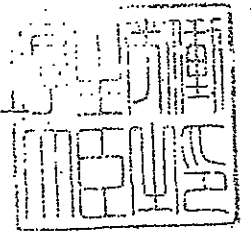




厚生労働省発食安0.914第8号
平成21年9月14日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

プロスルホカルブ

平成21年10月23日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年9月14日厚生労働省発食安0914第8号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくプロスルホカルブに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

プロスルホカルブ

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名：プロスルホカルブ [Prosulfocarb (ISO)]

2. 用途：除草剤

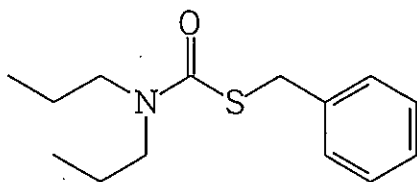
チオカーバメート系の除草剤である。主に脂質生合成系(超長鎖脂肪酸生合成系)を阻害することにより、生体膜変性を誘起し、細胞分裂に影響を与えて雑草を枯死させると考えられている。

3. 化学名：

S- benzyl dipropylthiocarbamate (IUPAC)

S- (phenylmethyl) dipropylcarbamothioate (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	C ₁₄ H ₂₁ NOS
分子量	251.4
水溶解度	13.0 mg/L (20.0±0.5°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 4.48 (30°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用の範囲及び使用方法

本薬の適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

78.4%プロスルホカルブ乳剤

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤の 使用回数	使用 方法	適用 地帯	プロスルホ カルブを 含む農薬の 総使用回数
				薬量	希釈 水量				
小麦 (秋播き)	一年生 雑草	播種後～ 麦1-2葉期まで (雑草発生前～ 雑草発始期)	全土壌	400～	70～100 L/10a	2回 以内	全面 土壌 散布	全域	2回以内
大麦 (秋播き)				500 mL/10a					

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

- ① 分析対象の化合物
プロスルホカルブ

② 分析法の概要

粉碎した分析試料に水を添加して膨潤後、含水アセトニトリルで抽出する。
分取した抽出液を C₁₈ ミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラム等で精製して、LC/MS/MS を用いて定量する。

定量限界： 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

① 小麦

小麦（玄麦）を用いた作物残留試験(2例)において、78.4%乳剤を2回全面土壌散布(500mL/10a)したところ、散布後80、162日の最大残留量^{注)}は<0.01、<0.01 ppmであった。

② 大麦

大麦（玄麦）を用いた作物残留試験(2例)において、78.4%乳剤を2回全面土壌散布(500mL/10a)したところ、散布後80、147日の最大残留量^{注)}は<0.01、<0.01 ppmであった。

なお、これらの試験結果の概要については別紙1にまとめた。

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

7. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年8月21日付け厚生労働省発食安第0821003号により食品安全委員会あて意見を求めたプロスルホカルブに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.9 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験
(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.019 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて、にんじん、たまねぎ、セロリ等に、オーストラリアにおいて、大麦、小麦、畜産物に基準が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロスルホカルブ本体のみ

植物体内運命試験の結果、植物体内においてプロスルホカルブは、動物体内では生成されない多種の化合物に代謝されるが、親化合物及び代謝物ともに残留性は低いことから、規制対象物質としてはプロスルホカルブ本体のみとすることにした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてプロスルホカルブ(親化合物のみ)と設定されている。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のプロスルホカルブが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.6
幼小児(1~6歳)	1.4
妊婦	0.6
高齢者(65歳以上)	0.4

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

プロスルホカルブ 作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【プロスルホカルブ】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	2	78.4%乳剤	500mL/10a散布	2回	162日 80日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
大麦 (玄麦)	2	78.4%乳剤	500mL/10a散布	2回	147日 80日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01

農薬名 プロスルホカルブ

(別紙2)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.05		申			<0.01,<0.01
大麦	0.05		申			<0.01,<0.01

(別紙3)

プロスルホカルブ推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
大麦	0.05	0.3	0.0	0.0	0.2
計		6.1	4.1	6.2	4.4
ADI比 (%)		0.6	1.4	0.6	0.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成19年	8月	2日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：小麦及び大麦）
平成19年	8月	21日	厚生労働大臣より食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年	8月	23日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年	3月	5日	第20回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成20年	9月	19日	第25回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成20年	12月	9日	第46回農薬専門調査会幹事会
平成21年	3月	5日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成21年	4月	16日	食品安全委員会（報告）
平成21年	4月	16日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年	9月	14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年	9月	25日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

