

農薬評価書  
アミスルブロム  
(第2版)

2009年9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 .....	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿 .....	4
○ 要約 .....	6
I. 安全性に係る試験の概要 .....	7
1. 用途 .....	7
2. 有効成分の一般名 .....	7
3. 化学名 .....	7
4. 分子式 .....	7
5. 分子量 .....	7
6. 構造式 .....	7
7. 開発の経緯 .....	7
II. 安全性に係る試験の概要 .....	8
1. 動物体内運命試験 .....	8
(1) 吸収 .....	8
(2) 分布 .....	9
(3) 代謝物同定・定量 .....	11
(4) 排泄 .....	13
(5) 腸肝循環 .....	14
2. 植物体内運命試験 .....	16
(1) ぶどう .....	16
(2) ばれいしょ .....	16
(3) トマト .....	17
3. 土壌中運命試験 .....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験 .....	18
(2) 土壌表面光分解試験 .....	19
(3) 土壌吸着試験 (アミスルプロム) .....	20
(4) 土壌吸着試験 (土壌中分解物 D) .....	20
4. 水中運命試験 .....	20
(1) 加水分解試験 .....	20
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液) .....	21
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水) .....	21
5. 土壌残留試験 .....	22
6. 作物残留試験 .....	22

7. 一般薬理試験 .....	23
8. 急性毒性試験 .....	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	24
10. 亜急性毒性試験 .....	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	26
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット) .....	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	27
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	28
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス) .....	31
12. 生殖発生毒性試験 .....	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	32
(2) 発生毒性試験(ラット) .....	34
(3) 発生毒性試験(ラット・高用量・確認試験) .....	34
(4) 発生毒性試験(ウサギ) .....	35
13. 遺伝毒性試験 .....	35
14. その他の試験 .....	37
(1) 肝における催腫瘍性に関する検討試験 .....	37
(2) 胃における催腫瘍性に関する検討試験 .....	41
(3) 繁殖成績低下に関する検討試験 .....	42
(4) 卵巣機能及び発達への影響確認試験 .....	43
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	49
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	53
・別紙2: 検査値等略称 .....	54
・別紙3: 作物残留試験成績 .....	55
・別紙4: 推定摂取量 .....	61
・参照 .....	62

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2006年 3月 24日 農林水産省から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：ばれいしょ、だいず等）
- 2006年 4月 3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0403001号）
- 2006年 4月 4日 関係書類の接受（参照1～62）
- 2006年 4月 6日 第138回食品安全委員会（要請事項説明）（参照63）
- 2006年 8月 28日 第3回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照64）
- 2007年 6月 28日 追加資料受理（参照65～71）
- 2007年 7月 27日 第13回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照72）
- 2007年 9月 5日 第26回農薬専門調査会幹事会（参照73）
- 2007年 9月 20日 第207回食品安全委員会（報告）
- 2007年 9月 20日より10月19日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 10月 23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
- 2007年 10月 25日 第212回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照74）
- 2008年 4月 30日 残留農薬基準告示（参照75）、初回農薬登録

### －第2版関係－

- 2008年 12月 24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（適用拡大：ぶどう、てんさい等）
- 2009年 1月 20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0120001号）、関係書類の接受（参照76～78）
- 2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（要請事項説明）（参照79）
- 2009年 2月 13日 追加資料受理（参照80～82）
- 2009年 7月 21日 第53回農薬専門調査会幹事会（参照83）
- 2009年 9月 9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 9月 10日 第301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>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉直子(委員長)  
見上 彪(委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\*: 2009年7月9日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	平塚 明
廣瀬雅雄(座長代理)	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	柳井徳磨
上路雅子	津田洋幸	山崎浩史
臼井健二	出川雅邦	山手丈至
江馬 眞	長尾哲二	與語靖洋
大澤貫寿	中澤憲一	吉田 緑
太田敏博	納屋聖人	若栗 忍
大谷 浩	成瀬一郎	
小澤正吾	布柴達男	
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三	林 眞	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理\*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

