～5日の飼料摂取量より被験物質摂取量を算出した。

結 果：

平均体重、増体重、摂餌量

試験群	平均体重(g)			平均増体重(g)			飼料摂取量(g)			被験物質摂取量 (mg/g/日)
	0日後	5日後	8日後	0-5日後	5-8日後	0-8日後	0-5日後	5-8日後	0-8日後	
対照群	32.8	51.0	62.5	18.2	11.5	29.7	666	417	1083	-
プロヒドロジャスモン 投与群	32.4	51.8	62.7	19.4	10.9	30.3	708	405	1113	11.92

無添加対照群及びプロヒドロジャスモン原体5000ppm飼料添加群とも、投与期間中及び休薬期間中を通じて一般症状に異常は認められず、死亡動物も認められなかった。プロヒドロジャスモン原体5000ppm飼料添加群は無添加対照群と比較しても増体量、飼料摂取量に差は認められなかった。

以上のことより、プロヒドロジャスモン原体を飼料添加により10日齢のうずらに5日間連続経口投与しても生育に何ら影響を与えず、その毒性は無いものと思われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

ジャスモメート液剤（プロヒドロジャスモン 5%）

1. 使用時安全上の注意事項

(1)本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないように注意すること。

眼に入った場合は直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(2)散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。

作業後はうがいをするとともに洗眼すること。

2. 解毒法及び治療法

その該当がない。

3. 製造時、使用時等における事故例

その該当がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

Ⅷ. 毒性

＜毒性試験一覧表＞

原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	一群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	抄録 頁
1 (GLP)	急性経口毒性試験 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	♂♀5000	♂♀>5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	39
2 (GLP)	急性経口毒性試験 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	♂♀2500,5000	♂>5000 ♀約5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	40
3 (GLP)	急性経皮毒性試験 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	♂♀2000	♂♀>2000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	41
4 (GLP)	急性吸入毒性試験 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入 (全身暴露)	♂♀2.8mg/L	♂♀>2.8mg/L	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	42
9 (GLP)	眼刺激性試験 3日間観察	ウサギ	非洗眼群♂6 洗眼群♂3	点眼	0.1ml/匹	軽度の刺激性 あり	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	44
11 (GLP)	皮膚刺激性試験 3日間観察	ウサギ	♂6	塗布	0.5ml/匹	刺激性なし	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	46
13 (GLP)	皮膚感作性試験 惹起後72時間観察 (Maximization法)	モルモット	♂20 陽性対照♀5	感作:皮内 及び塗布 惹起:塗布	感作:原液0.05mL 惹起:原液0.4mL	皮膚感作性 なし	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	47
15	反復経口投与神経 毒性試験 90日間	マウス	♂10 ♀10	飼料混入	(0,1000,3000,10000ppm) ♂ 0.55.3, 164, 544 ♀ 0.61.4, 179, 588	♂♀>10000mg/L	㈱三菱化学安全 科学研究所(2003)	70
16 (GLP)	90日間反復経口投与 毒性試験 13週間	ラット	♂10 ♀10	飼料混入	(0,1000,3000,10000ppm) ♂ 0.56.9, 168, 566 ♀ 0.58.5, 176, 587	♂ 56.9 ♀ 58.5	㈱三菱化学安全 科学研究所(1997)	53
17 (GLP)	90日間反復経口投与 毒性試験 13週間	マウス	♂10 ♀10	飼料混入	(0,1000,2000,5000ppm) ♂ 0.107, 219, 533 ♀ 0.129, 273, 669	♂ 553 ♀ 273	㈱三菱化学安全 科学研究所(1997)	59
18 (GLP)	90日間反復経口投与 毒性試験 13週間	イヌ	♂4 ♀4	強制経口 (カプセル投与)	♂♀0, 100, 300, 1000	♂ 300 ♀ 100	㈱三菱化学安全 科学研究所(1997)	62
19 (GLP)	1年間反復経口投与 毒性/発がん性併合試験	ラット	♂60 ♀60	飼料混入	(0, 400, 2000, 10000) ♂14.4, 72.3, 376 ♀17.8, 89.0, 458	♂ 14.4 ♀ 17.8	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	77
20 (GLP)	発がん性試験 (18ヶ月)	マウス	♂50 ♀50	飼料混入	(0, 400, 2000, 10000) ♂40.8, 202, 1040 ♀38.9, 196, 1070	♂ 202 ♀ 196	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	106
21 (GLP)	1年間反復経口投与 毒性試験	イヌ	♂4 ♀4	強制経口 (カプセル投与)	♂♀0, 40, 200, 1000	♂♀40	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	122
22 (GLP)	繁殖毒性試験	ラット	♂30 ♀30	飼料混入	0, 400, 2000, 10000	親動物及び 児動物に対して 2000ppm(無毒性量)	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	132
23 (GLP)	催奇形性試験	ラット	妊娠♀20~22	強制経口	0, 30, 120, 500	母体:30 胎児:120 催奇形成なし	㈱実医研 (1997)	138
24 (GLP)	催奇形性試験	ウサギ	妊娠♀15~17	強制経口	0, 20, 80, 300	母体:80 胎児:300 催奇形成なし	㈱実医研 (1997)	141

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	一群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	抄録 頁		
25 (GLP)	変異原性に関する試験 復帰突然変異試験	TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2uvrA		in vitro	非代謝活性化 2.44, 4.88, 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156 μ g/プレート 代謝活性化 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500 μ g/プレート	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	144		
26 (GLP)	変異原性に関する試験 染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 細胞株 CHL/IU		in vitro	非代謝活性化 10, 20, 40, 80 代謝活性化 1250, 2500, 5000 μ g/ml	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	147		
27 (GLP)	変異原性に関する試験 DNA損傷性	枯草菌 H17 M45		in vitro	265, 530, 1060, 2120, 4240, 8480, 16960 μ g/ディスク	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	150		
28 (GLP)	変異原性に関する試験 小核試験	ラット	♂5	経口	500, 1000, 2000,	陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(2002)	152		
29 (GLP)		マウス	♂3	経口	0, 500, 1500, 5000,	>1500で反応性/自 発運動低下、腹瀉 い/眼瞼裂狭小、 5000で受動性増 大、宙返り反射/四 肢緊張/握力低下、 立毛、体温低下	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	154		
	中枢神経	睡眠時間	マウス	♂8	経口	0, 500, 1500, 5000,			5000で延長	
		痙攣誘発作用	マウス	♂10	経口	0, 500, 1500, 5000,			作用なし	
		正常体温	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000,			5000で低下	
	生体機能影響試験	循環器	血圧・心拍数	マウス	♂6	経口			0, 500, 1500, 5000,	作用なし
		消化器	腸管輸送	マウス	♂8	経口			0, 500, 1500, 5000,	5000で鼻進
		自律神経	瞳孔径	ラット	♂6	経口			0, 500, 1500, 5000,	作用なし
		骨格筋	懸垂動作	マウス	♂8	経口			0, 500, 1500, 5000,	5000で数例 に筋弛緩
		血液	血液凝固 PT,APTT	ラット	♂6	経口			0, 500, 1500, 5000,	作用なし
			溶血	ラット	♂6	経口			0, 500, 1500, 5000,	作用なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

