

|         |             |                              |  |                              |  |
|---------|-------------|------------------------------|--|------------------------------|--|
| 親動物への影響 | 15000 ppm   | ・体重増加抑制                      | ・卵巣絶対及び比重量低下                           | ・腹部膨満<br>・副腎比重量増加            | ・腹部膨満<br>・育成中体重増加抑制及び摂餌量低下(妊娠中及び授乳中は評価せず)<br>・性周期延長<br>・交尾率低下、受胎率低下、繁殖率低下<br>・卵巣絶対及び比重量低下、副腎絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量低下、下垂体絶対及び比重量増加、子宮絶対及び比重量低下<br>・卵巣小型化<br>・卵巣萎縮、卵胞数減少<br>・子宮ヘモジデリン沈着減少、血管壁フィブリノイド壊死減少、筋層菲薄化、扁平上皮化生<br>・下垂体前葉細胞空胞化 |
|         | 3000 ppm 以上 | ・摂餌量減少                       | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少                      | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少            | ・妊娠中体重増加抑制(3000 ppm 群のみ)(授乳中は体重増加)<br>・摂餌量減少(妊娠及び授乳中)(3000ppm群のみ)  |
|         | 600 ppm 以下  | 毒性所見なし                       |  | 毒性所見なし                       |  |
| 児動物への影響 | 15000 ppm   | ・腹部膨満<br>・性成熟遅延              | ・腹部膨満<br>・子宮絶対及び比重量低下                  | (十分な産児数が得られなかったため評価不可能)      |  |
|         | 3000 ppm 以上 | ・低体重及び体重増加抑制<br>・胸腺絶対及び比重量低下 | ・低体重及び体重増加抑制<br>・性成熟遅延<br>・胸腺絶対及び比重量低下 | ・低体重及び体重増加抑制<br>・胸腺絶対及び比重量低下 | ・低体重及び体重増加抑制<br>・胸腺絶対及び比重量低下、子宮絶対及び比重量低下   |
|         | 600 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)

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6 ~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母体ではいずれの群にも死亡は認められず、検体投与に起因する一般状態の変化も認められなかった。体重変化、摂餌量、剖検所見、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、

- ・ 吸収胚/死亡胎児数、生存胎児数、胎児の性比、胎児体重に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、各群に奇形、変異及び骨化遅延が散見されたが、その発生頻度はいずれも低く、対照群と検体投与群との間に差はみられなかった。1000 mg/kg 体重/日投与群の2母体の12胎児に口蓋裂が認められたが、口蓋裂は実施施設においてこの系統のラットで自然発生奇形として観察されており、本試験における発生頻度は実施施設における背景データ(0~3.5%)の上限とほぼ同様であることから、口蓋裂発現は検体投与によるものではないと考えられた。さらに、本試験で口蓋裂を有する胎児の母動物と交配した雄ラットは他の試験においても口蓋裂を有する胎児の親であったことから、本試験における口蓋裂発生には遺伝的要素が関わっている可能性が考えられた。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 34)

### (3) 発生毒性試験(ラット・高用量・確認試験)

ラットを用いた発生毒性試験[12. (2)]において、1000 mg/kg 体重/日投与群の胎児に観察された口蓋裂は検体投与によるとは考えられなかったため、Wistar ラット(一群雌20匹)の妊娠6~19日により高用量の本剤を強制経口(原体:0及び1500 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%MC水溶液)投与して催奇形性をさらに検討した。

母体では、いずれの群においても死亡は認められず、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化も認められなかった。1500 mg/kg 体重/日投与群において、投与期間中の摂餌量が減少したが、体重変化、剖検所見、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚/死亡胎児数、生存胎児数、胎児の性比、胎児重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児については、いずれの群にも奇形は認められなかった。1500 mg/kg 体重/日投与群の内臓及び骨格の変異を有する胎児の発現頻度には対照群との差は認められなかった。骨化進行度では、本剤投与群で中手骨の骨化数の減少が認められたが、この変化は背景データの範囲内であったことから、骨化数減少は検体投与の影響ではないと考えられた。

また、胸骨分節、後頭骨、仙尾椎及びその他の四肢骨における骨化状態には投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも1500 mg/kg 体重/日であると考えられた。

ラット発生毒性試験[12. (2)]で認められた口蓋裂は本剤投与によるものではないと考えられた。(参照 35)

### (4) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群各雌24匹)の妊娠6~28日に強制経口(原体:0、30、100及び300 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%MC水溶液)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物については300 mg/kg 体重/日投与群で体重が低値を示し、妊娠子宮重量を除

いた補正体重は 100 及び 300 mg/kg 体重/日投与群で低値を示した。摂餌量は 100 mg/kg 体重/日投与群では投与期間前半に、300 mg/kg 体重/日投与群では投与期間を通じて低かった。剖検及び着床所見（妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎盤重量）に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、胎児体重、生存胎児数、胎児の性比、奇形を有する胎児の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

### 1.3. 遺伝毒性試験

アミスルブロムの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス骨髓細胞を用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウス肝細胞を用いたコメットアッセイ、ラットの肝、前胃及び腺胃細胞を用いたコメットアッセイが実施された。

試験結果は表 31 に示されている。全ての試験において陰性であったことから、アミスルブロムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37～41）