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

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎\*\*\*

西川秋佳\*\*

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(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

三枝順三\*\*\*

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

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

\*\*\* : 2009年4月28日から

## 要 約

スルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤である「アミスルブロム」(CAS No. 348635-87-0) 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(ぶどう、ばれいしょ及びトマト)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、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、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。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで肝細胞腫瘍及び前胃腫瘍、マウスで前胃腫瘍が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

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。

## I. 安全性に係る試験の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アミスルブロム

英名：amisulbrom (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：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)-  
N,N-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド

英名：3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-  
N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

CAS (No. 348635-87-0)

和名：3-[(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-1-イル)スルホニル]-  
N,N-ジメチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド

英名：3-[(3-bromo-6-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl]-  
N,N-dimethyl-1*H*-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

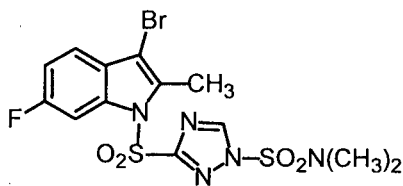
### 4. 分子式

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

### 5. 分子量

466.31

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

アミスルブロムは、1999年に日産化学工業株式会社により開発されたスルファモイルトリアゾール骨格を有する新規殺菌剤である。本剤は、卵菌類に属する疫病菌やべと病菌に低薬量で殺菌活性を示すことが確認された。作用機序は卵菌類のミトコンドリア内電子伝達系複合体 IIIQ<sub>i</sub> サイトの阻害であることから、既存薬剤（フェニルアמיד系、ストロビルリン系殺菌剤等）に耐性を示す系統の菌株にも有効な殺菌剤であることが示唆されている。

今回、日産化学工業株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（ぶどう、てんさい等）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、インドール環の6員環の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの([ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム)及びトリアゾール環の5位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの([tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム)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アミスルブロムに換算した。代謝物/分解物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 12 匹）に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）または 1,000 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、血液中放射能濃度推移は表 2 に示されている。低用量群の血漿中薬物動態は、投与 2~6 時間後に最高濃度(C<sub>max</sub>)に達し、血漿中における消失半減期(T<sub>1/2</sub>)は、18~35 時間であった。高用量群では、6~12 時間後に C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は、8~13 時間であった。血漿中 C<sub>max</sub> は雄よりも雌の方が、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムより[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの方が高かった。

血液中では、低用量群で投与 2~6 時間後に C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は、23~121 時間であった。高用量群で 6~24 時間後に C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は 18~121 時間であった。血液中においても、C<sub>max</sub> は雄よりも雌の方が、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムより[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの方が高かった。また、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを投与した場合に、血漿中と比較して T<sub>1/2</sub> が長かったが、C<sub>max</sub> は血漿中とほぼ同様の結果であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	[ind- <sup>14</sup> C]アミスル ブロム		[tri- <sup>14</sup> C]アミスル ブロム		[ind- <sup>14</sup> C]アミスル ブロム		[tri- <sup>14</sup> C]アミスル ブロム	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	2	2	3	6	12	12	6	12
C <sub>max</sub> (mg/L)	4.80	5.96	2.07	3.27	22.0	30.4	12.4	21.8
T <sub>1/2</sub> (時間)	34.5	19.5	25.7	17.5	13.1	12.9*	8.3	8.3

\*：各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲に適合していない。

表 2 血液中放射能濃度推移

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	[ind- <sup>14</sup> C]アミスル プロム		[tri- <sup>14</sup> C]アミスル プロム		[ind- <sup>14</sup> C]アミスル プロム		[tri- <sup>14</sup> C]アミスル プロム	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	2	2	4	6	24	24	6	12
C <sub>max</sub> (mg/L)	2.25	2.85	1.38	2.12	14.0	19.7	11.6	17.8
T <sub>1/2</sub> (時間)	53.1*	22.6	121*	32.4*	18.8*	17.5*	121*	63.2*