	試験の種類	抄録頁
試験省略	急性神経毒性試験	50
	急性遅発性神経毒性試験	52
	21日間反復経皮投与毒性試験	68
	90日間反復吸入毒性試験	69
	28日間反復投与遅発性神経毒性	76

原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料No.	試験の種類 期間	供試生物	一群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	抄録 頁
30 (GLP)	急性経口毒性試験 14日間観察 (PCH)	ラット	♂5 ♀5	経口	PCH(原体不純物) ♂♀5000	♂♀ >5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	160
31 (GLP)	急性経口毒性試験 14日間観察 (DJA)	ラット	♂5 ♀5	経口	DJA(ラット代謝に おける主要代謝物) ♂♀3500,5000,7000	♂♀ >5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	161
32 (GLP)	変異原性に関する試験 復帰突然変異試験 (PCH)	TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2uvrA		in vitro	非代謝活性化 2.44, 4.88, 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625 µg/プレート 代謝活性化 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250 µg/プレート	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	163
33 (GLP)	変異原性に関する試験 復帰突然変異試験 (DJA)	TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2uvrA		in vitro	非代謝活性化 78.1,156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート 代謝活性化 78.1,156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	167

製剤を用いた試験成績

資料No.	試験の種類 期間	供試生物	一群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	抄録 頁
5 (GLP)	急性経口毒性(5%液剤) 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	♂♀5000	♂♀ >5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	170
6 (GLP)	急性経口毒性(5%液剤) 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	♂♀5000	♂♀ >5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	171
7 (GLP)	急性経皮毒性(5%液剤) 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	♂♀2000	♂♀ >2000	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	172
8 (GLP)	急性吸入毒性(5%液剤) 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入 (全身暴露)	♂♀5.0mg/L	♂♀ >5.0mg/L	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	173
10 (GLP)	眼刺激性(5%液剤) 3日間観察	ウサギ	非洗眼群♂6 洗眼群♂3	点眼	0.1ml/匹	強い刺激性 あり	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	175
12 (GLP)	皮膚刺激性(5%液剤) 3日間観察	ウサギ	♂6	塗布	0.5ml/匹	刺激性なし	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	177
14 (GLP)	皮膚感作性(5%液剤) 惹起後48時間観察 (Buehler法)	モルモット	♀10 陽性対照♀5	感作:10vol%注射用水液、0.4mL閉塞貼布 惹起:10vol%注射用水液、0.4mL閉塞貼布		皮膚感作性 なし	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	178

原体

1. 急性毒性

(1) 急性経口毒性

(資料 1)

1) ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]

報告書作成年 1996年

検体の純度: ■■■%

試験動物 : SD系 (Crj:CD,SPF)ラット、5週齢、1群雌雄各5匹、
体重:雄 127~137g 雌 111~120g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を1%Tween80添加1%トラガントゴム水溶液に乳化させ、投与前日より18時間絶食させたラットにゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。また、体重を投与当日直前、4、8、15日に測定した。試験終了時に全動物について肉眼病理検査を行った。

試験結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD50 (mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし	
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は雌雄とも見られなかった。

体重変化について、雌雄とも検体投与による影響は見られなかった。

剖検所見についても、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化は見られなかった

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]

報告書作成年 1996年

検体の純度 : %

試験動物 : ICR系 (Crj:CD-1,SPF)マウス, 5週齢, 1群雌雄各5匹

体重 : 雄 26.3~28.5g 雌 20.5~22.7g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を1%Tween80添加1%トラガントゴム水溶液に乳化させ、約6時間絶食させたマウスにゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、4、8、15日に測定した。試験終了時に全動物について肉眼病理検査を行った。

試験結果 :

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500, 5000	
LD50 (mg/kg)	>5000	約5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	投与後6時間から発現し 投与後2日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後6時間 投与後2日	投与後3時間から発現し 投与後3日に終了
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	5000	2500

投与の結果、5000mg/kg群で2日までに雌3例が死亡した。死亡動物では、一般状態で自発運動の減少、体温低下、腹臥位、横たわりおよび間代性痙攣がみられ、剖検では、肝臓の褪色が認められた。

生存動物では、2500mg/kg群の雌および5000mg/kg群の雌雄で自発運動の減少、5000mg/kg群の雌で体温低下、腹臥位および呼吸不整が認められた。体重では、5000mg/kg群の雌1例で4日に停滞がみられたが、その他は順調に推移した。剖検では、異常はみられなかった。

(2) 急性経皮毒性

(資料 3)

1) ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所 [G L P対応]

報告書作成年 1996年

検体の純度 : %

試験動物 : S D系 (Crj:CD,SPF)ラット、1群雌雄各5匹
 雄 ; 7週齢 (体重 248~258 g)
 雌 ; 10週齢 (体重 223~232 g)

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 刈毛し、背部皮膚に検体を均一に塗布し、24時間閉塞した。閉塞終了後水で投与部位を洗浄した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全動物について肉眼病理検査を行った。また、体重を投与当日(1日)、2、4、8、15日に測定した。

試験結果 :

投与	経 皮	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD50 (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	中毒症状なし	
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状は雌雄とも見られなかった。

体重変化について、雌雄とも検体投与による影響は見られなかった。

剖検所見についても、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

(3) 急性吸入毒性

(資料 4)

1) ラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所 [G L P対応]

報告書作成年 1996年

検体の純度 : %

試験動物 : S D系 (Cj:CD,SPF)ラット、5週齢、1群雌雄各5匹

体重 : 雄 176~205 g 雌 141~155 g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 二流体ネブライザーを用いて検体のミストを発生させ、4時間全身暴露させた。

設定濃度 : ミスト発生可能な最高濃度であった2.8mg/Lのみとした。

実際濃度 : 2.8mg/L

暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件 :

設定濃度 (mg/L)	2.8
実際濃度 (mg/L)	2.8
空気力学的質量粒子径 (μm)	重量% (累計)
≥ 9.0	0.8 (100.0)
5.8	6.4 (99.2)
4.7	3.7 (92.8)
3.3	19.6 (89.1)
2.1	29.3 (69.5)
1.1	26.5 (40.2)
0.7	11.8 (13.7)
0.4	1.7 (1.9)
< 0.4	0.2 (0.2)
空気力学的質量中位径 (μm)	2.3 \pm 2.4
呼吸可能な粒子 (<9 μm) の割合 (重量%)	99.2
チャンバー容積 (L)	51.0
チャンバー内通気量 (L/分)	105
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露