表 31 遺伝毒性試験概要（原体）

| 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<br>(参照 37)               | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98,TA100,<br>TA1535,TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2uvrA 株) | 5~5000 µg/プレート (+/-S9)<br><br>陰性                       |
|                 | 遺伝子突然変異試験<br>(参照 38)              | マウスリンパ腫由来<br>L5178Y 細胞  | 2.5~20 µg/mL (-S9)<br>5~70 µg/mL (+S9)<br><br>陰性       |
|                 | 染色体異常試験<br>(参照 39)                | ヒト末梢血リンパ球   | 5.04~123 µg/mL (-S9)<br>73.4~240 µg/mL (+S9)<br><br>陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験<br>(参照 40)                   | ICR マウス骨髓細胞   | 雄：0, 500, 1000, 2000<br>mg/kg 体重(単回経口投与)<br><br>陰性     |
|                 | 小核試験<br>(参照 54)                   | Fischer ラット肝細胞  | 雌：0, 500, 2000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)<br><br>陰性          |
|                 | 不定期 DNA 合成<br>(UDS) 試験<br>(参照 41) | Fischer ラット肝細胞  | 雄：0, 400, 2000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)<br><br>陰性          |
|                 | コメットアッセイ<br>(参照 56)               | ICR マウス肝細胞  | 雄：0, 500, 2000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)<br><br>陰性          |

|                     |                        |                                     |    |
|---------------------|------------------------|-------------------------------------|----|
| コメットアッセイ<br>(参照 55) | Wistar ラット肝細胞          | 雌：0, 500, 2000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与) | 陰性 |
| コメットアッセイ<br>(参照 57) | Wistar ラット前胃及<br>び腺胃細胞 | 雌：0, 500, 2000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

土壤中分解物 D 及び植物固有代謝物 G について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。結果は表 32 に示されている。全ての試験において陰性であった。(参照 42~45)

表 32 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

| 被験物質  | 試験                  | 対象  | 投与量                              | 結果 |
|-------|---------------------|---|----------------------------------|----|
| 分解物 D | 復帰突然変異試験<br>(参照 42) | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98,TA100,TA1535,<br>TA1537)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)   | 0.064~5000 µg/プレー<br>ト (+/-S9)   | 陰性 |
|       | 小核試験<br>(参照 44)     | ICR マウス骨髄細胞   | 雄：53.0~210 mg/kg<br>体重/日(2回経口投与) | 陰性 |
| 代謝物 G | 復帰突然変異試験<br>(参照 43) | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98,TA100,TA1535,<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50~5000 µg/プレー<br>ト (+/-S9)      | 陰性 |
|       | 小核試験<br>(参照 45)     | ICR マウス骨髄細胞   | 雄：2000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)      | 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) 肝における催腫瘍性に関する検討試験

マウス及びラットを用いた発がん性試験[11. (2)及び(3)]の結果、高用量群の肝臓において催腫瘍性が認められたため、本剤の催腫瘍性に関する作用機序を解明するため、以下の試験を追加実施した。

追加実施した肝小核試験 (ラット) 及びコメットアッセイ (ラット及びマウス) の結果がいずれも陰性であったことから、本剤には遺伝子障害作用のないことが確認された。

##### i) 中期肝発がん性試験 (ラット)

イニシエーション処理 (*N*-ニトロソジエチルアミン (DEN) を 2000 mg/kg 体重/日の用量で 1 回腹腔内投与) した Fishcer ラット(1 群雄 20 匹、DEN 無処理群は 10 匹)を用いて、6 週間混餌 (原体：0、200、2000 及び 20000 ppm : 平均検体摂

取量は表 33 参照) 投与による肝中期発がん性試験が実施された。

表 33 ラットの中期肝発がん性試験における検体摂取量

|                         |      |      |       |       |
|-------------------------|------|------|-------|-------|
| 投与群 (ppm)               | 200  | 2000 | 20000 | 20000 |
| イニシエーション処理              | DEN  | DEN  | DEN   | —     |
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 12.0 | 120  | 1450  | 1800  |

20000 ppm 投与群及び DEN 無処理 20000 ppm 投与群で投与期間を通じて有意な体重増加抑制が認められた。摂餌量においては、20000 ppm 投与群及び DEN 無処理 20000 ppm 投与群で投与期間の大半で有意差はないものの高値傾向が認められた。2000、20000 及び DEN 無処理 20000 ppm 投与群において、肝絶対重量及び比重量が有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。全動物について剖検したが、肉眼的に検体投与に起因する変化は認められなかった。200 ppm 投与群では肝比重量の軽度な増加が認められた。本試験の結果、GST-P 陽性細胞巢の数及び面積は、ともに DEN 処置を施した 2000 ppm 以上の投与群では DEN 単独処置群と比較して有意に増加した。なお、DEN 無処置 20000 ppm 投与群では GST-P 陽性細胞巢の発生は認められなかった。

以上の結果より、本剤は 2000 ppm (120 mg/kg 体重/日) 以上で肝発がんプロモーション作用を有するが、200 ppm (12.0 mg/kg 体重/日) では作用しないことが示された。(参照 46)

