

表 7 反復投与後 24 時間及び 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与条件	5 mg/kg 体重/日 (反復)			
	雄		雌	
性別				
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	63.6	12.2	64.7	13.3
投与後 168 時間	74.1	20.0	74.4	20.9

④ 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した 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、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 8 に示されている。

低用量群では胆汁中に投与後 48 時間に雄で 21.2%TAR、雌で 31.0%TAR が排泄され、胆汁中排泄が主たる排泄経路であることが示唆された。高用量群での胆汁中排泄は雄で 20.2%TAR であったが、雌では排泄速度が遅く、胆汁中排泄は 4.4%TAR に過ぎなかった。(参照 4)

表 8 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与群	5 mg/kg 体重						500 mg/kg 体重					
	雄			雌			雄			雌		
試料	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
排泄率	21.2	30.0	40.6	31.0	42.4	19.5	20.2	36.4	29.8	4.4	18.7	11.7

2. 植物体内運命試験

(1) 大麦

屋外で生育させた播種 3 週間後の大麦 (品種: Perry) に ^{14}C -プロスルホカルブを 4 kg ai/ha で 1 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理 7、14、161 及び 237 日後における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

収穫期において、成熟穀粒や麦わらで親化合物の残留は認められなかった。また、総残留放射能 (TRR) の 10% を超える代謝物は検出されず、可食部への移行性が低いと考えられた。

プロスルホカルブの大麦中における主要代謝経路は、①加水分解によりベンジルスルフィド (推定中間体) を介し、グルコースを含む分子との抱合により M が生成し、さらに M の酸化により K (スルホキシド) が生成する経路、②親化合物の加水分解、酸化により推定中間体である U が生成し、さらに抱合化、酸化により L となる経路であると考えられた。その他にはフェニル基の水酸化、プロピル基の水酸化及び数個の糖との抱合体の生成が考えられ、I、J、N、O、P、Q、R、S、T 等が同定された。(参

照 6)

表 9 処理 7、14、161 及び 237 日後における残留放射能濃度 (mg/kg)

試料 採取時期 (処理後日数)	未成熟茎葉			麦わら	成熟穀粒
	7 日	14 日	161 日	237 日	
残留放射能濃度	42.3	50.1	0.40	0.06	0.06

(2) 小麦

屋外で生育させた第一葉出現期から第二葉展開期の小麦(品種:Mercia)に ^{14}C -プロスルホカルブを 3.64 kg ai/ha の施用量で茎葉処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 280 日後の小麦試料中残留放射能濃度は表 10 に示されている。

穀粒中の残留放射能濃度は低レベルであり、抽出により 4 分画に分離したところ、いずれの分画も残留放射能濃度は 0.01 mg/kg 以下であった。麦わら中の残留放射能濃度も低レベルであり、塩酸還流後水溶性分画に 32.2%TRR (0.01 mg/kg) が抽出された。また、穀粒、麦わら中には親化合物及び代謝物は検出されなかった。(参照 7)

表 10 処理 280 日後の小麦試料中残留放射能濃度

残留放射能濃度 (mg/kg)	
穀粒	麦わら
0.012	0.039*

*: 2 回抽出の合算値

(3) えんどう

ポット (内径 29 cm) に入れた土壌に ^{14}C -プロスルホカルブを 4.05 kg ai/ha の施用量で土壌処理し、処理 1 日後に各ポットにえんどう (品種: Princess) の種子を土壌表面から約 3 cm の深さに播種し、植物体内運命試験が実施された。

成熟期のえんどう試料 (子実) 中残留放射能濃度は表 11 に示されている。

土壌処理後に栽培した成熟期の子実中残留放射能濃度は 0.05 mg/kg であり、その 58.4%TRR がリン酸緩衝液中に抽出され、約 29.7%がリジン等のアミノ酸に同化されていることが確認された。親化合物及び代謝物は検出されず、可食部への移行性は低いと考えられた。(参照 8)

表 11 成熟期のえんどう試料（子実）中残留放射能濃度

残留放射能濃度 (mg/kg)		
抽出物	抽出残渣	合計
0.004	0.05	0.05

(4) ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Manna 種）を植え付けた後、発芽 23 日前に ^{14}C -プロスルホカルブを 3.42 kg ai/ha で土壤に処理し、植物体内運命試験が実施された。