試験項目 : 中毒症状及び生死を暴露中 (暴露日を1日とする) 及び暴露後14日間観察した。体重を暴露直前、4、8及び15日測定した。試験終了時に全例について肉眼的病理検査を行った。

試験結果 :

投与方法	吸 入	
	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	2.8	
LC50 値 (mg/L)	>2.8	
死亡時間及び消失時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時間	暴露終了直後から発現し 暴露終了1時間後に消失	
死亡の認めれなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	2.8	

中毒症状としては、雌雄に関係なく、流涎、鼻汁が認められた。体重は順調に増加し、肉眼的病理検査では何ら特記すべき変化は認められなかった。

2. 眼及び皮膚に対する刺激性

1) 眼一次刺激性

(資料 9)

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所[GLP対応]

報告書作成年 1996

検体の純度 : %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 : 2.2~2.6kg、雄 9 匹

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 0. 1ml の検体を片眼の結膜嚢内に投与した。3 匹は 2 分後に洗眼した (洗眼群)。6 匹については洗眼しなかった (非洗眼群)。

観察項目 : 投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。併せて、一般状態も毎日観察した。尚、各観察結果は以下の Draize 法によりスコアを算出し、評価した。

部位	算出法	最高スコア
角膜	混濁グレード (4) × 障害部面積グレード (4) × 5	80
虹彩	虹彩の炎症グレード (2) × 5	10
結膜	{発赤グレード (3) + 浮腫グレード (4) + 分泌物 (3)} × 2	20
		計 110

() 内の数値は、グレードの各最高点を表す。

試験結果： 観察された刺激性変化の採点は下表のとおりである。

投与群	部位	判定項目	最高評点 ☆	投与後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 6匹平均	角膜	混濁の程度	4	0	0.33	0	0
		混濁部の面積	4	0	0.33	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0.33	0	0	0
		分泌物	3	1.17	0	0	0
	合計点☆☆			110	5.0	1.7	0
洗眼群 3匹平均	角膜	混濁の程度	4	1	0.33	0	0
		混濁部の面積	4	1.67	0.33	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0.33	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計点☆☆			110	11.0	1.7	0

☆：判定基準の最高評点

☆☆：合計点は、前述の計算式により角膜、虹彩、結膜のスコアを個体毎に算出し、それらの値の合計値を6又は3で割った値である。

角膜混濁が洗眼群では投与後1時間から、非洗眼群では投与後24時間から見られたが、いずれも投与後48時間には消失した。

虹彩の刺激性変化は見られなかった。

結膜の発赤及び浮腫が非洗眼群及び洗眼群とも投与後1時間から見られ、非洗眼群では更に分泌物が見られた。これらの結膜の刺激性変化は非洗眼群及び洗眼群とも投与後24時間に消失した。

以上の結果から、PDJ原体はウサギの眼粘膜に対して、軽度な刺激性があると判断される。又、投与後に洗眼処置を実施しても、洗眼効果は見られなかった。

2) 皮膚一次刺激性

(資料 11)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所[GLP対応]

報告書作成年 1996

検体の純度 : %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 : 2.1~2.5kg、雄 6 匹

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 :刈り毛した動物の背部皮膚に、被験物質 0.5ml を塗布した三枚重ねのガーゼパッチ (2.5×2.5cm) を半閉塞貼付した。

観察項目 : パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間に貼付部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を Draize 法に従い観察した。

尚、評価の最高点は紅斑及び痂皮形成 : 4、浮腫形成 : 4 である。

観察結果 : 観察された刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

投 与 群	項 目	最高評点 ☆	貼付終了後時間			
			1 時間	24時間	48時間	72時間
検体群 (6匹平均)	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

☆ : 判定基準の最高評点

いずれの観察時間でも皮膚の刺激性変化は見られなかった。

以上の結果から、PDJ原体のウサギの皮膚に対する刺激性はないと判断される。

3. 皮膚感作性

(資料 13)

モルモットにおける皮膚感作性試験

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所[GLP対応]

報告書作成年 1996

検体の純度 : ■■■%

試験動物 : ハートレー系モルモット (クリーン) 、5週齢、1群雄20匹又は5匹、
体重 : 340~396 g

試験期間 : 惹起曝露終了後48時間

試験方法 : Maximization 法

群構成 ; 検体群 ; 感作、惹起ともに検体を20匹に投与。

検体に対する対照群 ; 感作では溶媒を、惹起では検体を20匹に投与。

陽性対照物質群 ; 感作、惹起ともにDNCB*を5匹に投与。

陽性対照物質群に対する対照群 ; 感作では溶媒を、惹起ではDNCBを5匹に投与。

投与量設定根拠 ;



* DNCB : 2,4-ジニトロクロロベンゼン

感作；肩部を刈毛し、各群に次の3種類の液を皮内投与した。

群	投与液
検体群	FCA*/注射用水(1/1；V/V) - 0.05ml
	原液 - 0.05ml
	原液/FCA/注射用水(1/1/2；V/V/V) - 0.05ml
検体に対する対照群	FCA - 0.05ml
	オリーブ油 - 0.05ml
	オリーブ油/FCA/注射用水(1/1/2；V/V/V) - 0.05ml
陽性対照物質群	FCA - 0.05ml
	0.05%DNCB液 - 0.05ml
	0.1%DNCB液+FCA(1/1；V/V) - 0.05ml
陽性対照物質に対する対照群	FCA - 0.05ml
	オリーブ油 - 0.05ml
	オリーブ油/FCA/注射用水(1/1/2；V/V/V) - 0.05ml

皮内投与後6日にラウリル硫酸ナトリウムを10% (W/V) 含む白色ワセリン0.2ml皮内投与部位の内側に塗布し、皮内投与後7日に検体群及び陽性対照物質群では皮内投与部位に検体液又はDNCB液を48時間閉塞貼付した。各対照群には検体又はDNCBを含まない同様の閉塞貼付を行った。

惹起；皮内投与後21日に、検体群及びその対照群では刈毛した両腹側部の左側に溶媒、右側に検体を24時間閉塞貼付した。陽性対照物質群及びその対照群では溶媒及びDNCB液を同様に閉塞貼付した。

観察項目；惹起曝露終了後24、48及び72時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無を観察した。

判定基準；Magnusson及びKligmanの基準に従い、弱い散在性の紅斑（グレード1）以上の明らかな皮膚反応が1例以上に見られた場合、皮膚感作性を陽性とした。

