

表 27 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2PuvrA 株)	100~5,000 µg/7 [*] v-t (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	3.1~100 µg/mL (-S9) 0.5~100 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験 培養ヒトリンパ球細胞 (男女各 1 名)	10、20、40 µg/mL (-S9) 10、40、80 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験 ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄 5 匹)	雄：0、1,500、2,000、2,500 mg/kg 体重 雌：0、1,000、1,500、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(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

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)], 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [11. (2)] 及び 2 世代繁殖試験 (ラット) [12. (1)] の各試験では、食餌効率 (摂取した飼料 100 g につき増加した体重のグラム数) が算出されていないため、それぞれについて摂餌量と体重の群平均値から食餌効率 (食餌効率 = 体重増加量 / 摂餌量 × 100) を計算した。これを指標として、ラットの各混餌投与試験における摂餌量と体重増加量との関係を検討した。

本検討において、ラットを用いた 3 種類の試験について食餌効率を算出し、各試験における摂餌量と体重増加抑制との関連を検討したが、いずれの試験においても食餌効率による変化は認められなかった。体重は、投与 1 週に著しい減少を示し、これは毒性によるものよりむしろ、餌の嗜好性により影響を与えたことが示唆された。また、意義のある毒性所見が認められなかった用量では、体重増加の変動は摂餌量の変動のみで引き起こされたことが明らかであった。

これらのことから、体重増加抑制は摂餌量の低下で引き起こされたものであり、毒性を示す所見ではないと考えられた。(参照 42)

(2) 嗜好性試験 (ラット)

個別収容した SD ラットの雄を 10 匹ずつからなる 2 群に分け、色分け

したふたで識別した 2 つの飼料容器をケージの対立する隅に離して設置し、毎日容器の位置を入れ替えた。7 日間は両方の容器に基礎飼料を入れ、8~14 日は片方に基礎飼料、残りに検体含有飼料（45 及び 140 ppm）を入れて与えた。摂餌量は容器ごとに 2 週間毎日測定し、嗜好性試験（ラット）が実施された。

90 日間亜急性毒性試験（ラット）[10. (1)]及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[11. (2)]において、それぞれ 45 及び 140 ppm の投与量では、体重増加抑制及び摂餌量減少が観察された唯一の影響であったため、検体含有飼料としてこの 2 用量を用いた。

本試験において、ラットは基礎飼料を好む傾向が認められた。また、2 種類（45 及び 140 ppm）の飼料摂取パターンは、検体含有濃度が高いほど摂餌量は減少し、顕著で用量相関性のある回避を示した。したがって、検体含有飼料によりラットの嗜好性を低下させると考えられた。（参照 43）

（3）制限給餌試験（ラット）

90 日間亜急性毒性試験（ラット）[10. (1)]において認められた 140 ppm 投与群の摂餌量減少を再現するために、対照群及び 140 ppm 検体含有飼料を自由に摂取させた場合で比較した。また、摂餌量減少による成長への影響を明らかにするために、140 ppm 検体含有飼料を自由摂取させた場合と同量の基礎飼料を制限給餌した場合の動物の成長を比較した。また、制限給餌により正常の摂食パターンに影響があるか否かを、制限給餌の基礎飼料群と 140 ppm 検体含有飼料群で比較し、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた 28 日間の制限給餌試験が実施された。

本試験において、雄では自由摂取の 140 ppm 検体含有飼料群及び基礎飼料群の摂餌量及び体重に差は無く、140 ppm 検体含有飼料群で検体投与による毒性所見も認められなかった。雌では自由摂取の 140 ppm 検体含有飼料群で摂餌量減少及び低体重が認められた。しかし、制限給餌の 140 ppm 検体含有飼料群では検体投与による影響が認められなかった。したがって、28 日間の検体含有飼料自由摂取群で認められた影響は毒性ではなく、検体含有飼料に対する嗜好性によるものと考えられた。（参照 44）

