

(案)

農薬評価書

プロスルホカルブ

2009年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農薬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)	19
(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)	22
(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)	25
13. 遺伝毒性試験	26
14. その他の試験	26
(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	26
(2) 嗜好性試験 (ラット)	27
(3) 制限給餌試験 (ラット)	27
(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	29
・別紙1: 代謝物/分解物略称	32
・別紙2: 検査値等略称	34
・参照	35

<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	1月	29日	第271回食品安全委員会（報告）

<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
代田眞理子
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
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

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。

I. 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：pro sulfocarb (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

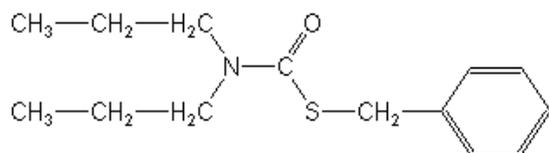
4. 分子式

C₁₄H₂₁NOS

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 ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -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 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)③]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 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -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) 分布

① 分布(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、あるいは 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、体内分布試験が

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

実施された。

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もの

(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	
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 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	
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 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、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)

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

③ 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 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		
性別												
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 ¹⁴C-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	未成熟茎葉			麦わら	成熟穀粒
	7 日	14 日	161 日	237 日	
採取時期 (処理後日数)					
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) に入れた土壤に ^{14}C -プロスルホカルブを 4.05 kg ai/ha の施用量で土壤処理し、処理 1 日後に各ポットにえんどう (品種: Princess) の種子を土壤表面から約 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。

土壤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°C、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日	23日
		火山灰土・埴壤土	38日	41日
圃場試験	3.92 kg ai/ha	沖積土・埴壤土	8日	8日
		火山灰土・埴壤土	9日	9日

※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巢 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、

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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） ・び漫性の骨髄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） ・び漫性の骨髄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）

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 ・骨髄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 ・骨髄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、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	・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曲尿細管過形成、1,000 ppm 投与群の雌で尿細管石灰化、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	<ul style="list-style-type: none"> 糸球体腎症 遠位曲尿細管過形成（線維化を伴う） 皮質尿細管拡張 	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 糸球体腎症 皮質尿細管拡張 	尿細管石灰化
	100 ppm 以上	毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> 遠位曲尿細管過形成（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	<ul style="list-style-type: none">・ 鼻汁分泌、流涎・ 肝絶対重量増加	<ul style="list-style-type: none">・ 胸椎椎体分離・ 胸骨分節配列不整
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none">・ 鼻出血・ 体重増加抑制・ 摂餌量減少・ 肝、腎比重量増加	<ul style="list-style-type: none">・ 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%）内であったことから、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)

表 27 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	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/プレート (+/-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
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） (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：遠位尿管細管過形成（線維化を伴う） 雌：尿管石灰化 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。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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	プロスルホカ 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（好氣的条件/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（好氣的条件/フェニル環標識）M-11：RCC（スイス）、2004 年、未公表
- 12 土壌代謝（好氣的 - 嫌氣的条件/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)