*FCA：フロイントの完全アジュバント

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数は以下の表のとおりである。

群	動物数	惹起時の 投与物質	惹起終了 後の時間	感作反応動物数				感作陽 性率
				0	1	2	3*	
検体群	20	PDJ原体	24	20	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0
			72	20	0	0	0	0
		オリーブ油	24	20	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0
			72	20	0	0	0	0
検体に対する 対照群	20	PDJ原体	24	20	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0
			72	20	0	0	0	0
		オリーブ油	24	20	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0
			72	20	0	0	0	0
陽性対照物質群	5	DNCB	24	0	0	0	5	100
			48	0	0	0	5	100
			72	0	0	2	3	100
		オリーブ油	24	5	0	0	0	0
			48	5	0	0	0	0
			72	5	0	0	0	0
陽性対照物質 に対する対照群	5	DNCB	24	5	0	0	0	0
			48	5	0	0	0	0
			72	5	0	0	0	0
		オリーブ油	24	5	0	0	0	0
			48	5	0	0	0	0
			72	5	0	0	0	0

*皮膚反応のグレード

グレード	皮膚反応
0	変化なし
1	弱い散在性紅斑
2	強度の紅斑及び浮腫

検体群及びその対照群のいずれにも皮膚反応は見られなかった。一方、陽性対照物質群では全例にグレード2~3の皮膚反応が見られた。陽性対照物質に対する対照群では皮膚反応は見られなかった。

以上の結果からPDJ原体の皮膚感作性は陰性と判断される。

4. 急性神経毒性

下記の理由から、プロヒドロジャスモン（PDJ）の急性神経毒性試験の提出を省略します。

1) 急性経口毒性試験からの考察

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2) ラットの90日反復経口神経毒性試験からの考察

ラットの90日間反復経口投与神経毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。

(1) 詳細な状態の観察項目

以下の項目についての検査において、致死量以下の用量で被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

飼育ケージ内での観察；振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸

ハンドリング時の観察；ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、攻撃性、皮膚（外傷、皮膚の色調）、被毛（被毛の汚れ）、眼（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、粘膜（結膜の色調）、分泌物、流涙、流涎、立毛、瞳孔径

オープンフィールド内での観察；立ち上がり、覚醒度、排尿、排便、体位・姿勢、呼吸、歩行の異常、運動協調性、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、常同行動、異常行動

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 14）

(2) 機能検査項目

① 刺激に対する反応性

致死量以下の用量で、被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 14）

② 握力測定

致死量以下の用量で、異常は認められなかった。

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 14）

③ 自発運動量測定

致死量以下の用量で、被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 14）

(3) 病理組織学的検査項目

以下の項目について、致死量以下の用量で異常は認められなかった。

（検査部位）

大脳中心部（前脳および海馬を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、眼球（視神経および網膜を含む）、脊髄の頸膨大（脊髄神経節、脊髄神経の腹根および背根を含む）、脊髄の腰膨大（脊髄神経節、脊髄神経の腹根および背根を含む）、坐骨神経（近位）、脛骨神経（膝部および腓腹筋分岐部）、腓腹筋

(反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 16)

(4) その他の検査項目

①脳重量

レポートに記載はない。

ラットを用いた亜急性経口毒性試験では、致死量以下の用量で脳の相対重量の高値が認められたが、絶対重量では有意な差が認められないことから、相対重量の高値は体重増加の抑制を反映した見かけ上の変化と思われた。

(試験名：PDJのラットを用いた混餌法による13週間亜急性経口毒性試験、反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 16、抄録記載：P. 53, 54)

②眼科的検査

レポートに記載はない。

ラットを用いた亜急性経口毒性試験では、致死量以下の用量で異常は認められなかった。

(試験名：PDJのラットを用いた混餌法による13週間亜急性経口毒性試験、反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 16、抄録記載：P. 53)

3) 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬プロヒドロジャスモンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

5. 急性遅発性神経毒性

当該化合物はりん酸エステル系化合物でなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害活性を有しないため本試験成績の提出を除外します。

6. 90日間反復経口毒性

(資料 16)

1) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所〔GLP対応〕

報告書作成年：1997年

検体純度：■■■■%

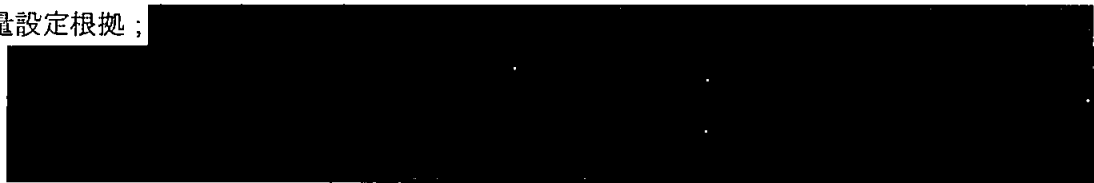
試験動物：F344/DuCrj ラット(Fischer、SPF)、一群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢、

体重 雄 94~106g、雌 81~95g

投与期間：91 日間観察 (1996 年 6 月 11 日~1996 年 9 月 11 日)

投与方法：検体を 0、1000、3000、10000ppm の濃度で飼料に混合し、91 日間にわたって
随時授食させた。検体を混入した飼料は 7 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：



試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

すべての群で雌雄とも異常は認められなかった。

体重変化；投与開始から投与終了時まで、全動物の体重を週 1 回測定した。体重の推移を次表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与量(ppm)						
(投与週)	1	↓95.3	↓94.3			96.5
	2	↓95.4	↓94.3			97.0
	3	95.3	↓94.4			96.1
	4	96.3	↓94.7			↓94.3
	5	96.1	94.6			↓93.2
	6	97.0	95.0			↓92.7
	7	97.2	94.7			↓93.2
	8	97.6	94.5			↓93.4
	9	97.8	94.5			↓93.1
	10	98.1	94.4			↓92.7
	11	98.2	94.4			↓92.8
	12	99.0	↓94.2			↓93.5
	13	98.4	94.3			↓92.7
1~13 週増加量		98.3	↓91.9			↓85.9

多重比較検定 ↑↓：P<0.05 ↑↑：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

10000ppm 投与群の雌に体重増加抑制が、雄に抑制傾向がいずれも投与 1 週間以降継続して認められた。

摂餌量及び食餌効率；各ケージ毎（2 匹／ケージ）に週 1 回摂餌量を測定し、1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。また、週毎の体重増加量を摂餌量で除し、食餌効率を算出した。摂餌量の推移を次表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与量(ppm)						
(投与週)	1	↓92.0	↓89.7			94.5
	2	97.0	95.2			98.2
	3	↓92.0	↓92.4			94.0
	4	99.2	98.0			88.9
	5		96.8			92.3
	6		97.1			89.2
	7		97.2			91.3
	8		96.3			93.8
	9		98.7			90.0
	10		99.4			92.2
	11		96.5			99.8
	12		100.2			96.1
	13		101.3			90.2

多重比較検定 ↑ ↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

摂餌量では、10000ppm 投与群の雌に有意差はなかったが投与 1 週以降継続して、また、3000ppm 以上の投与群の雄に 1 及び 3 週に減少が見られた。食餌効率では、検体投与全群の雄及び 10000ppm 投与群の雌いずれも投与 1 週にのみ減少が見られた。