（4）回復期間を含む 14 日間毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた強制経口（原体：0、4、40 及び 400/200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による 14 日間毒性試験が実施された。最高用量の 400 mg/kg 体重/日投与群で死亡が発生したため、雌で投与 3 日後、雄で投与 4 日後以降は 200 mg/kg 体重/日の投与

量に変更して投与を続けた。14日間連続強制経口投与後、14日間の回復期間を設けた。

コリン作動性反応を示す臨床症状が全検体投与群で認められたが、ChE活性阻害は400/200 mg/kg体重/日投与群の雌に限られ、回復期間終了時には認められなかった。

本試験において、400/200 mg/kg体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、同群の雌で赤血球ChE活性阻害(20%以上)、40 mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で4 mg/kg体重/日、雌で40 mg/kg体重/日であると考えられた。(参照45)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロスルホカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、プロスルホカルブは尿中排泄率が高く、また、胆汁中排泄が主たる排泄経路であることが示唆された。体内では腎臓、肝臓、血液等で比較的高い残留放射能が認められた。

大麦、小麦、えんどう及びばれいしょにおける植物体内運命試験の結果、プロスルホカルブの残留性は低く、可食部への移行性は低いと考えられた。植物体内でプロスルホカルブは多種の代謝物に変換され、検出された親化合物、代謝物ともに残留放射能濃度は0.01 mg/kg以下であった。また、プロスルホカルブを分析対象化合物とした小麦及び大麦における作物残留試験では、いずれも定量限界未満(<0.01 mg/kg)であった。

各種毒性試験結果から、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。

発生毒性試験において、ラットでは骨化遅延が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギにおいても奇形の増加は認められなかった。これらのことから、プロスルホカルブに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロスルホカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 28 に示されている。

表 28 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性毒性試験	雄：9 雌：10	雄：47 雌：52	雄雌：腎比重量増加等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	雄：10 雌：40	雄：40 雌：200	雄：摂餌量増加及び食餌効率低下 雌：体重増加抑制 (神経毒性は認められなかった)
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：1.9 雌：2.3	雄：17 雌：20	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められなかった)
	2世代繁殖試験	親動物 P雄：0.48 P雌：5.8 F ₁ 雄：0.50 F ₁ 雌：5.8 児動物 P雄：4.9 P雌：5.8 F ₁ 雄：4.9 F ₁ 雌：5.8	親動物 P雄：4.9 P雌：57 F ₁ 雄：4.9 F ₁ 雌：57 児動物 P雄：47 P雌：57 F ₁ 雄：48 F ₁ 雌：57	親動物 雄：遠位曲尿細管過形成（線維化を伴う） 雌：尿細管石灰化 児動物 雌雄：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：10 胎児：10	母動物：50 胎児：50	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：低体重及び矮小児等
マウス	18カ月間 発がん性試験	雄：67 雌：85	雄：269 雌：350	雌雄：低体重 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：50 胎児：50	母動物：250 胎児：250	母動物：死亡及び流産等 胎児：生存児数減少
イヌ	90日間 亜急性毒性試験	雌雄：30	雌雄：80	雌雄：ALP増加、BUN及びAlb減少等
	1年間 慢性毒性試験	雌雄：10	雌雄：80	雌雄：低体重等

1) 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

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世代繁殖試験の親動物の雄における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、ラットを用いた2世代繁殖試験の最小毒性量が4.9 mg/kg 体重/日であることから判断しても、ラットにおける無毒性量を1.9 mg/kg 体重/日としても安全性は担保されているものと考えられた。

食品安全委員会は、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である1.9 mg/kg 体重/日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。