成熟期（処理 105 日後）の茎塊中の総残留放射能濃度は 0.097 mg/kg であったが、親化合物は検出されなかった。

塊茎のアセトニトリル抽出により、46.6%TRR が抽出され、さらに、本画分を酸加水分解したところ、U がわずかに検出された（2.9%TRR、0.003 mg/kg）。アセトニトリル抽出後の固体残渣からデンプンを抽出したところ、13.0%TRR（0.01 mg/kg）の残留放射能が検出された。デンプンの塩酸還流により、認められた残留放射能はグルコース中に存在することが確認された。（参照 9）

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

^{14}C -プロスルホカルブを米国（アイオワ州）の 2 地点の土壤（シルト質埴壤土）に 5 mg/kg となるように添加し、 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所で 1 年間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下でプロスルホカルブの分解は速やかであり、59 日後に総処理放射能（TAR）の 8.8% になり、V が 1.4%TAR 及び $^{14}\text{CO}_2$ が 43%TAR 検出された。推定半減期は 49 日であった。主要分解物としてプロスルホカルブが酸化された V のみが検出され、最大で 7%TAR（処理 18 日後）であった。また、試験終了時には、土壤結合残渣が 22~27%TAR、 $^{14}\text{CO}_2$ が 38~52%TAR 検出された。（参照 10）

(2) 好氣的土壤中運命試験②

^{14}C -プロスルホカルブを 3 種類の海外土壤 [シルト質埴壤土（スイス）、砂質埴壤土（英国）及びシルト質埴壤土（フランス）] に 5.36 mg/kg となるように添加し、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所で 42 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤より抽出された放射能は、処理 14 日後のシルト質埴壤土で 14.7% TAR、砂質埴壤土で 20.7%TAR、シルト質埴壤土で 35.7%TAR と急速な減少が認められた。42 日後にはそれぞれ 1.0、1.6 及び 4.5%TAR まで減

少し、放射能の多くは $^{14}\text{CO}_2$ であった。推定半減期は、シルト質埴壤土、砂質埴壤土及びシルト質埴壤土でそれぞれ 6.3、6.7 及び 9.3 日であった。(参照 11)

(3) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

^{14}C -プロスルホカルブをバイオメーターフラスコ内で米国（アイオワ州）の土壤（シルト質埴壤土）に 5 mg/kg となるように添加し、好氣的条件下で 28 日間インキュベートした。その後、滅菌蒸留水 200 mL で湛水して嫌氣的条件に誘導した後、31 日後にヘッドスペースを酸素から窒素に切り替えて合計 96 日間の好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

湛水後の水相抽出放射能は、96 日後の試料を除いて、1% TAR 以下であった。好氣的インキュベーションの 28 日後には、16% TAR が $^{14}\text{CO}_2$ として放出され、61% TAR はアセトン中に抽出可能で、非抽出性土壤結合残渣は 20% TAR であった。嫌氣的条件でのインキュベーション期間中では、アセトン中に抽出された総放射能の 94% あるいはそれ以上がプロスルホカルブと V の合計量であった。V が唯一の分解物であり、18 日後に最大で 6.8% TAR 検出され、その後、96 日後までに 0.9% TAR まで減少した。嫌氣的条件下におけるプロスルホカルブの推定半減期は 99 日と算出された。(参照 12)

(4) 土壤吸着試験

^{14}C -プロスルホカルブを用いて、4 種類の海外土壤[壤質砂土(ドイツ)、砂質埴壤土(英国)、壤土及びシルト質埴壤土(スイス)]及び1種類の国内土壤(砂壤土:群馬)について土壤吸脱着試験が実施された結果、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 27.0~56.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 712~2,760 であった。

脱着係数 K_{des} は、脱着の第一段階で 37.8~73.7、第二段階で 46.6~99.7 であり、脱着係数は吸着係数よりも大きかった。また、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は、第一段階で 1,050~3,780、第二段階で 1,250~5,490 であった。(参照 13)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -プロスルホカルブを pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 6 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 6.4 mg/L となるように添加し、25℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