検体摂取量；摂餌量及び飼料中検体濃度から算出した投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与群(ppm)		1000	3000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	56.9	168	566
	雌	58.5	176	587

血液学的検査；投与開始後 13 週時に全動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、下記の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、

白血球数、白血球百分率、プロトロビン時間、部分活性化トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与群(ppm)						
ヘモグロビン濃度			↓96			
MCH			↓98			
血小板数					↓92	↓91

多重比較検定(改良型) ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

空欄 ; 統計学的に有意な変化なし。

10000ppm 投与群の雄に極軽度なヘモグロビン濃度及びMCHの減少が、3000ppm以上の投与群の雌に血小板数の減少が見られた。

血液生化学検査 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

ASAT(GOT)、ALAT(GPT)、γ-GT、ALP(アルカリフォスファターゼ)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、総蛋白、アルブミン、A/G比、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与群(ppm)						
尿素窒素					↑109	↑115
グルコース	↑114	↑112				↑111
総コレステロール		↓113	↑112			
トリグリセライド		↑136		↑118		
総蛋白			↓96			
A/G比			↓107			
クロール		↓98	↓98			↓98.2

多重比較検定(改良型) ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

空欄 ; 統計学的に有意な変化なし。

総コレステロールの高値が3000ppm以上の群の雄で、総蛋白の低値およびA/G

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

比の高値が 10000ppm 群の雄で、コントロールの低値が 3000ppm 以上の群の雄と 10000 ppm 群の雌で認められた。また、尿素窒素の高値が 3000ppm 以上の群の雌で認められた。

その他にグルコースの高値が 1000 および 3000ppm 群の雄および 10000ppm 群の雌で、トリグリセリドの高値が 3000ppm 群の雄および 1000ppm 群の雌で認められた。しかし雄のグルコースの高値および雌雄のトリグリセリドの高値は 10000ppm 群では認められないことから、偶発的な変化と思われた。また、雌の 10000ppm 群のグルコースの高値は当研究所の背景データの範囲内の変化であった。

尿検査；投与開始後 13 週時に全動物の新鮮尿を採取し、下記の項目を検査した。

pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、色調、尿沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			
投与群(ppm)	0	1000	3000	10000
グレード	— ± +1+2+3	— ± +1+2+3	— ± +1+2+3	— ± +1+2+3
ケトン体	0 0 7 3 0	0 0 10 0 0	↓ 1 5 4 0 0	↓ 0 7 3 0 0

性別	雌			
投与群(ppm)	0	1000	3000	10000
グレード	— +1+2+3	— +1+2+3	— +1+2+3	— +1+2+3
白血球	9 1 0 0	8 2 0 0	5 4 1 0	↑ 2 7 0 1
硝子円柱	10 0 0 0	10 0 0 0	7 3 0 0	↑ 6 4 0 0

Armitage χ^2 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

数値は動物数を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

10000ppm 投与群の雌で、尿沈渣中の白血球及び硝子円柱の発現頻度が高かった。ケトン体の低値が 3000ppm 以上の群の雄で認められたが、毒性的に問題となる高値とは逆の変化であった。

眼科学的検査；投与開始前には全例、投与開始後 13 週時には対照群及び 10000ppm 投与群の全例について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与量(ppm)						
体重増加量			↓ 92			↓ 86
脳 重量 対体重比			↑ 105			↑ 108
肝臓 重量 対体重比			↑ 110 ↑ 117		↑ 104	↑ 111
腎臓 重量 対体重比			↑ 114			
副腎 重量 対体重比			↑ 110			↑ 108
卵巣 重量 対体重比						↓ 85

Armitage χ^2 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す

空欄；統計学的に有意な変化なし。

10000ppm 投与群の雄に肝臓重量及び対体重比の増加が、3000 及び 1000ppm 投与群の雌に肝臓対体重比の増加が見られた。なお、肝臓重量に伴う肉眼的又は病理組織学的変化は見られなかった。その他の臓器に見られた変化については体重減少に伴う二次的変化であり毒性学的意義はないものと判断した。

肉眼病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行った。

性別	雄				雌			
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
投与量(ppm)								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓 横隔膜結節	2	1	1	1	2	0	0	1
腎臓 腎盂拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
尿管 拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
膀胱 低形成	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣 小型化	0	1	0	0	0	0	0	0
軟化	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣上体 小型化	0	1	0	0	0	0	0	0
前立腺 小型化	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮 膨満	0	0	0	0	2	1	1	2

数値は動物数を示す

統計学的処理は行っていない。

被験物質に起因すると思われる変化は認められなかった。

肝臓の横隔膜面結節、両側精巣の小型化および軟化、両側精巣上体の小型化、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

子宮の膨満が対照群を含む各群に認められたが、これらはいずれもラットを用いた毒性試験においてしばしば認められる自然発生性の変化であり、その発現数に一定の傾向が見られないことから、偶発変化と思われた。また、10000ppm 群の雄の1例で、前立腺の小型化、膀胱の低形成およびそれに伴った両側腎臓の腎盂拡張、両側尿管の拡張が認められたが、膀胱の低形成は発生異常として生じることから、被験物質とは無関係と思われた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、器官、肺（気管支を含む）、心臓、大動脈、唾液腺（下顎、舌下）、外涙腺、肝臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺、筋肉（大腿筋）、坐骨神経、大腿骨（骨髄を含む）、胸骨（骨髄を含む）、眼球・ハーダー腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）

検体投与に関連した異常は認められなかった。

以上、本剤のラットに対する3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験の影響として、3000ppm以上の投与群の雌及び10000ppm投与群の雄に肝臓重量又は肝臓相対重量が増加し、3000ppm以上の投与群の雄に総コレステロールの増加も見られたが、病理組織学的検査では雌雄とも肝臓に異常は見られず、適応性変化あるいはごく軽度の毒性を反映したものだと思われた。また、3000ppm以上の投与群の雌に血小板の減少が、10000ppm投与群の雌雄に体重増加量の減少が見られた。

以上の結果から、本剤のラットに対する3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験の無毒性量はいずれも1000ppm（雄；56.9mg/kg/日、雌；58.5mg/kg/日）であると判断した。

(資料 17)

2) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [G L P対応]

報告書作成年 1997年

検体純度：■■■%

試験動物：CD-1 マウス (ICR系)、一群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢

体重 雄 25.6~31.5g、雌 19.3~24.0g

試験期間：91 日間観察 (1996 年 7 月 4 日~1996 年 10 月 4 日)

投与方法：検体を 0, 1000, 2000, 5000ppm の濃度で飼料に混合し、91 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 7 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

すべての群で雌雄とも異常は認められなかった。

体重変化；投与開始から週 1 回すべての動物の体重を測定した。

5000ppm 投与群の雌に体重増加の抑制傾向が見られた。5000ppm 群の雌の体重の推移を次表にしめす。

性別	雄			雌		
	1000	2000	5000	1000	2000	5000
投与量 (ppm)						
(投与週)	1					98.4
	2					97.8
	3					95.6
	4					96.3
	5					95.0
	6					93.2
	7					95.3
	8					97.3
	9					95.1
	10					96.7
	11					94.4
	12					95.1
	13					91.8
1~13週増加量	97.3	105.1	97.7	77.2	104.8	↓ 68.0