ADI	0.019 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	馬尿酸	ベンゾイルアミノ-酢酸
C	ベンジルスルホン酸	フェニル-メタンスルホン酸
D	ベンジルメチルスルホキシド	メタンスルフィニルメチル-ベンゼン
E	ベンジルメチルスルホン	メタンスルホニルメチル-ベンゼン
F		2-{2-[(3,4-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-1,5-ジエニルメチル)-アミノ]-アセチルアミノ}-3-メルカプト-プロピオン酸
G		(5-ジプロピルカルバモイルスルファニルメチル-2-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-酢酸 あるいは 2-(5-ジプロピルカルバモイルスルファニルメチル-2-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-3-メルカプトプロピオン酸
H		ジプロピル-チオカルバミン酸 S-[(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-メチル]エステルとグルコースの結合物
I		プロピル-チオカルバミン酸 S-[4-(3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]エステル
J		ジプロピル-チオカルバミン酸 S-[ヒドロキシ-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]エステル
K		3-フェニルメタンスルフィニル-2-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-プロピオン酸
L		6-(2-ベンゾイルオキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸
M		3-ベンジルスルファニル-2-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-プロピオン酸
N		プロピル-[2-(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-プロピル]-チオカルバミン酸 S-ベンジルエステル
O		ジプロピル-チオカルバミン酸 S-[(3,4,5-トリヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ベンジル]エステル
P		6-{6-[2-(ベンジルスルファニルカルボニル-プロピル-アミノ)-1-メチル-エトキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメトキシ}-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸
Q		3,4,5,6-テトラヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸 2-{6-[2-(ベンジルスルファニルカルボニル-プロピル-アミノ)-1-メチル-エトキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメトキシカルボニル}-2-ヒドロキシ-エチルエステル

R		プロピル-チオカルバミン酸 <i>S</i> -ベンジルエステル
S		(2-ヒドロキシ-プロピル)-プロピル-チオカルバミン酸 <i>S</i> -(ヒドロキシ-ベンジル)エステル
T		ジプロピル-チオカルバミン酸 <i>S</i> -(ヒドロキシ-ベンジル)エステル
U		安息香酸
V	プロルホカ ルブスルホキ シド	1-[(フェニルメチル)スルフィニル]- <i>N,N</i> -ジプロピル-ホルムアミド
W		ベンジルアルコール
X		ベンズアルデヒド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PPT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 農薬抄録プロスルホカルブ (除草剤) : シンジェンタ ジャパン株式会社、平成 20 年 6 月 11 日改訂、一部公表予定
- 2 動物代謝 (ラット/血中濃度/単回経口/フェニル環標識) M-04 : Inveresk (英国)、2005 年、未公表
- 3 動物代謝 (ラット/吸収/分布/排泄/代謝物同定/単回経口/フェニル環標識) M-01 : Stauffer Chemical Co. Mountain View Research Center (米国)、1987 年、未公表
- 4 動物代謝 (ラット/吸収/排泄/組織内分布/代謝物同定/単回経口/フェニル環標識) M-03 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006 年、未公表
- 5 動物代謝 (ラット/排泄/組織分布/代謝物同定/単回・反復経口/フェニル環標識) M-02 : ICI Central Toxicology Laboratory (英国)、1992 年、未公表
- 6 植物代謝 (大麦/フェニル環標識) M-06 : Syngenta Crop Protection Inc. (米国)、2006 年、未公表
- 7 植物代謝 (小麦/フェニル環標識) M-07 : ICI Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国)、1991 年、未公表
- 8 植物代謝 (えんどう/フェニル環標識) M-08 : ICI Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国)、1992 年、未公表
- 9 植物代謝 (ばれいしょ/フェニル環標識) M-09 : ICI Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国)、1992 年、未公表
- 10 土壌代謝 (好気的条件/フェニル環標識) M-10 : Stauffer Chemical Co. Mountain View Research Center (米国)、1987 年、未公表
- 11 土壌代謝 (好気的条件/フェニル環標識) M-11 : RCC (スイス)、2004 年、未公表
- 12 土壌代謝 (好气的 - 嫌气的条件/フェニル環標識) M-13 : Stauffer Chemical Co. Mountain View Research Center (米国)、1987 年、未公表
- 13 土壌吸着脱着 (5 土壌/フェニル環標識) M-19 : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2004 年、未公表
- 14 加水分解 (緩衝液/フェニル環標識) M-16 : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2004 年、未公表
- 15 水中光分解 (滅菌緩衝液/フェニル環標識) M-17 : Huntingdon Life Science (英国)、2000 年、未公表
- 16 水中光分解 (滅菌自然水/フェニル環標識) M-18 : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2005 年、未公表
- 17 プロスルホカルブ 土壌残留性試験成績 : シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 18 プロスルホカルブ 作物残留性試験成績 : シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表