## ii) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹、肝薬物代謝酵素活性測定用には一群雌雄各 4 匹) に 7 日間検体を混餌 (原体 : 0、200 及び 20000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。なお、陽性対照群として、フェノバルビタール (PB) (50 mg/kg 体重/日) を 7 日間強制経口投与する群を設けた。

表 34 ラット肝薬物代謝酵素誘導試験における平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 200 ppm | 20000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 21.1    | 1950      |
|                         | 雌 | 20.6    | 2080      |

20000 ppm 投与群雄では、投与開始 3 及び 7 日に体重増加抑制が認められ、摂餌量も有意に低下した。同群においては、剖検時、雌雄で肝絶対重量及び比重量が有意に増加した。肝薬物代謝酵素活性の測定において、雌雄の 20000 ppm 投与群で、PB 投与により特徴的に強く誘導される PROD 活性の顕著な増加 (13-15 倍) が認められた。また、EROD 活性、MFCOD 活性、T-OH 活性も陽性対照群

と同様に有意に増加した。一方、200 ppm 投与群では全ての測定項目で有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤は 20000 ppm (雄: 1950 mg/kg 体重/日、雌: 2080 mg/kg 体重/日) の用量で、雌雄のラットに PB に類似した肝薬物代謝酵素活性誘導能を示したが、200 ppm (雄: 21.1 mg/kg 体重/日、雌: 20.6 mg/kg 体重/日) 投与では誘導は認められなかった。(参照 47)

### iii) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹、肝薬物代謝酵素活性測定用には一群雌雄各 4 匹) に 7 日間検体を混餌 (原体: 0、100 及び 8000 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与し、その後、肝臓の薬物代謝酵素活性を測定する肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。なお、陽性対照群として、PB (50 mg/kg 体重/日) を 7 日間強制経口投与する群を設けた。

表 35 マウス肝薬物代謝酵素誘導試験における平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 100 ppm | 8000 ppm |
|-------------------------|---|---------|----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 13.4    | 1080     |
|                         | 雌 | 16.9    | 1310     |

体重変化において、検体投与群では有意な変化は認められなかった。陽性対照群では雌雄とも有意な体重増加抑制が認められた。摂餌量において、8000 ppm 投与群雌雄及び陽性対照群雌で、投与 3 日目に有意な低下が認められた。剖検時の臓器重量測定において、8000 ppm 投与群及び陽性対照群の雌雄の肝比重量が有意に増加した。肝薬物代謝酵素活性測定では、8000 ppm 投与群雌雄においてフェノバルビタール投与で特徴的に強く誘導される PROD 活性の有意な増加 (1.6~1.9 倍) が認められた。また、雌雄で EROD 活性が有意に増加し、有意差はないものの雄で T-OH 活性が増加した。

以上の結果より、本剤は 8000 ppm (雄: 1080 mg/kg 体重/日、雌: 1310 mg/kg 体重/日) の用量で、雌雄マウスにフェノバルビタールに類似した肝薬物代謝酵素活性誘導能を示したが、100 ppm (雄: 13.4 mg/kg 体重/日、雌: 16.9 mg/kg 体重/日) では誘導は認められなかった。(参照 48)

### iv) 複製 DNA 合成 (RDS) 試験

Wistar ラット及び ICR マウスを用いて、検体を単回強制経口投与ないし反復投与 (混餌) し、その後、単回投与では投与 24、39 及び 48 時間後、反復投与では 0、3 及び 7 日後に剖検し、肝臓での BrdU 取り込みを指標とした RDS 誘発率を測定した。なお、陽性対照群には、PB (50 mg/kg 体重/日) を経口投与した。

試験結果は表 36 に示されている。(参照 49~51)

表 36 RDS 試験概要

| 投与方法<br>試験期間                     | 供試<br>動物          | 1群当<br>り供試数 | 投与量<br>(mg/kg 体重)  | 試験成績   | 結果及び無毒性量<br>(mg/kg 体重)   |
|----------------------------------|-------------------|-------------|--|--|--|
| 単回投与<br>(強制<br>経口)<br>48時間<br>観察 | ラット<br><br>(参照49) | 雌雄<br>各5    | 0, 1000, 2000  | 2000 mg/kg 体重群雄で<br>肝重量増加<br>1000 mg/kg 体重以上の<br>投与群雌雄で RDS 誘発<br>率増加  | RDS 誘発能あり  |
| 反復投与<br>(混餌<br>投与)<br>7日間        | ラット<br><br>(参照50) | 雌雄<br>各4    | 0, 200, 2000,<br>10000 ppm<br>雄 : 14.6, 136, 572<br>雌 : 16.6, 150, 656 | 10000 ppm 群雄で3日<br>目に体重増加抑制<br>2000 ppm 群雄及び<br>10000 ppm 群雌雄で3<br>日に、10000 ppm 群雄<br>及び2000ppm 群雌は7<br>日に摂餌量減少、<br>2000 ppm 以上の群で3<br>日目に RDS 誘発率増加 | RDS 誘発能あり(3<br>日をピークとする<br>一過性的変化)<br><br>雄 : 14.6 (200 ppm)<br>雌 : 16.6 (200 ppm) |
|                                  | マウス<br><br>(参照51) | 雌雄<br>各4    | 0, 100, 8000 ppm<br>雄 : 15.3, 1020<br>雌 : 16.6, 1230                   | 8000 ppm 群雌雄で<br>3日目に摂餌量減<br>少、8000 ppm 群雄<br>で RDS 誘発率増加  | RDS 誘発能あり<br>(雄のみ)<br>雄 : 15.3 (100 ppm)<br>雌 : 16.6 (100 ppm)                     |