多重比較検定 (改良型) ↑↓: P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；各ケージ毎（2匹／ケージ）に週1回摂餌量を測定し、1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した。また、週毎の体重増加量を摂餌量で除し、食餌効率を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び飼料中検体濃度から算出した投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		1000	2000	5000
検体摂取量	雄	107	219	553
(mg/kg/day)	雌	129	273	669

血液学的検査；投与開始後13週時に全動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、下記の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、部分活性化トロンボプラスチン時間

対照群と比較して有意差の認められた項目を以下に示す。

性別	雄			雌		
	1000	2000	5000	1000	2000	5000
投与量(ppm)						
ヘマトクリット値						↓94

多重比較検定（改良型） ↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

5000ppm 投与群の雌にヘマトクリット値の減少が見られた。

臓器重量；試験終了時に全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	2000	5000	1000	2000	5000
投与量(mg/kg)						
肝臓 重量 対体重比			↑ 107			↑ 117
卵巣 重量 対体重比				↓ 75	↓ 77	↓ 72 ↓ 73

Armitage χ^2 検定 ↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

5000ppm 投与群の雌雄に肝臓の対体重比の増加が、雌に卵巣の重量及び対体重比の減少が見られた。なお、病理組織検査では肝臓及び卵巣のいずれにも

検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、脾臓、精巣、卵巣、子宮、大腿骨骨髓

検体投与に関連した異常は認められなかった。

以上、5000ppm 投与群の雄では適応性変化と考えられる肝臓の対体重比がわずかに増加したのみで、毒性変化は認められなかった。また、同群の雌では体重増加量の減少とヘマトクリット値のわずかな減少、肝臓の対体重比の増加および卵巣重量並びに対体重比の減少が見られたが、いずれも病理組織学的な変化を伴うことはなく、軽度な変化と判断した。

以上の結果から、本剤のマウスに対する3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験の無毒性量は雄で5000ppm (533mg/kg/day)、雌で2000ppm (273mg/kg/day) であると判断した。

(資料 18)

3) イヌを用いたカプセル投与による 亜急性経口毒性試験

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]

報告書作成年 1997年

検体純度：■■■%

試験動物：ビーグル犬、一群雌雄各4匹、開始時6~7カ月齢

体重 雄 9.6~11.4kg、雌 8.6~10.7kg

試験期間：91日間観察(1996年6月11日~1996年9月11日)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに封入し、0(空カプセル)、100, 300, 1000mg/kg/dayの用量で、91日間にわたって強制経口投与した。検体を封入したカプセルは7日間毎に調製した。

投与量設定根拠：



試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

すべての群で雌雄とも異常は認められなかった。

体重変化；投与開始から週1回すべての動物の体重を測定した。週毎の体重推移を次表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg)	100	300	1000	100	300	1000
(投与週)	-1			101.4		101.3	103.4
	1			101.7		101.0	102.0
	2			100.8		100.5	101.3
	3			99.8		99.3	100.3
	4			99.8		99.7	100.2
	5			98.6		97.7	99.0
	6			98.0		98.1	97.8
	7			98.6		97.8	97.1
	8			97.7		96.9	96.4
	9			97.9		95.9	95.7
	10			98.2		96.4	95.0
	11			98.4		96.3	94.6
	12			99.1		96.1	94.2
	13			99.1		95.3	94.2
1~13週増加量				64.3		43.6	↓ 13.6

多重比較検定 (改良型) ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄 ; 統計学的に有意な変化なし

1000mg/kg/day 投与群の雌に体重増加抑制が、同群の雄及び 300mg/kg/day 投与群の雌に増加抑制傾向が見られた。

摂餌量及び食餌効率 ; 投与期間を通じて、摂餌量を毎日測定した。また、週毎の体重増加量を摂餌量で除し、食餌効率を算出した。

検体投与による有意な影響は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与開始後 4 週、9 週及び 14 週時に全動物を対象とし、橈側皮静脈から血液を採取し、下記の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、部分活性化トロンボプラスチン時間

対照群と比較して有意差の認められた項目を下表に示す

性別	雄		
	100	300	1000
投与量 (mg/kg/day)			
赤血球数 -1週			↓ 87
5週			↓ 87
9週			↓ 86
14週			↓ 89
ヘモグロビン -1週			90
9週			↓ 89
ヘマトクリット値 -1週			↓ 89
5週			↓ 89
9週			↓ 88
14週			↓ 92

多重比較検定 (改良型) ↑↓ : P < 0.05 ↑↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄 ; 統計学的に有意な変化なし

1000mg/kg/day 投与群の雄に赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値が見られたが、いずれの項目も投与開始前から低値を示しており検体投与による影響ではないと判断した。

血液生化学検査 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

ASAT (GOT)、ALAT (GPT)、 γ -GT、ALP (アルカリフォスファターゼ)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、リン脂質、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、A/G比、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg/day)						
総コレステロール	—1週					97
	5週					↓ 85
	14週					↓ 79
リン脂質	—1週			91		96
	5週			↓ 90		↓ 89
	14週					↓ 79
ナトリウム	—1週		99			
	14週		↓ 99			
ASAT (GOT)	—1週					121
	5週					↑ 141
	14週					↑ 131
γ-GT	—1週					153
	14週					↓ 40
グルコース	—1週				93	90
	5週				↓ 90	↓ 91

多重比較検定 (改良型) ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄 : 統計学的に有意な変化なし。

いずれの変化も投与前から当該群で同様な傾向を示していることや、変動が小さく生理的変動範囲内にあることから、検体投与の影響ではないと判断した。

尿検査 ; 投与開始前及び投与開始 13 週に全動物の 16 時間尿を採取し、下記の項目を検査した。

pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿量、比重、色調、尿沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

対照群と比較して有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雌													
	0				100	300				1000				
pH	5.5	6.0	6.5	7.0							5.5	6.0	6.5	7.0
-1週		2	1	1							1	2	1	
13週		3	1								↓ 3	1		
扁平上皮細胞	-	1+	2+	3+		-	1+	2+	3+		-	1+	2+	3+
-1週		3	1				2	2				2	2	
13週			1	3		↓	4				↓	4		

Armitage χ^2 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

数値は動物数を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

1000mg/kg/day 群の雌で投与 13 週に、pH の低下及び沈渣中の扁平上皮細胞の出現頻度の低下が見られたが、いずれも生理的変動範囲内の変化であり検体投与の影響ではないと判断した。

眼科学的検査：投与開始前及び投与 13 週に全動物について検査した。

検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺、精巣、卵巣、

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
肝臓 重量		(109)	↑ 134		(117)	↑ 126
対体重比		(119)	↑ 135		(115)	↑ 134
甲状腺 重量	↑ 141					