\*: 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲に適合していない。

## ② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]の結果より、胆汁、尿、肝臓及びカーカス<sup>1</sup>中の残留放射能から算出された低用量群における吸収率は、49.4～49.8% (ケージ洗浄液を含まない)であった。

高用量群における吸収率は4.7～4.9%(ケージ洗浄液を含まない)であった。(参照 2)

## (2) 分布

### ① 単回投与試験

Wistar ラット (一群雌雄各 6 匹) に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルプロムを低用量または高用量で単回経口投与し得られた組織、排泄試験[1. (4)①]で得られた尿、糞及び組織 ([tri-<sup>14</sup>C]アミスルプロム投与群は投与 120 時間後に得られた組織のみ) ならびに胆汁排泄試験[1. (4)②]で得られた胆汁を試料として、分布試験が実施された。

低用量及び高用量の単回投与における組織分布は表 3 に示されている。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルプロムの低用量群の T<sub>max</sub> 付近では、体内残留放射能の大部分が消化管 (内容物を含む、109～120 µg/g、85.9～96.7% TAR) に存在した。また、肝臓 (4.52～4.72 µg/g、1.6～1.8% TAR)、腎臓 (1.71～3.40 µg/g、0.1～0.2% TAR) 及び血漿 (1.71～2.47 µg/g、0.7～1.0% TAR) から放射能が検出された。その他の組織中の濃度は、すべて血漿中濃度より低かった。投与 24 時間後、放射能濃度は減衰したが、消化管、肝臓、腎臓及び血漿中の放射能濃度は他の組織と比べると高かった。投与 120 時間後、放射能濃度はさらに減衰したが、肝臓 (0.11～0.22 µg/g、0.06～0.1% TAR) 及び腎臓 (0.07～0.10 µg/g、0.01% TAR) で放射能が認められた。消化管、全血、血球及び血漿からは、低濃度の放射能が検出され、その他の組織はすべて検出限界未満であった。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルプロムの高用量群の T<sub>max</sub> 付近では、体内残留放射能の大

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

部分が消化管 (2,620~6,380  $\mu\text{g/g}$ 、34~50%TAR) に存在した。また、肝臓、腎臓及び血漿から比較的高濃度の放射能が検出された。その他の組織中の濃度は、すべて血漿中濃度より低かった。投与 72 時間後、放射能濃度は減衰したが、肝臓、消化管及び腎臓中の放射能濃度は他の組織と比べると高かった。その他の組織中の濃度は、すべて血漿中濃度より低かった。投与 120 時間後では、特に肝臓及び血球から放射能が認められた。腎臓、全血 (雄) 及び血漿 (雄) からは、低濃度の放射能が検出された。その他の組織はすべて検出限界未満であった。[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムの低用量群で投与 120 時間後では、[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムと同様に、肝臓 (0.28~0.49  $\mu\text{g/g}$ 、0.1~0.2%TAR) 及び腎臓 (0.09~0.1  $\mu\text{g/g}$ 、0.01%TAR) において放射能濃度が高かった。また、全血及び血球中における濃度が[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロム投与の場合より高かった。

[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムの高用量群で投与 120 時間後では、肝臓、全血及び血球における放射能濃度が高かったが腎臓では検出限界未満であった。(参照 2)