#### v) 肝臓での 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) の免疫組織化学染色及び 8-OHdG 測定試験及び活性酸素種測定試験

Wistar ラット (一群雌各 3 匹) に 7 日間検体を混餌 (原体 : 0 及び 10000 ppm) 投与した後、剖検し肝臓を用いて酸化ストレスマーカーである 8-OHdG の免疫組織化学染色を行い、8-OHdG 陽性率を算出した。マウスについては、7 日間反復経口投与による RDS 試験 (参照 51) のホルマリン固定標本を用いて試験が実施された。陽性対照群には、PB をラットには 500 及び 1500 ppm の濃度で 7 日間混餌投与し、マウスには 50 mg/kg 体重/日を 1 日 1 回、7 日間強制経口投与した。

また、Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) 及び ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に 7 日間検体を混餌 (原体 : 0 及び 10000 (ラット)、8000 (マウス) ppm) 投与した後、剖検し、各動物から摘出した肝臓の DNA を調製し、HPLC/ECD を用いて 8-OHdG を測定した。さらに、これらの動物の肝臓試料を用いて活性酸素種 (ROS) を測定した。

試験結果は表 37 に示されている。

8-OHdG 免疫染色の結果、雌ラットの 7 日間混餌投与において、10000 ppm の用量で 8-OHdG 陽性率に変化は認められず、肝臓に酸化ストレスを誘発しなかった。雌雄マウスの 7 日間混餌投与では、8000 ppm の用量で 8-OHdG 陽性率に増加傾向がみられたが、有意差は認められなかった。また、8-OHdG を HPLC/ECD を用い

て測定した結果、ラット及びマウスにおいても 8-OHdG 量に有意な増加は認められなかった。同じ動物の肝臓を用いて ROS を測定した結果、雌ラットでは有意な増加認められなかったが、雄ラット及び雄マウスでは有意な増加が認められた。

表 37 肝臓での酸化ストレス解析試験概要

| 投与方法<br>試験期間         | 供試動物               | 1 群当たり<br>供試数        | 投与量<br>(mg/kg 体重)    | 試験成績                                 |
|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| 反復投与<br>(混餌)<br>7 日間 | ラット<br><br>(参照 52) | 雌 3                  | 0, 10000 ppm         | 10000 ppm 群で 3 日に摂餌量減少。              |
|                      |                    |                      | 雌 : 1010             | 10000 ppm 群雌で 8-OHdG 陽性率変化なし。(免疫染色法) |
|                      | マウス<br><br>(参照 53) | 雌雄各 4                | 0, 8000 ppm          | 8000 ppm 群雌雄で 8-OHdG 陽性率変化なし。(免疫染色法) |
|                      |                    |                      | 雄 : 1020<br>雌 : 1230 |                                      |
|                      | ラット<br><br>(参照 70) | 雌雄各 5                | 0, 10000 ppm         | 8-OHdG 誘発なし。<br>(HPLC/ECD 法)         |
|                      |                    |                      | 雄 : 1240<br>雌 : 1050 |                                      |
|                      | マウス<br><br>(参照 71) | 雌雄各 5                | 0, 10000 ppm         | 8-OHdG 誘発なし。<br>(HPLC/ECD 法)         |
| 雄 : 1423<br>雌 : 1570 |                    |                      |                      |                                      |
| ラット<br><br>(参照 72)   | 雌雄各 5              | 0, 10000 ppm         | 雄で ROS 産生増加。         |                                      |
|                      |                    | 雄 : 1240<br>雌 : 1050 |                      |                                      |
| マウス<br>(参照 73)       | 雄 5                | 0, 8000 ppm          | ROS 産生増加。            |                                      |
|                      |                    |                      | 雄 : 1420             |                                      |

#### vi) 肝小核試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌 4 匹) を用いて、検体を単回経口 (原体 : 500 及び 2000 mg/kg 体重) 投与し、肝臓をコラゲナーゼ還流法により採取し、肝細胞を AO-DAPI (アクリジン (AO) 溶液と 4,6-diamino-2-phenylindole dihydrochloride (DAPI) 溶液の混合液) 染色液にて染色し、蛍光顕微鏡下で小核を有する肝細胞を計数する、小核試験が実施された。

その結果、いずれの処理群においても、溶媒対照群と比べ、小核を有する肝細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。2000 mg/kg 体重投与群では、3 日目に分裂頻度が溶媒対照群に比べ有意に減少したが、5 日目には完全に回復した。

本試験において、肝細胞の分裂頻度に有意な減少が認められたことから、肝細胞は十分に暴露されており、このような条件下で小核を有する肝細胞の出現頻度が



ずれの処理群においても有意に増加しなかったことから、本剤は *in vivo* 染色体異常誘発性を有しないものと判断された。(参照 54)