プロスルホカルブは加水分解に対し安定で、30日後で90.5~93.7% TARが
残存しており、未同定分解物1及び2がわずかに検出された。(参照14)

(2) 水中光分解試験(緩衝液)

¹⁴C-プロスルホカルブを滅菌緩衝液(リン酸緩衝液:pH 7)に1.9 mg/L
の濃度で添加し、20°Cで10日間キセノンランプ光(光強度:45.6 W/m²、
測定波長:300~400 nm)を連続照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、プロスルホカルブが93.9% TAR 検出されたが、顕著な分
解でないことから、緩衝液中のプロスルホカルブの推定半減期は求められ
なかった。(参照15)

(3) 水中光分解試験(自然水)

¹⁴C-プロスルホカルブを滅菌自然水(英国、湖水、pH 7.37)に0.91 mg/L
の濃度で添加し、24.9°Cで50日間キセノンランプ光(光強度:15.5 W/m²、
測定波長:300~400 nm)を連続照射する水中光分解試験が実施された。
50日後に親化合物は47.0% TAR 検出され、分解物としてC、U、W及び
Xがそれぞれ3.3、1.1、5.3及び13.3% TAR 検出された。

プロスルホカルブの推定半減期は46.8日、東京における春の太陽光下
に換算すると93.5日であった。(参照16)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土(福島)及び火山灰土・埴壤土(熊本)を用いて、プロス
ルホカルブ及び分解物V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。

推定半減期は表12に示されている。(参照17)

表12 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期(日)	
			プロスルホカルブ	プロスルホカルブ+V
容器内試験	4.0 mg/kg	沖積土・埴壤土	22	23
		火山灰土・埴壤土	38	41
圃場試験	3.92 kg ai/ha	沖積土・埴壤土	8	8
		火山灰土・埴壤土	9	9

※圃場試験では粒剤、容器内試験では純品を使用

6. 作物残留試験

小麦及び大麦を用いて、プロスルホカルブ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 13 に示されている。残留値はいずれも定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 18)

表 13 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)	
					プロスルホカルブ	
					最高値	平均値
小麦 (玄麦) 2004~2005年	2	3,920	2	80-162	<0.01	<0.01
大麦 (玄麦) 2004~2005年	2	3,920	2	80-147	<0.01	<0.01

・処理方法は全面土壌散布とし、乳剤を用いた。

・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<を付して記載した。

上記の作物残留試験より、小麦及び大麦におけるプロスルホカルブの残留値が定量限界未満だったことから、推定摂取量は算定しなかった。

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている (参照 19)

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	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	Wistar ラット	雄 5	0、40、200、850 (経口)	850	—	投与による影響なし
	一般状態 (Irwin 法 /FOB 法)	Wistar ラット	雄 5	0、40、200、850 (経口)	200	850	投与 2~4 時間に下痢 (1 例)、投与 24 時間後に活動低下、円背位、脊柱の上方湾曲 (1 例) が観察された。
	直腸体温	Wistar ラット	雄 5	0、40、200、850 (経口)	200	850	投与 2 及び 4 時間後に体温低下

呼吸器系	呼吸数 換気量 毎分換気量	Wistar ラット	雄 6	0、40、200、850 (経口)	200	850	1 回換気量が 投与 30 分後及 び 1 時間 15 分 後以降に増加 し、毎分換気量 は 1 時間 15 分 ~2 時間 15 分 後まで増加し た。 呼吸速度が投 与 1 時間 45 分 後のみ 140% 増加
循環器系	血圧 心拍数 心電図	ビーグ ル犬	雄 4	0、20、200、 2,000 (経口)	20	200	投与 4 時間後 に心拍数が増 加し、RR 間隔 (心拍の間隔) 及び PR 間隔 (房室伝導時 間) が短縮し た。
腎機能	尿量 尿比重 Cre ナトリウム カリウム	Wistar ラット	雄 6	0、40、200、850 (経口)	40	200	尿量増加とナ トリウム排泄 が増加した。

ー：最小作用量は設定できなかった。

注) 検体は、循環器系に関する試験ではゼラチンカプセル、それ以外の試験ではコーン油に懸濁して用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プロスルホカルブを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 16 に示されている。(参照 20~23)