表 3 [ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロム投与後の主要組織中の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	最終試料採取時間 <sup>2)</sup>
10 mg/kg 体重	雄	消化管 (109)、肝臓 (4.52)、腎臓 (1.71)、血漿 (1.71)、副腎 (1.54)、下垂体 (1.19)、全血 (0.94)	肝臓 (0.222)、腎臓 (0.068)、血漿 (0.025)、全血 (0.016)、血球 (0.014)、消化管 (0.010)、その他検出せず
	雌	消化管 (120)、肝臓 (4.72)、血漿 (2.47)、腎臓 (3.40)、副腎 (1.14)、全血 (1.27)	肝臓 (0.110)、腎臓 (0.102)、血漿 (0.024)、全血 (0.011)、消化管 (0.009)、肺 (0.007)、血球 (0.004)、その他検出せず
1,000 mg/kg 体重	雄	消化管 (2,620)、肝臓 (33.4)、血漿 (11.7)、腎臓 (10.9)、全血 (7.05)	肝臓 (6.63)、血球 (1.87)、腎臓 (0.705)、血漿 (0.358)、全血 (0.900)、その他検出せず
	雌	消化管 (6,380)、肝臓 (39.5)、血漿 (28.0)、腎臓 (26.9)、全血 (14.2)	肝臓 (2.07)、腎臓 (1.24)、その他検出せず

注) 消化管は内容物を含む。

1) 低用量群は 2 時間後、高用量群は 12 時間後。

2) 120 時間後。

## ② 反復投与試験

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に非標識体を低用量で 13 日間反復強制経口投与し、14 日目に[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムを低用量で経口投与し、分布試験が実施された (単回投与試験において投与 120 時間後の血液中放射能濃度は[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムよりも[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムの方が高かった。トリアゾール環のみを有する代謝物の血液への残留性を明らかにすることも考慮し、本試験では[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムが使用された)。試験期間中、

定期的に尿、糞及びケージ洗浄液が採取された。最終投与 120 時間後に採血後、供試動物を解剖し、臓器・組織中の放射能濃度が測定された。

投与 120 時間後における主要な臓器・組織中における放射能の分布は表 4 に示されている。放射能濃度は、血球、肝臓、全血及び腎臓で高かった。次いで、副腎、カーカス、脂肪、消化管、心臓、腎臓、肺、卵巣、皮膚、脾臓、子宮及び血漿から低濃度の放射能が検出された。各組織中の濃度及び分布率は、単回投与と類似しており、投与 120 時間後における組織残留は、0.4% TAR 未満と少なかった。(参照 3)

表 4 投与 120 時間後の主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	性別	最終投与後 120 時間
[ind- <sup>14</sup> C]アミ スルブロム	雄	血球(0.449)、肝(0.388)、全血(0.207)、腎(0.078)、脾(0.044)、肺(0.038)、血漿(0.032)、消化管(0.015)、カーカス(0.012)、皮膚(0.011)、心臓(0.008)、その他検出せず
	雌	血球(0.315)、肝(0.246)、全血(0.148)、腎(0.109)、血漿(0.053)、肺(0.031)、脾(0.030)、カーカス(0.023)、消化管(0.022)、脂肪(0.014)、心臓(0.012)、卵巣(0.010)、子宮(0.010)、その他検出せず

### (3) 代謝物同定・定量

#### ① 単回投与試験

分布試験 [1. (3) ①] で得られた尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿について代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物は表 5 に示されている。

尿中からは H 及び J が同定されたが、いずれも 0.8% TAR 以下であった。H 及び J について酵素 (β-グルクロニターゼ) 処理を行ったが、実質的な変化はなかった。これにより、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は存在しないことが示唆された。

胆汁からは主に X (D の N-グルクロン酸抱合体) 及び V (B の抱合体) が検出された。酵素処理の結果、C が増加したことから、W (C の抱合体) の存在が示唆された。

糞抽出液中の代謝物プロファイルは、いずれの投与群でも質的には類似しており、性別及び標識位置の違いによる差は実質的には認められなかった。糞中の主要成分はアミスルブロムであり、低用量及び高用量群でそれぞれ 40.5~52.4 及び 83.2~89.3% TAR を占めていた。その他 B、C、D、E、F、H 及び M が検出されたが、すべて 3% TAR 以下であった。

肝臓抽出液中の代謝物プロファイルはいずれの投与群でも質的には類似しており、性差は実質的には認められなかった。肝臓中の主要成分は D 及び E であり、それぞれ肝臓中放射能の 10.4~19.6% を占めた。その他 F (2.6