#### vii) コメットアッセイ

Wistar ラット及び ICR マウスに検体を単回強制経口投与又は 1 週間混餌投与した後、肝細胞を採取し、コメット標本を作製し、画像解析装置を用いてテールモーメントを計測するコメットアッセイが実施された。試験成績は表 38 に示されている。

本試験の結果、本剤はラット及びマウスの肝臓において DNA 損傷性を有しないものと判断された。(参照 55 及び 56、74 及び 75)

表 38 コメットアッセイの試験概要

| 採取部位 | 供試動物       | 1群当たり供試数 | 投与方法      | 投与量 (mg/kg 体重) | 試験成績             | 結果 |
|------|------------|----------|-----------|----------------|------------------|----|
| 肝臓   | ラット (参照55) | 雌 4      | 単回強制経口    | 0, 500, 2000   | テールモーメントの有意な増加なし | 陰性 |
|      | マウス (参照56) | 雄 4      | 単回強制経口    | 0, 500, 2000   | テールモーメントの有意な増加なし | 陰性 |
|      | ラット (参照74) | 雌雄各 5    | 混餌 (1 週間) | 0, 20000 ppm   | テールモーメントの有意な増加なし | 陰性 |
|      | マウス (参照75) | 雄 5      | 混餌 (1 週間) | 0, 8000 ppm    | テールモーメントの有意な増加なし | 陰性 |

以上の結果より、本剤の肝臓に認められた催腫瘍性は、本剤の遺伝子障害性に起因するものでなく、プロモーション作用によるものであり、ROS による酸化ストレス及び細胞増殖活性の亢進が関与している可能性が示唆された。よって、本剤は非遺伝毒性発がん物質に分類され、催腫瘍性には閾値が設定できるものと考えられた (肝腫瘍に関する無毒性量：ラット 2000 ppm；雄 96.0 mg/kg 体重/日、雌 129.2 mg/kg 体重/日、マウス 100 ppm；雄 11.6 mg/kg 体重/日)。

#### (2) 胃における催腫瘍性に関する検討試験

ラット前胃において認められた催腫瘍性の作用機序解明のため、コメットアッセイを追加実施した。

追加実施したコメットアッセイで陰性であり、その他の変異原性試験においても陰性であったことから、本剤には遺伝子障害作用のないことが確認された。

ラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、前胃腫瘍は雌の 10000 及び 20000 ppm 投与群でのみ認められ、これらの群では前胃粘膜の炎症、

潰瘍及び過形成が多発していた。これに対し、前胃腫瘍の認められなかった雌 2000 ppm 投与群及び雄投与群ではこれらの変化は認められなかった。従って、本剤の投与により誘発された前胃腫瘍は慢性的な炎症性刺激に起因した二次的作用によるものであると考えられた。

前胃におけるびらん・潰瘍は、化学物質や絶食等により極めて短期間で発現することが知られている。本試験において 52 週間投与の慢性毒性群ではこれらの病変が認められていないことから、発がん性群において認められた前胃の非腫瘍性病変は本剤の直接作用によるものとは考えられなかった。前胃病変の認められた雌の 10000 及び 20000 ppm 投与群では死亡率が増加し、体重増加量が減少していた。特に 52～104 週の体重増加量は 10000 及び 20000 ppm 投与群でそれぞれ対照群の 12%及び 1%であり、この期間の動物は極めて状態不良であったことが推察された。一方マウスでは、発がん性試験において雌雄ともに前胃病変及び発がんは認められず、著しい体重増加抑制も認められなかった。よって、前胃粘膜の炎症、潰瘍及び過形成の発現には、52～104 週以降で認められた体重増加抑制などの長期間にわたる状態不良が関係しているものと推察された。

以上の結果から、ラット前胃における催腫瘍性は、遺伝子障害性に起因するものではなく、本剤の長期間投与により状態不良となった動物の前胃に潰瘍等が誘発され、それによる二次的なものと考えられた。

#### i) コメットアッセイ

Wistar ラットに検体を単回強制経口投与した後、胃（前胃及び腺胃）粘膜上皮細胞を採取し、コメット標本を作製し、画像解析装置を用いてテールモーメントを計測するコメットアッセイが実施された。

試験成績は表 39 に示されている。

本試験の結果、本剤はラットの胃（前胃及び腺胃）において DNA 損傷性を有しないものと判断された。（参照 57）

表 39 コメットアッセイの試験概要

| 採取部位       | 供試動物 | 1群当たり供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg 体重) | 試験成績             | 結論 |
|------------|------|----------|------|----------------|------------------|----|
| 胃 (前胃及び腺胃) | ラット  | 雌 4      | 経口   | 0, 500, 2000   | テールモーメントの有意な増加なし | 陰性 |

#### (3) 繁殖成績低下に関する検討試験

2 世代繁殖試験[12. (1)]の 3000 及び 15000 ppm 投与群において、雌雄の性成熟遅延及び雌の卵巣機能低下が認められ、15000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌では繁殖能の顕著な低下が認められた。これらの動物では哺育期に明瞭な体重増加抑制が認められたことから、これらの影響は発育抑制に関連した変化と考えられた。一方、性成熟及び生