多重比較検定 (改良型) ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。() 付き数値は統計学的に有意ではないが変化の傾向がうかがえるもの。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

1000mg/kg/day 投与群の雌雄で肝臓重量及び対体重比の増加が、300mg/kg/day 投与群の雌雄で増加傾向が認められた。甲状腺重量については投与量との関連がなく偶発的なものと判断した。

肉眼病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、器官、肺（気管支を含む）、心臓、大動脈、唾液腺（耳下、下顎、舌下）、肝臓及び胆嚢、脾臓、副腎、膵臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺（雌、腹部）、筋肉（大腿筋）、坐骨神経、大腿骨（骨髄を含む）、胸骨（骨髄を含む）、眼球、脊髄（頸部、胸部、腰部）

検体投与と関連したと思われる病理組織検査結果を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
[肝臓]								
小葉中心性細胞肥大	0/4	0/4	0/4	3/4	0/4	0/4	0/4	4/4

表中の数値は、陽性動物数／検査動物数を表す。

1000mg/kg/day 投与群の雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

以上、本剤のイヌに対する3ヵ月間強制経口投与による亜急性毒性試験の影響として、体重増加抑制が1000mg/kg/day 投与群の雌に、体重増加抑制傾向が1000mg/kg/day 投与群の雄及び300mg/kg/day 投与群の雌に、肝臓重量及び対体重の増加並びに病理組織検査で小葉中心性肝細胞肥大が1000mg/kg/day 投与群の雌雄に、肝臓重量の増加傾向が300mg/kg/day 投与群の雌雄に認められた。

以上の結果から、本検体の3ヵ月間カプセル投与法によるイヌ亜急性毒性試験の無毒性量は、雄が300mg/kg/day、雌が100mg/kg/day、最大無作用量は雌雄とも100mg/kg/day と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

7. 2 1 日間反復経皮投与毒性

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められるため本試験成績の提出を省略します。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

8. 90日間反復吸入毒性

急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められるため本試験成績の提出を省略します。

9. 反復経口投与神経毒性

(資料 15)

PDJのラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験

試験機関: ㈱三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]

報告書作成年: 2003年

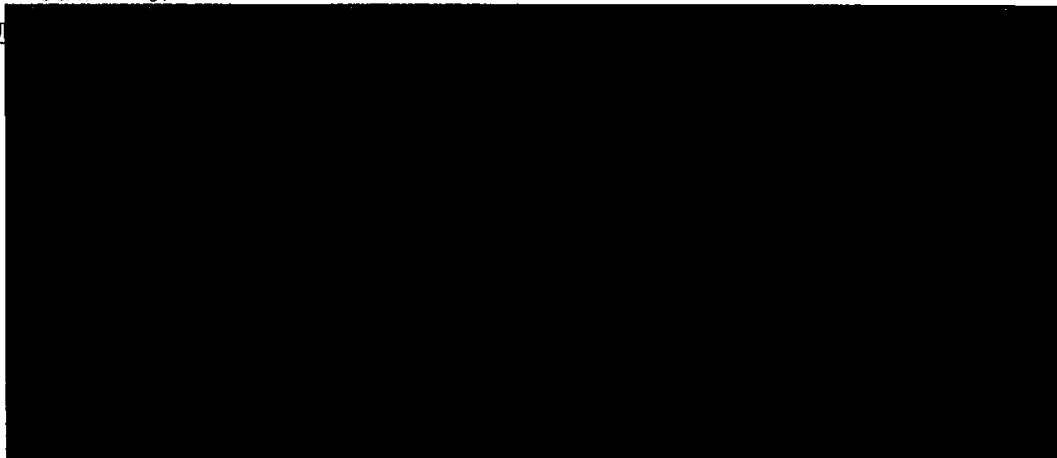
検体純度: ████████%

供試動物: F344/DuCrj ラット(Fischer、SPF)、1群雌雄各10匹、開始時6週齢、
体重 雄 112~132g、雌 89~103g

投与期間: 90日間 (2002年9月17日~2002年12月16日 (雄)、2002年9月18日~2002年12月17日 (雌))

投与方法: 検体を0、1000、3000、10000ppmの濃度で飼料に混合し、90日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は7週間に1回調製した。(調製後9週間以内に使用した。)

用量設定根拠



観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

死亡は認められなかった。

一般状態; 一般状態を毎日観察した。

投与による影響は認められなかった。

体重変化; 投与開始前、開始から毎週1回すべての動物の体重を測定し、前回測定からの体重増加量も算出した。

体重の推移を次表に示す。

単位：g

性別	雄				雌				
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000	
投与量(ppm)									
(投与日)	1	119.9	119.5	122.1	122.1	97.4	96.6	96.5	96.9
	8	154.9	153.0	154.9	151.5	114.4	112.5	112.1	109.8
	15	186.3	183.9	186.2	183.8	125.9	122.7	121.7	↓119.2
	22	210.1	208.6	211.2	208.9	136.8	132.2	132.6	↓128.8
	29	231.2	229.8	233.3	230.5	146.8	141.8	↓141.1	↓136.4
	36	242.9	240.8	244.9	243.2	152.6	147.9	↓146.5	↓141.6
	43	260.5	256.0	259.5	256.3	159.1	153.0	↓152.2	↓147.3
	50	275.5	270.8	273.4	270.4	164.1	158.5	157.5	↓151.5
	57	287.6	283.1	286.7	280.6	169.0	163.2	↓160.8	↓153.4
	64	290.9	287.6	290.0	284.1	170.7	167.8	164.5	↓157.0
	71	300.9	297.0	299.3	290.8	174.6	170.8	168.3	↓160.9
	78	309.9	303.7	308.7	297.9	176.5	172.4	170.1	↓162.6
	85	316.1	311.2	314.7	303.6	179.1	175.2	172.1	↓164.5
	91	317.1	312.6	316.0	305.9	180.0	175.6	171.9	↓163.4
増加量 ¹⁾		100.0	97.9	98.3	93.2	100.0	95.6	91.3	↓80.5

多重比較検定 ↓↓ : P<0.05 ↓↑ : P<0.01

1) : 投与期間中 (投与 1 日から 91 日) の総体重増加量の対照群に対する比率 (%)

体重の低値が、3000 及び 10000ppm 群の雌で継続して認められた。10000ppm 群の雄では体重の有意な低値は認められず、体重増加量の低値も散発的であったが、体重増加抑制率は約 7%であった。同条件で行った「PDJ のラットを用いた混餌法による 13 週間亜急性経口毒性試験」(試験番号：6L303、資料 15) では 10000ppm 群の雌雄で体重増加抑制あるいはその傾向が認められており、雄の体重増加抑制率は約 8%であった。したがって、本試験の 10000ppm 群の雄も体重増加が抑制されたものと考えられる。