表 16 急性毒性試験結果概要

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 10 匹)	1,820	1,960	抑鬱、立毛、眼瞼下垂、肛門周囲の湿り(汚れ)、被毛の汚れ、流涙、胸腺の紫色斑点、肺蒼白化・赤色化、肝暗色化・蒼白化、脾暗色化、肛門周囲の汚れ、肝葉に黄色腫瘤、白色斑を伴う紫色の小型精巣 3,981 及び 5,000 mg/kg 体重投与群雄、5,000 mg/kg 体重投与群雌で全動物が死亡、各投与群で 1 匹以上の動物が死亡
	KFM-NMRI マウス (雌雄各 5 匹)	3,660	3,660	鎮静、呼吸困難、運動失調(雌)、円背位、側臥位、肺の斑状、肝の斑状(白色化~赤色化)、腸の赤色化 5,000 mg/kg 体重投与群雌雄で死亡
経皮	Stauffland 白色ウサギ (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)		血涙、血性鼻漏、軟便、活動低下、粗毛、鼻鏡の湿り、腹側部被毛の湿り、体重増加抑制 死亡例なし
		>4.72	>4.72	

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体: 0、40、200 及び 850 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、850 mg/kg 体重投与群の雌雄で低体重及び自発運動量抑制、雄で死亡が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 24)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

白色レグホーン成鶏 (一群雌 10 羽) を用いた強制経口 (原体: 0、970 及び 9,660 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油、初回投与 22 日後に 2 回目の投与) 投与による 44 日間の急性遅発性神経毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。

本試験において、9,660 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び摂餌量減少、970 mg/kg 体重/日以上投与群で下痢及び産卵数減少が認められたことから、無毒性量は 970 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 25)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

Stauffland 白色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。その結果、プロスルホカルブは眼及び皮膚に対し軽度の刺激性が認められた。(参照 26、27)

CBA/Ca/Ola/Hsd マウスを用いた皮膚感作性試験が局所リンパ節試験法 (LLNA 法) により実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。(参照 28)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、140、800 及び 4,500 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 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	140 ppm	800 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1	9	47	282
	雌	2	10	52	305

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

140 ppm 投与群の雌雄において、摂餌量減少及び体重増加抑制が認められたが、病理組織学的検査等で関連した毒性所見が認められなかったことから、体重増加抑制は、嗜好性低下による摂餌量減少に伴う二次的変化であると考えられた。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で腎比重量²増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 140 ppm (雄：9 mg/kg 体重/日、雌：10 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

(食餌効率、嗜好性等の検討に関しては[14. (1)～(3)]を参照)

表 18 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
4,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) ・び漫性の骨髓壊死及びリンパ組織壊死 ・肝比重量増加 ・肝細胞巣状壊死、肝細胞肥大、細胞質好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) ・び漫性の骨髓壊死及びリンパ組織壊死 ・肝比重量増加 ・肝細胞巣状壊死、肝細胞肥大、細胞質好酸性化
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少、体重増加抑制 ・腎比重量増加 ・α2u-グロブリン腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少、体重増加抑制 ・腎比重量増加
140 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、10、30、80 及び 200 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 19 に示されている。

本試験において、80 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加、BUN 及び Alb 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少、PLT 増加、PPT 延長 ・ α-1 グロブリン増加 ・ 腎比重量増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝細胞肥大、胆汁うっ滞、肝細胞空胞化、肝細胞好酸性化亢進 ・ 脾ヘモジデリン沈着 ・ 脾赤血球破壊亢進 ・ 蛋白様円柱形成を伴う軽度の腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少、PLT 増加 ・ 低体重 ・ 摂餌量減少傾向 ・ 腎比重量増加 ・ 腎尿細管上皮細胞空胞化
80 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ ALP 増加、BUN 及び Alb 減少 ・ 血清カルシウム減少 ・ 肝比重量増加 ・ 骨髓赤芽球性再生性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎絶対重量増加 ・ ALP 増加、BUN 及び Alb 減少 ・ 血清カルシウム減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 骨髓赤芽球性再生性過形成 ・ 肝細胞肥大、胆汁うっ滞、肝細胞空胞化、肝細胞好酸性化亢進
30 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹、ChE 測定群：一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、40 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において 200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で摂餌量増加及び食餌効率低下が認められたことから、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 31）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（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、2、10 及び 80 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢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 20 に示されている。