- 19 生体の機能に及ぼす影響 T-24 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
- 20 急性経口毒性(ラット/原体) T-01a : Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 21 急性経口毒性(マウス/原体) T-02 : RCC (スイス)、1986年、未公表
- 22 急性経皮毒性(ウサギ/原体) T-01b : Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 23 急性吸入毒性(ラット/原体) T-03 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)、1985年、未公表
- 24 急性神経毒性(ラット/原体) T-05 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2004年、未公表
- 25 急性遅発性神経毒性(ニワトリ/原体) T-06 : Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)、1986年、未公表
- 26 眼刺激性(ウサギ/原体) T-01d : Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 27 皮膚刺激性(ウサギ/原体) T-01c : Stauffer Chemical Co. Richmond Toxicology Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 28 皮膚感作性(マウス/原体) T-04 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1999年、未公表
- 29 90日間反復経口投与毒性(ラット/混餌/原体) T-08 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)、1985年、未公表
- 30 90日間反復経口投与毒性(イヌ/経口/原体) T-09 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)、1986年、未公表
- 31 反復経口投与神経毒性(ラット/90日間/経口/原体) T-12 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 32 1年間反復経口投与毒性(イヌ/経口/原体) T-14 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
- 33 反復経口投与毒性/発がん性併合(ラット/24ヶ月/混餌/原体) T-15 : ICI Americas Inc., Environmental Health Center (米国)、1988年、未公表
- 34 発がん性(マウス/18ヶ月/混餌/原体) T-16 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)、1986年、未公表
- 35 繁殖性(ラット/2世代/混餌/原体) T-17 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)、1986年、未公表
- 36 催奇形性(ラット/経口/原体) T-18 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)、1986年、未公表
- 37 催奇形性(ウサギ/経口/原体) T-19 : WIL Research Laboratories (米国)、1985年、未公表
- 38 変異原性(復帰突然変異/サルモネラ菌・大腸菌) T-20 : Zeneca Central Toxicology

- Laboratory (英国)、2000年、未公表
- 39 変異原性 (遺伝子突然変異/マウスリンホーマ細胞) T-21 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
- 40 変異原性 (染色体異常/培養ヒトリンパ球) T-22 : ICI Central Toxicology Laboratory (英国)、1990年、未公表
- 41 変異原性 (小核/マウス/骨髄細胞) T-23 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)、1985年、未公表
- 42 混餌試験における体重減少と摂餌量への影響の検討 (ラット/原体) T-25 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1999年、未公表
- 43 嗜好性試験 (ラット/混餌/原体) T-26 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2001年、未公表
- 44 制限給餌試験 (ラット/混餌/原体) T-27 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2004年、未公表
- 45 回復期間を含む14日間経口投与毒性試験 (ラット/経口/原体) T-07 : ICI Central Toxicology Laboratory (英国)、1991年、未公表
- 46 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-prosulfocarb_190821.pdf)
- 47 第203回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai203/index.html>)
- 48 第20回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai20/index.html)
- 49 プロスルホカルブの追加試料要求事項に対する回答書 : シンジェンタ ジャパン株式会社、2008年、未公表
- 50 第25回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai25/index.html)
- 51 第46回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai46/index.html)