～2.7%) が微量検出された。

血漿中の代謝物プロファイルは、いずれの用量群でも質的には類似しており、性差は実質的には認められなかった。血漿中の主要成分は D 及び E であった。D は低用量及び高用量群でそれぞれ血漿中放射能の 20.5～21.8 及び 13.8～18.2%、E は 21.9～23.1 及び 42.5～55.7% を占めた。その他、F (1.6～2.2%) 及び H (1.1～4.0%) が微量検出された。

以上より、ラットにおけるアミスルブロムの代謝反応は、主にトリアゾール環側鎖の脱離 (D)、インドール環 2 位のメチル基の水酸化 (B)、これらの両反応 (E)、インドール環の酸 (I) /水酸化 (C) 及びグルクロン酸抱合化 (V、W 及び X) と考えられた。また、インドール環の開裂 (H、M 及び T)、トリアゾール環の転位 (J) 等の反応も推定された。(参照 2)

表 5 尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	部位	アミスル ブロム	代謝物	
[ind- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10 mg/kg 体重	雄	尿	—	H(0.6)、J(0.6)	
			胆汁	—	Y(2.5)、成分 29(1.4)、V(5.3)、B(0.3)、C(0.5)、D(0.3)、X(3.4)、E(0.4)、I(<0.1)	
			糞	52.4	B(1.8)、C(1.4)、D(1.9)、E(1.6)、F(1.4)、M(0.4)	
			肝臓	—	D(13.6)、E(11.6)、F(2.6)、その他(41.8)	
			血漿	—	D(21.8)、E(21.9)、F(2.2)、H(4.0)、その他(12.4)	
		尿	—	H(0.5)、J(0.8)		
	雌	胆汁	—	Y(3.7)、成分 29(1.3)、V(5.3)、B(<0.1)、C(0.2)、D(<0.1)、X(3.4)、E(0.4)、I(<0.1)		
		糞	44.7	B(3.0)、C(1.5)、D(2.8)、E(2.1)、F(1.3)、M(0.1)		
		肝臓	—	D(19.6)、E(14.7)、F(2.7)、その他(42.2)		
		血漿	—	D(20.5)、E(23.1)、F(1.6)、H(1.1)、その他(10.1)		
		1,000 mg/kg 体重	雄	糞	88.0	B(<0.5)、C(<0.5)、D(<0.5)、E(<0.5)
				肝臓	—	D(10.4)、E(≤19.3)、F(≤12.3)、その他(23.5)
血漿	—			D(18.2)、E(42.5)、F(<0.1)、H(<0.1)、その他(2.9)		
雌	糞	89.3	B(1.3)、C(<0.9)、D(<0.9)、E(<0.9)			
	肝臓	—	D(15.5)、E(≤36.3)、F(≤11.8)、その他(≤18.0)			
	血漿	—	D(13.8)、E(55.7)、F(<0.1)、H(<0.1)、その他(<0.1)			
[tri- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10 mg/kg 体重	雄	尿	—	H(≤0.4)、J(0.1)	
			糞	40.5	B(1.0)、C(1.3)、D(2.3)、E(1.2)、F(1.2)、H(<0.3)	
		雌	尿	—	H(0.1)、J(0.1)	
	糞		42.5	B(2.1)、C(1.1)、D(2.1)、E(1.7)、F(0.9)、H(<0.3)		
	1,000 mg/kg 体重	雄	糞	86.0	B(0.5)、C(<0.5)、D(<0.5)、E(<0.5)	
		雌	糞	83.2	B(0.4)、C(<0.4)、D(<0.4)、E(<0.4)	

— : 検出されず

## ② 反復投与試験

分布試験[1. (3)②]で得られた尿及び糞について代謝物同定・定量試験が実施された。

14日間反復投与後の尿及び糞中における代謝物は表6に示されている。アミスルブロムが主要な成分であり、その他の代謝物として、B、C、D、E、F、H及びJが同定された。また、Tが暫定的に同定された。尿試料を酵素処理したが、HPLCプロファイルには実質的に変化がなく、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は尿中に存在しないことが示唆された。これらの定量値は単回投与での結果と類似しており、連続投与しても代謝速度及びパターンに大きな変化はないことが示唆された。(参照3)