生殖器の発達に各種性ホルモンも関連することから、本剤の性ホルモンへの影響を検討した。また、卵巣影響時期を推定するため、発生毒性試験（高用量・確認試験）[12.(3)]で得られた胎児卵巣の組織学的検査を実施した。

試験結果は表 40 に示されている。

試験結果から、本剤は抗エストロゲン作用及び抗アロマターゼ作用を有せず、器官形成期のラット胎児卵巣に対し卵胞形成には影響を与えないことから、生殖器、性ホルモン及び胎児卵巣に直接影響しないことが確認された。従って、2 世代繁殖試験における F<sub>1</sub> 動物の性成熟及び雌性生殖器への影響は、出生後に上記以外の要因によりもたらされたものと推察された。即ち、哺育期における著明な体重増加抑制により正常な発育が抑制された結果発現したものと判断された。（参照 58～61）

表 40 繁殖成績低下に関する検討試験概要

| 試験の種類<br>期間                        | 供試<br>動物 | 1 群当<br>たり供試数 | 投与<br>方法 | 投与量<br>(mg/kg 体重)  | 試験成績及び<br>無毒性量(mg/kg 体重)  |
|------------------------------------|----------|---------------|----------|--|---|
| ホルモン<br>測定<br>28 日間<br><br>(参照 58) | ラット      | 雌雄各 8         | 混餌       | 0, 600, 20000<br>ppm<br><br>雄: 47.7, 1510<br>雌: 54.0, 1760 | 20000 ppm 群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少、雌雄比重量増加<br><br>生殖器及び性ホルモンに影響なし。<br><br>雄: 47.7、雌: 54.0  |
| 子宮肥大<br>抑制<br>4 日間<br><br>(参照 59)  | ラット      | 雌 6           | 経口       | 0、60、<br>300、1500  | 1500 ppm 群で体重増加抑制。<br>子宮絶対及び比重量、子宮粘膜上皮細胞増殖活性(RDS 誘発性)に変化なし。<br>抗エストロゲン作用なし。<br><br>雌: 300 |
| アロマター<br>ゼ活性阻害<br>5 日間<br>(参照 60)  | ラット      | 雌 6           | 経口       | 0、300、1500   | 抗アロマターゼ活性なし<br><br>雌: 1500  |
| 胎児卵巣へ<br>の影響<br><br>(参照 61)        | ラット      | 雌 20          | 経口       | 0、1500   | 原始卵胞数及びアポトーシス小体数に変化なし。<br>胎児の卵巣の卵胞形成に影響なし。<br><br>雌: 1500                                 |

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「アミスルブロム」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中では  $C_{max}$  は 2~12 時間、 $T_{1/2}$  は 8~35 時間であった。血液中では  $C_{max}$  は 2~24 時間、 $T_{1/2}$  は 18~121 時間であった。血漿及び血液中の  $C_{max}$  は雄よりも雌の方が、また、 $tri-^{14}C$ -アミスルブロムより  $ind-^{14}C$ -アミスルブロムの方が高かった。投与量及び標識位置に係わらず、投与後 120 時間に 79.7% TAR 以上が糞中に排泄された。胆汁中への排泄率は低用量投与時で約 40% TAR、高用量投与時で 1~3% TAR であった。

アミスルブロムの単回投与後、投与量によらず、投与放射能の大部分は消化管から検出され、次いで肝臓、腎臓、血漿に主に分布していた。時間の経過に伴い、それらの比率は減少した。120 時間後では、肝臓、腎臓、消化管（低用量投与時）、全血、血球及び血漿からは低濃度の放射能が検出されたが、その他の組織は全て検出限界未満であった。主要代謝経路は、トリアゾール環側鎖の脱離（D）及びインドール環 2 位のメチル基の水酸化（B）と、これらの両反応（E）であった。また、これらの代謝物は胆汁中ではグルクロン酸抱合体として検出された。胆汁中の代謝物はその約半分が消化管より再吸収された後、更に代謝を受け再び主として胆汁中に排泄された。

ぶどう、ばれいしょ及びトマトを用いた植物体内運命試験が実施された。標識したアミスルブロム散布後の総残留放射能のほとんどは、果実及び（茎）葉の表面洗浄液中から検出された。いずれの作物においても、残留放射能のほとんどはアミスルブロムであり、ぶどう果実で 83.4~84.3% TRR、ばれいしょ塊茎で 82.2% TRR、トマト果実で 91.5~92.0% TRR、ぶどう葉で 52.1~58.3% TRR、ばれいしょ茎葉で 74.9~77.8% TRR、トマト茎葉で 85.3~88.1% TRR を占めた。その他の代謝物として、B、C、D、G、H 及び I が検出されたが、ぶどう及びトマト果実で 1.2% TRR 以下、ぶどう葉及びばれいしょ及びトマト茎葉で 3.0% TRR 以下であった。植物間の代謝様式に大きな差はみられなかった。

土壌中運命試験を実施したところ、好氣的土壌におけるアミスルブロムの推定半減期は 17 日で、主な分解物は D であった。

土壌表面光分解試験では、推定半減期は照射区で 12.5 日、暗所区で 10.9 日であり、光照射による消失速度への影響は小さいことが示唆された。主要分解物は D であった。