本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 32）

表 20 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重 ・ Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重 ・ Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・ MCV 増加 ・ 肝比重量増加 ・ ALP 増加
10 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹、1年間中間と殺群雌雄各 10 匹、最高用量群は中間と殺群のみで雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、45、400 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	45 ppm	400 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	1.9	17	48
	雌	0.5	2.3	20	57

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

45 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、病理組織学的検査等に関連した毒性所見が認められなかったことから、体重増加抑制は、嗜好性低下による摂餌量減少に伴う二次的変化であると考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 45 ppm（雄：1.9 mg/kg 体重/日、雌：2.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

(参照 33)

(食餌効率、嗜好性等の検討に関しては[14. (1)～(3)]を参照)

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ 尿量増加、尿比重量減少	・ 脳比重量増加
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 飲水量増加 	・ 体重増加抑制、摂餌量減少
45 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、600 及

び 2,400 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	600 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.7	67	269
	雌	7.2	85	350

本試験において、2,400 ppm 投与群の雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄: 67 mg/kg 体重/日、雌: 85 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 34)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.48	4.9	47
		雌	0.60	5.8	57
	F ₁ 世代	雄	0.50	4.9	48
		雌	0.53	5.8	57

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

親動物では 100 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたが、嗜好性低下による摂餌量減少に伴う二次的変化であると考えられた。

本試験において、親動物では、100 ppm 以上投与群の雄で線維化を伴う遠位尿管細管過形成、1,000 ppm 投与群の雌で尿管石灰化、児動物では、1,000 ppm 投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物雄で 10 ppm (P 雄: 0.48 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.50 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌: 5.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 5.8 mg/kg 体重/日)、児動物で 100 ppm (P 及び F₁ 雄: 4.9 mg/kg 体重/日、P 及び F₁ 雌: 5.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

(参照 35)

(食餌効率、嗜好性等の検討に関しては [14. (1) ~ (3)] を参照)

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,000 ppm	・糸球体腎症 ・遠位尿管細管過形成（線維化を伴う） ・皮質尿管細管拡張	毒性所見なし	・糸球体腎症 ・皮質尿管細管拡張	・尿管石灰化
	100 ppm 以上	毒性所見なし		・遠位尿管細管過形成（線維化を伴う）	毒性所見なし
	10 ppm			毒性所見なし	
児動物	1,000 ppm	・低体重	・低体重		
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 27 匹）の妊娠 6~20 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生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 26 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で認められた胸骨分節及び胸椎椎体の骨化遅延は、胎児の低体重に関連したものであり、発育遅延を示唆するものと考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等、胎児で低体重、矮小児等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 36）

表 26 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	・鼻汁分泌、流涎 ・肝絶対重量増加	・胸椎椎体分離 ・胸骨分節配列不整
50 mg/kg 体重/日以上	・鼻出血 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝、腎比重量増加	・低体重 ・矮小児 ・第 5 胸骨分節未骨化
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で死亡 (1 例)、流産 (9 例)、排便及び排尿の減少、体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。死亡動物または流産のために安楽死させた母動物には、消化管の上皮剥脱、肝の蒼白化及び軟化等が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群において母動物の死亡、流産が多くみられたために生存胎児数が著しく減少した。胎児の形態検査では、250 mg/kg 体重/日投与群で舌弓湾曲を有する腹の発生率が増加した (3/7、42.9%) が、この所見は本試験に用いた系統のウサギでよく観察される骨格変異であること、腹発生率は背景データの範囲 (0~57.1%) 内にあったことから、投与に関連しないものと考えられた。また、10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群では、13 肋骨 (痕跡) を有する胎児の発生率 (19.1~21.5%) 及び腹発生率 (73.3~85.7%) が増加したが、用量依存性がないこと、発生率がほぼ背景データの範囲 (胎児 : 0~23.2%、腹 : 0~82.4%) 内であったことから、投与に関連しないものと考えられた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群で母動物に死亡、流産等が認められ、胎児に生存数の著しい減少がみられたことから無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

1.3. 遺伝毒性試験

プロスルホカルブ (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 27 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、プロスルホカルブに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 38~41)