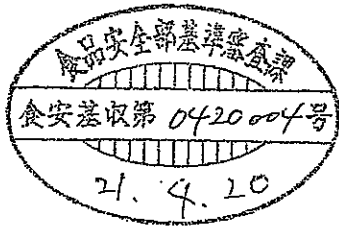
青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申 (案)

プロスルホカルブ

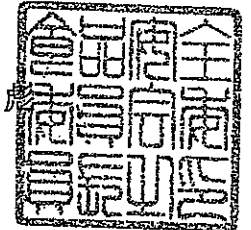
食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.05
大麦	0.05



府 食 第 384 号
平成 21 年 4 月 16 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロスルホカルブ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、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロスルホカルブの一日摂取許容量を 0.019 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プロスルホカルブ

2009年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 吸収	7
(2) 分布	7
(3) 代謝物同定・定量	9
(4) 排泄	10
2. 植物体内運命試験	12
(1) 大麦	12
(2) 小麦	13
(3) えんどう	13
(4) ばれいしょ	14
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験①	14
(2) 好氣的土壌中運命試験②	14
(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験	15
(4) 土壌吸着試験	15
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	16
(3) 水中光分解試験（自然水）	16
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	17

7. 一般薬理試験	17
8. 急性毒性試験	19
(1) 急性毒性試験	19
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	20
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20
10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	21
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	23
(3) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	24
(2) 発生毒性試験 (ラット)	25
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	26
13. 遺伝毒性試験	26
14. その他の試験	27
(1) ラットを用いた混餌試験における体重増加抑制と摂餌量への影響 (餌に対する忌避性) の検討	27
(2) 嗜好性試験 (ラット)	27
(3) 制限給餌試験 (ラット)	28
(4) 回復期間を含む14日間毒性試験 (ラット)	28
Ⅲ. 食品健康影響評価	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称	33
・別紙2: 検査値等略称	35
・参照	36

<審議の経緯>

- 2007年 8月 2日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：大麦及び小麦）
- 2007年 8月 21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 0821003 号）、関係書類の接受（参照 1~46）
- 2007年 8月 23日 第 203 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 47）
- 2008年 3月 5日 第 20 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 48）
- 2008年 9月 1日 追加資料受理（参照 49）
- 2008年 9月 19日 第 25 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 50）
- 2008年 12月 9日 第 46 回農薬専門調査会幹事会（参照 51）
- 2009年 3月 5日 第 276 回食品安全委員会（報告）
- 2009年 3月 5日 より 4月 3日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 4月 14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
- 2009年 4月 16日 第 282 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

要 約

チオカーバメート系除草剤である「プロスルホカルブ」(CAS No. 52888-80-9) 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、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(大麦、小麦、えんどう及びばれいしょ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、プロスルホカルブ投与による影響は主に肝臓、腎臓及び血液に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の0.48 mg/kg 体重/日であったが、より長期の試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は1.9 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量は1.9 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられることから、これを根拠として安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロスルホカルブ

英名：prosulfocarb (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*S*-ベンジル ジプロピルチオカルバマート

英名：*S*-benzyl dipropylthiocarbamate

CAS (No. 52888-80-9)

和名：*S*-(フェニルメチル) ジプロピルカルバモチオアート

英名：*S*-(phenylmethyl) dipropylcarbamothioate

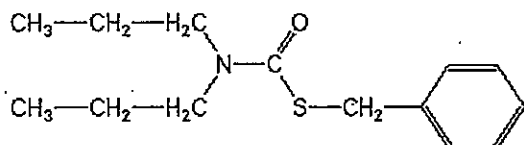
4. 分子式

$C_{14}H_{21}NOS$

5. 分子量

311.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロスルホカルブはストウファー社（ゼネカ社を経て、現在シンジェンタ社）によって1980年代後半に開発されたチオカーバメート系除草剤であり、超長鎖脂肪酸の生合成阻害作用により、生体膜変性を誘起し、細胞分裂に影響を与えて植物を枯死させると考えられている。海外ではスイス、ベルギー等のヨーロッパ21カ国において麦類用除草剤として新規登録または再登録が進められている。

今回、シンジェンタ ジャパン株式会社から農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：大麦及び小麦）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、プロスルホカルブのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-プロスルホカルブ）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スルホカルブに換算した。代謝物/分解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) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に¹⁴C-プロスルホカルブを5 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または500 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。最高濃度到達時間(T_{max})は低用量群で4~5時間、高用量群で24~30時間であった。消失半減期($T_{1/2}$)は低用量群で20~23時間、高用量群では終末相の十分なデータが得られなかったため、算出できなかった。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