アミスルブロムの土壌吸着試験を 5 種類の土壌を用いて実施したところ、吸着係数は  $K_{ads}=147\sim378$ 、有機炭素含量による補正吸着係数は  $K_{oc}=8160\sim44200$  であった。アミスルブロムは 5 種類全ての土壌において非移動性と判断された。

加水分解運命試験においては、アミスルブロムは、アルカリ性条件下で加水分解され、その半減期は pH 4、7 及び 9 の緩衝液において、それぞれ 78.5 日、76.5 日及び 5.0 日であった。主要分解物は、pH 4 及び 7 では D、pH 9 では D、L 及び Q であった。

滅菌緩衝液及び滅菌自然水で実施した水中光分解試験において、いずれの標識体においてもアミスルブロムは光照射により速やかに分解し、半減期は滅菌緩衝液中で 6.1 時間、滅菌自然水中で 4.7 時間と算出された。主な光分解物は、2 種類の環の間の開裂によって生成した M、O、P、Q、S、T 及び U であった。また、自然太陽光（北緯 35°、春）下でのアミスルブロムの半減期は滅菌緩衝液を用いた場合には 26.2 時間、滅菌自然

水を用いた場合は 20.2 時間と推定された。

火山灰・埴土、沖積・埴壤土及び沖積・砂壤土を用いて、アミスルブロム及び分解物 D を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）を実施したところ、アミスルブロムの推定半減期は 7.3~78.0 日、アミスルブロムと分解物 D の含量として 23.4~210 日であった。

野菜及び果実を用いて、アミスルブロムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、アミスルブロムの最高値は、最終散布 21 日後に収穫したぶどう（小粒種）の 1.21 mg/kg であった。

ラットの急性経口及び急性経皮 LD<sub>50</sub> は雌雄でそれぞれ 5000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC<sub>50</sub> は雌雄で 2.85 mg/L/超であった。

分解物 D の急性経口 LD<sub>50</sub> はラットの雌で 50~300 mg/kg 体重、代謝物 G の急性経口 LD<sub>50</sub> はラットの雌で 2000mg/kg 体重超であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験では陰性であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 171 mg/kg 体重/日、イヌで 300 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 11.1 mg/kg 体重/日、マウスで 11.6 mg/kg 体重/日、イヌで 10 mg/kg 体重/日であった。

腫瘍性病変に関しては、ラットでは 10000 ppm 以上投与群雌雄で、マウスでは 800 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫が増加し、ラットの 10000 ppm 以上投与群雌では、前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が低頻度ながら発生した。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物とも 48.5 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に関しては、15000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌の繁殖率が著しく低下した。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児とも 1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウス肝細胞を用いたコメットアッセイ、ラットの肝、腺胃及び前胃細胞を用いたコメットアッセイが実施された。その結果、全ての試験において陰性であったことから、アミスルブロムに遺伝毒性はないものと考えられた。

土壌中分解物 D 及び植物固有代謝物 G の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。

発がん性試験の結果、高用量群のラット及びマウスの肝臓で肝細胞腺腫が増加し、本剤の催腫瘍性に関する作用機序を解明するため、ラットを用いた中期肝発がん性試験、ラット及びマウスを用いた薬物代謝酵素誘導試験、ラット及びマウスを用いた RDS 試験、ラット及びマウスの肝臓での 8-OHdG 免疫組織化学染色及び測定試験、肝での ROS 測定試験、ラットを用いた肝小核試験、ラット及びマウスを用いたコメットアッセイが

実施された。その結果、肝小核試験及び comet assay で陰性であったことから、本剤には遺伝子障害作用はないことが確認された。ラット中期肝発がん性試験において GST-P 陽性細胞巢の発現が増加したこと、ラット及びマウスの薬物代謝酵素誘導試験において PB で誘導される薬物代謝酵素と類似の薬物代謝酵素活性が誘導されたこと、ラット及びマウスの RDS 試験において肝細胞増殖が認められたことから、本剤は肝発がんプロモーション作用を有することが確認された。さらに 8-OHdG の免疫染色及び測定結果から、本剤はマウス及びラットいずれにおいても 8-OHdG を増加させなかった。一方、ROS 産生の増加が認められ、本剤は肝臓において軽度に酸化ストレスを増加させることが示され、この増加は肝薬物代謝酵素の誘導に関連したものと考えられた。

ラット前胃における催腫瘍性の作用機序解明のため、ラットの胃を用いた comet assay を実施したが、陰性であった。本剤は、他の変異原性試験においても陰性であったことから、遺伝子障害作用のないことが確認された。前胃に腫瘍の認められた雌ラットでは、死亡率が増加し、顕著な体重増加抑制が認められ、長期間状態不良であったことが推察され、そのために前胃粘膜の炎症、潰瘍及び過形成が多発したと考えられた。よって、本剤の投与により誘発された前胃腫瘍は慢性的な炎症性刺激に起因した二次的作用によるものであると考えられた。