この他、体重増加量の低値が 3000 ppm 群の雄で、体重増加量の高値が 1000ppm 群の雌で認められたが、それぞれ 1 回のみの変化であり、検体投与とは関連がない変化と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量の結果を次表に示す。

単位：g/animal/day

性別	雄				雌			
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
投与量(ppm)								
(投与日) 8	11.32	11.64	11.27	10.55	8.84	8.78	8.37	↓8.15
15	13.49	13.55	13.61	13.32	9.20	9.21	8.89	8.68
22	13.51	13.80	13.60	13.33	9.18	8.65	8.70	↓8.23
29	13.72	13.87	14.03	13.55	9.59	9.39	↓8.61	↓8.43
36	13.54	13.74	14.08	13.94	9.58	9.65	9.52	↓8.75
43	13.52	13.72	13.62	13.75	9.31	9.18	8.71	↓8.31
50	13.65	13.61	13.88	13.77	9.42	9.33	9.11	8.71
57	14.24	13.86	13.98	13.57	9.59	9.48	9.15	↓8.41
64	14.13	14.08	14.05	14.27	8.81	8.85	8.81	↓8.12
71	13.51	13.86	13.97	13.68	9.18	9.25	↓8.56	↓8.13
78	13.53	13.64	13.60	13.10	9.38	9.62	9.41	↓8.71
85	14.49	14.36	14.04	↓13.47	9.41	9.37	8.62	↓8.29
91	13.76	14.15	14.04	13.89	8.69	9.35	8.74	8.76

多重比較検定 ↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

摂餌量の低値が、10000ppm群の雌で投与期間中に継続して認められた。食餌効率に検体投与の影響はみられなかった。

この他、摂餌量の低値が、10000ppm群の雄及び3000ppm群の雌で認められたが、1~2回のみの継続性のない変化であることから、検体投与とは関連のない偶発性変化と判断した。食餌効率の低値が、10000ppm群の雌雄、3000及び1000ppm群の雄で認められたが、いずれも散発的で継続性のない変化であることから、偶発性変化と判断した。食餌効率の高値が1000及び10000ppm群の雌で認められたが、ともに1回のみの変化であることから検体投与とは関連のない偶発性変化と判断した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	55.3	164	544
	雌	61.4	179	588

詳細な状態の観察；投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の項目の測定を行った。

飼育ケージ（振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸）、

ハンドリング（ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、攻撃性、皮膚（外傷、皮膚の色調）、被毛（被毛の汚れ）、眼（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、粘膜（結膜の色調）、分泌物、流涙、流涎、立毛、瞳孔径）

オープンフィールド（立ち上がり、覚醒度、排尿、排便、体位・姿勢、呼吸、歩行の異常、運動協調性、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、常同行動、異常行動）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			
投与量(ppm)	0	1000	3000	10000
検査期間（週）	2	2	2	2
排尿 なし	9	5	3**	7
あり	1	5	7	3

Fisher の直接確率法 ** : P < 0.01

投与による影響は認められなかった。

3000ppm 群の雄で投与 2 週時に排尿した動物が有意に増加したが、用量とは関連がないこと、投与 2 週時のみの変化であることから検体投与とは関連のない変化と判断した。

機能検査；投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の項目を検査した。

刺激に対する反応（接近反応、接触反応、聴覚反応、テールピンチ反応、空中正向反応）

握力（前肢握力、後肢握力）

自発運動量

（刺激に対する反応性）

投与による影響は認められなかった。

（握力測定）

投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

(自発運動量測定)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

単位：Count

投与量(ppm)	0	1000	3000	10000
投与 13 週の雄				
0-10 分	2403.3	2279.8	2436.4	2500.3
10-20 分	1700.6	1632.8	1920.0	1918.8
20-30 分	1006.1	1177.0	1118.5	1457.9
30-40 分	753.6	702.9	657.2	1047.6
40-50 分	448.6	423.5	324.4	↑ 1107.1
50-60 分	432.7	721.8	261.2	573.7
合計	6744.9	6937.8	6717.7	↑ 8605.4
投与 5 週の雌				
0-10 分	2237.0	2263.1	2254.0	2507.0
10-20 分	884.9	1269.3	1370.8	↑ 1623.4
20-30 分	491.6	421.8	694.7	987.1
30-40 分	72.4	269.6	429.8	223.2
40-50 分	28.4	193.0	135.9	29.3
50-60 分	24.6	39.7	47.0	26.7
合計	3738.9	4456.5	4932.2	5396.8

多重比較検定 ↑↓：P<0.05

投与による影響は認められなかった。

自発運動量の高値が、投与 13 週の測定開始後 40-50 分及び 1 時間の合計に 10000ppm 群の雄で認められたが、1 時間を通しての運動量の推移は対照群と大きな差はないこと、他の週には認められないこと、運動量に関連すると思われる立ち上がりや覚醒度をはじめとする他の検査項目に異常はないことから、偶発性の変化と判断した。10000ppm 群の雌で投与 5 週の測定開始後 10-20 分に高値が認められたが、これらは 1 回のみでの発現であることから偶発性変化と判断した。

眼科学的検査；「PDJ」のラットを用いた混餌法による 13 週間亜急性経口毒性試験（試験番号：6L303、資料 15）で実施されており、検体投与に関連のある異常は認められなかった。したがって、本試験では眼科学的検査を実施しなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に各群雌雄各 10 匹を対象に検査した。

投与による影響は認められなかった。

肝臓の横隔膜面結節が 10000 及び 1000ppm 群の雄、3000ppm 群の雌で各 1 例に、精巣の小型化が 3000ppm 群で 1 例に認められた。しかし、これらの変化は自然発

生的に認められる変化であり、その発現に用量との関連はみられなかったことから、いずれも偶発病変と判断した。

病理組織学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に、チオペンタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、0.2mol/L リン酸緩衝液と 4%グルタルアルデヒド液を混合（1 対 1）した固定液を用いて灌流固定した後、対照群及び 10000ppm 群の以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

大脳中心部（前脳及び海馬含む）、中脳、小脳、橋、延髄、眼球（視神経及び網膜を含む）、脊髄の頸膨大（脊髄神経節、脊髄神経の腹根及び背根を含む）、脊髄の腰膨大（脊髄神経節、脊髄神経の腹根及び背根を含む）、坐骨神経（近位）、頸骨神経（膝部及び腓腹筋分岐部）、腓腹筋

いずれもパラフィン包埋し、H.E 染色標本を作製した。

対照群及び 10000ppm 群に検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験において、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。本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに 10000ppm（平均被験物質摂取量；雄 544mg/kg/day、雌 588mg/kg/day）を上回ると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

10. 28日間反復投与遅発性神経毒性

90日間反復経口投与神経毒性試験等の結果から急性遅発性神経毒性有するおそれがないと認められるため本試験成績の提出を省略します。