投与群	5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	4.0	5.0	30.0	24.0
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.61	1.06	45.3	72.7
$T_{1/2}$ (時間)	23.0	20.0	NC	NC

NC：終末相の十分なデータが得られなかったため、算出できなかった。

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)④]より得られた胆汁、尿、カーカス¹、血液及びケージ洗浄液の合計より、プロスルホカルブの吸収率は、雄で55%、雌で79%であると考えられた。（参照2）

(2) 分布

① 分布(i)

SD ラット（一群雌雄各2匹）に¹⁴C-プロスルホカルブを低用量または高用量で単回経口投与、あるいはSD ラット（雌雄各5匹）に¹⁴C-プロスルホカルブを低用量で反復経口（非標識プロスルホカルブを14日間投与後、15日目に標識体を単回投与）投与して、体内分布試験が実施された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量単回投与群（投与 144 時間後）では雌雄とも腎臓、肝臓、血液等での残留放射能濃度が高かった。一方、高用量群（投与 96 時間後）の雄では肝臓、腎臓、血液、皮膚等で残留放射能濃度が高かったが、雌の脂肪では雄（2.93 $\mu\text{g/g}$ ）より遥かに高い値（14.0 $\mu\text{g/g}$ ）が認められた。反復投与群では雌雄とも腎臓、肺、肝臓、血液等で高い値が認められた。（参照 3、5）。

表 2 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	性別	組織中残留放射能濃度*
5 mg/kg 体重 (単回)	雄	腎臓(0.100)、肝臓(0.071)、血液(0.054)、肺(0.044)、 皮膚(0.035)、脾臓(0.012)
	雌	腎臓(0.163)、肝臓(0.122)、血液(0.083)、肺(0.056)、 皮膚(0.022)、子宮(0.019)、脂肪(0.013)
500 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(6.87)、腎臓(6.83)、血液(6.18)、皮膚(5.59)、 脂肪(2.93)、肺(2.73)、脾臓(1.88)、心臓(1.84)
	雌	脂肪(14.0)、肝臓(9.27)、血液(7.83)、皮膚(6.97)、 腎臓(6.20)、肺(3.57)、子宮(3.14)、脾臓(2.00)、 心臓(1.91)
5 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	腎臓(0.127)、肺(0.063)、肝臓(0.044)、血液(0.043)、 血漿(0.026)、脾臓(0.021)、心臓(0.012)
	雌	腎臓(0.175)、肺(0.062)、血液(0.045)、肝臓(0.042)、 血漿(0.030)、生殖腺(0.028)、脾臓(0.026)

*：低用量群では投与 144 時間後、高用量群では投与 96 時間後、反復投与群では投与 168 時間後の試料を用いた。

② 分布(ii)

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -プロスルホカルブを低用量または高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 96 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

低用量群では雌雄とも血漿、腎臓、赤血球等で残留放射能濃度が高かった。高用量群では雌雄とも赤血球、腎臓等で高い残留放射能濃度が認められた。（参照 4）

表3 投与96時間後の主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与群	性別	組織中残留放射能濃度
5 mg/kg 体重	雄	血漿 (0.265)、腎臓 (0.106)、赤血球 (0.079)、肝臓 (0.066)、 全血 (0.062)、肺 (0.042)
	雌	赤血球 (0.098)、全血 (0.071)、腎臓 (0.055)、肝臓 (0.050)、 肺 (0.046)、血漿 (0.039)
500 mg/kg 体重	雄	赤血球 (6.90)、腎臓 (5.52)、肝臓 (5.18)、全血 (5.00)、 甲状腺 (3.24)、心臓 (2.06)
	雌	赤血球 (8.42)、全血 (6.05)、腎臓 (5.70)、甲状腺 (4.69)、 肝臓 (4.49)、腹部脂肪 (4.29)

(3) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (4)①~③]における尿及び糞または胆汁中排泄試験[1. (4)④]における尿、糞及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中における代謝物は表4に示されている。

プロスルホカルブは広範に代謝され、尿中から主要代謝物であるBと多数の少量代謝物(5% TAR以下)が検出され、親化合物は検出されなかった。また、尿試料を酵素処理(β-グルクロニダーゼ/アリルスルファターゼ、サッカリン酸1,4-ラクトン阻害剤)して分析した結果、代謝物の一部がグルクロン酸や硫酸の抱合体であることが示唆された。糞及び胆汁中からは数種類の未同定代謝物が検出された。