以上のメカニズム試験及び遺伝毒性試験結果から、ラット及びマウスに認められた、肝細胞腺腫、前胃扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、アミスルブロムの評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2 世代繁殖試験の 3000 及び 15000 ppm 投与群において、雌雄の性成熟遅延及び雌の卵巣機能低下が認められ、15000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌では繁殖能の顕著な低下が認められた。性成熟及び生殖器の発達には各種性ホルモンも関連することから、本剤の性ホルモンへの影響を検討するために、ラットを用いたホルモン測定試験、子宮肥大抑制確認試験、抗アロマターゼ活性確認試験、ラット胎児の卵巣影響確認試験を実施した。これらの試験結果から、本剤は抗エストロゲン作用及び抗アロマターゼ作用を有せず、器官形成期のラット胎児卵巣に対し卵胞形成には影響を与えないことから、生殖器、性ホルモン及び胎児卵胞に本剤投与が直接影響しないことが確認された。従って、繁殖毒性試験における F<sub>1</sub> 動物の性成熟及び雌性生殖器への影響は、哺育期における著明な体重増加抑制により正常な発育が抑制された結果、発現したものと判断された。

各種試験結果から、アミスルブロム投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び胃に認められた。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をアミスルブロム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 41 に示されている。

表 41 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<br>(mg/kg 体重/日)  | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)   | 備考 <sup>2</sup>                                |
|-----|------------------------------|---|---|--|
| ラット | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 雄：171<br>雌：587  | 雄：525<br>雌：1880   | 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等                               |
|     | 2年間<br>慢性毒性<br>/発がん<br>性併合試験 | 雄：11.1<br>雌：14.3  | 雄：96.0<br>雌：129   | 雌雄：体重増加抑制、肝比重量増加、小葉中間帯肝細胞空胞化増加等                |
|     | 2世代<br>繁殖<br>試験              | 親・児動物<br>P雄：48.5<br>P雌：53.0<br>F <sub>1</sub> 雄：59.0<br>F <sub>1</sub> 雌：64.6 | 親・児動物<br>P雄：240<br>P雌：261<br>F <sub>1</sub> 雄：307<br>F <sub>1</sub> 雌：338 | 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少<br>児動物：体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量低下等    |
|     | 発生毒性<br>試験                   | 母動物：1000<br>胎児：1000   | 母動物：－<br>胎児：－   | 母動物：毒性所見なし<br>胎児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない)       |
|     | 発生毒性<br>試験(高<br>用量のみ)        | 母動物：1500<br>胎児：1500   | 母動物：－<br>胎児：－   | 母動物：毒性所見なし<br>胎児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない)       |
| マウス | 18カ月間<br>発がん性<br>試験          | 雄：11.6<br>雌：13.5  | 雄：97.8<br>雌：121   | 雌雄：盲腸粘膜、粘膜下織及び<br>粘膜下織細静脈壁細胞内色素<br>沈着増加等       |
| イヌ  | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 雄：300<br>雌：300  | 雄：1000<br>雌：1000  | 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等                               |
|     | 1年間<br>慢性毒性<br>試験            | 雄：10<br>雌：10  | 雄：100<br>雌：100  | 雌雄：体重増加抑制                                      |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験                   | 母動物：30<br>胎児：300  | 母動物：100<br>胎児：－   | 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少<br>胎児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない) |

－：最小毒性量は設定できなかった。

<sup>2</sup>：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

|              |                |
|--------------|----------------|
| ADI          | 0.1 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験         |
| (動物種)        | イヌ             |
| (期間)         | 1 年間           |
| (投与方法)       | 強制経口投与         |
| (無毒性量)       | 10 mg/kg 体重/日  |
| (安全係数)       | 100            |



<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 略称 | 化学名  |
|----|--|
| B  | 3-(3-ブromo-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド                        |
| C  | 3-(3-ブromo-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド                |
| D  | 3-ブromo-6-フルオロ-2-メチル-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール   |
| E  | 3-ブromo-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール  |
| F  | 3-ブromo-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール                                |
| G  | 2-[(1- <i>N,N</i> -ジメチルアミノスルホニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニルアミノ]-4-フルオロ安息香酸                                       |
| H  | 2-[(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニルアミノ]-4-フルオロ安息香酸   |
| I  | 3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-3-オキソインドリン-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド                       |
| J  | 3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)-6-フルオロ-2-メチルインドール   |
| K  | 3-ブromo-6-フルオロ-2-メチル-1-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール   |
| L  | 3-ブromo-6-フルオロ-2-メチルインドール  |
| M  | 2-アセチルアミノ-4-フルオロ安息香酸   |
| N  | 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸   |
| O  | 2-アセチルアミノ-4-フルオロ-ヒドロキシ安息香酸   |
| P  | 2,2'-オキシビス(6-フルオロ-2-メチルインドリン-3-オン)   |
| Q  | 1-( <i>N,N</i> -ジメチルアミノスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸   |
| R  | 1-( <i>N,N</i> -ジメチルアミノスルホニル)-1,2,4-トリアゾール   |
| S  | 1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸   |
| T  | 1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール   |
| U  | 5-( <i>N,N</i> -ジメチルアミノスルホニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール   |
| V  | 3-(3-ブromo-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド, <i>O</i> -抱合体         |
| W  | 3-(3-ブromo-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)- <i>N,N</i> -ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド, <i>O</i> -抱合体 |

| 略称 | 化学名   |
|----|---|
| X  | 6-(3-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール-1-イルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸 |
| Y  | 3-ブロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール, O-抱合体                               |