ラット体内中におけるプロスルホカルブの主要代謝物はBであり、ベンジルメチレン炭素の酸化によりベンズアルデヒドを経由して生成する安息香酸(U)と、グリシンとの抱合体形成により生成すると考えられた。その他の代謝経路として、プロスルホカルブの硫黄の酸化によりベンジルスルフェン酸、ベンジルスルフィン酸を経由してCを生成する経路ならびにD及びEを生成する経路であると考えられた。(参照3~5)

表4 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	プロスル ホカルブ	代謝物
5 mg/kg 体重① (単回)	雄	尿	—	C (17.1)、B (16.5)、E (2.0)、D (1.9)
	雌	尿	—	B (17.5)、C (13.7)、D (1.2)、E (0.7)
5 mg/kg 体重② (単回)	雄	尿	—	B (11.0)、F (+)、G (+)、H (+)
		糞	30.3	未同定
	雌	尿	—	B (15.8)、F (+)、G (+)、H (+)
		糞	8.0	未同定

500 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	B (19.5)、F (+)、G (+)、H (+)
		糞	0.3	未同定
	雌	尿	—	B (19.6)、F (+)、G (+)、H (+)
		糞	5.7	未同定
5 mg/kg 体重 (胆汁中排泄)	雄	尿	—	B (7.7)、F (+)、G (+)、H (+)
		糞	31.5	未同定
		胆汁	—	未同定
	雌	尿	—	B (13.6)、F (+)、G (+)、H (+)
		糞	17.2	未同定
		胆汁	—	未同定
500 mg/kg 体重 (胆汁中排泄)	雄	尿	—	B (9.3)、F (+)、G (+)、H (+)
		糞	29.9	未同定
		胆汁	—	未同定
	雌	尿	—	B (8.5)、F (+)、G (+)、H (+)
		糞	10.7	未同定
		胆汁	—	未同定
5 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	尿	—	C (15.7)、B (14.9)、E (1.8)、D (1.6)
		糞	—	未同定
	雌	尿	—	B (19.7)、C (15.6)、E (1.3)、D (0.9)
		糞	—	未同定

注) 低用量群①、低用量または高用量の胆汁中排泄試験群及び低用量反復経口投与群は投与後 48 時間までの試料を用いて分析したもの、低用量群②及び高用量群は投与後 96 時間までの試料を用いて分析したものである。

— : 検出されず + : 微量だが検出された

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄 (単回経口) (i)

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -プロスルホカルブを低用量または高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 6、24 時間及び試験終了時までの尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

低用量群では試験終了時まで (投与後 120 時間) に総投与放射能 (TAR) の 63.5~69.4% が尿中に、20.8~22.1% TAR が糞中に排泄された。高用量群では試験終了時まで (投与後 96 時間) に 80.9~81.5% TAR が尿中に、

12.6~12.9%TAR が糞中に排泄された。雌雄、投与量にかかわらず尿中が主たる排泄経路であった。(参照 3)

表 5 投与後 6、24 時間及び試験終了時までの尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 6 時間	20.1	0	11.7	0	11.3	0.05	3.4	0
投与後 24 時間	57.5	13.0	63.2	13.6	45.4	7.3	28.0	0
試験終了時*	63.5	22.1	69.4	20.8	80.9	12.9	81.5	12.6

*: 低用量群では投与後 96 時間、高用量群では投与後 120 時間

② 尿及び糞中排泄 (単回経口) (ii)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -プロスルホカルブを低用量または高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

低用量群では投与後 96 時間までに 50.0~54.2%TAR が尿中に、33.8~40.7%TAR が糞中に排泄された。高用量群では投与後 96 時間までに 57.8~66.3%TAR が尿中に、16.0~25.3%TAR が糞中に排泄された。雌雄、投与量にかかわらず尿中が主たる排泄経路であった。(参照 4)

表 6 投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	43.3	29.9	47.4	26.4	16.3	4.6	17.7	8.2
投与後 96 時間	50.0	40.7	54.2	33.8	66.3	16.0	57.8	25.3

③ 尿及び糞中排泄 (反復経口)

SD ラット (雌雄各 5 匹) に ^{14}C -プロスルホカルブを低用量で反復経口 (非標識プロスルホカルブを 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与) 投与して、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

単回経口投与群と同様、尿中が主たる排泄経路であった。投与後 24 時間の尿中への排泄は 63.6~64.7%TAR であり、低用量単回経口投与群と同等の排泄速度であった。(参照 5)