表6 14日間反復投与後の尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	部位	アミスルブロム	代謝物
[ind- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10 mg/kg 体重	尿	—	F(0.2)、H(1.1)、J(0.4-0.5)、T(0.1)
		糞	38.4~42.3	B(1.0-1.5)、C(1.5-2.3)、D(1.5-1.9)、 E(1.4-1.8)、F(3.2)

注) 数値の幅は雌雄の値を示す。

## (4) 排泄

### ① 尿及び糞中排泄 (単回投与)

Wistarラット(一群雌雄各4匹)に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。投与後120時間の尿、糞及びケージ洗浄液を採取し、放射能濃度が測定された。

投与後120時間の尿及び糞中排泄率は表7に示されている。

両標識体を低用量で投与した時の尿及び糞中への排泄率は、それぞれ10.1~15.0及び79.7~97.8%であった。総回収率は93%TAR以上であった。両標識体の高用量投与時の、投与後120時間の尿及び糞中への排泄率は、それぞれ0.9~2.8及び88.9~99.8%TARであった。全体の回収率は90%TAR以上であった。性別及び標識位置の違いによる大きな差は認められなかった。(参照2)

表7 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
[ind- <sup>14</sup> C]アミスルブロム	10.1	97.8	13.1	85.3	2.8	99.8	1.4	96.8
[tri- <sup>14</sup> C]アミスルブロム	14.0	79.7	15.0	81.8	0.9	91.2	1.4	88.9

※) ケージ洗浄液を含む。

## ② 胆汁中排泄(単回投与)

胆管カニュレーション処置を施した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム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 時間の排泄率及び残存放射能は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 投与後 48 時間の排泄率及び残存放射能 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿及び ケージ洗浄液	糞	消化管 (内容物を含む)	肝臓	カーカス	計
[ind- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10	雄	40.8	9.3	44.0	0.2	0.2	0.3	94.8
		雌	39.5	9.9	44.0	2.7	0.09	0.6	96.8
	1,000	雄	2.9	1.2	84.6	2.8	0.03	0.8	62.3
		雌	1.2	3.3	86.1	4.8	0.02	0.7	96.1

## ③ 尿及び糞中排泄(反復投与)

分布試験 [1. (3)②] で得られた尿及び糞について排泄試験が実施された。

14 日間反復投与後 120 時間の尿、糞及び投与 120 時間後のカーカス中放射能は表 9 に示されている。投与後 120 時間に雄及び雌の尿中に排泄された放射能は 11~13%TA (ケージ洗浄液含まず)、糞中に排泄された放射能は 82.5~84.0%TAR であり、投与 120 時間後のカーカス中放射能は 0.2%TAR 未満であった。全体の回収率は 94%TAR であった。72 時間以内に 90%TAR 以上が排泄された。性差は認められなかった。

表 9 14 日間反復投与後の尿、糞及びカーカス中放射能 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿*	糞	カーカス
[ind- <sup>14</sup> C] アミスルブロム	10	雄	11.9	82.5	0.09
		雌	14.3	84.0	0.16

※：ケージ洗浄液を含む。

## (5) 腸肝循環

胆管カニュレーション処置を施した Wistar ラット (雄、匹数不明) に [ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを経口投与し(達成投与量 11.3~11.5 mg/kg 体重、投与放射エネルギー 0.94 MBq/匹)、投与後 6 時間に排泄された胆汁が採取された。この採取した胆汁を投与液とし、約 1 g (32-37 kBq) の胆汁が胆管カニュレーション処置したラットの十二指腸内に注入された。その後 24 時間に排泄された、胆汁、尿及び糞を採取し、投与 24 時間後にと殺、消化管及び肝臓が採取された。

投与後 6 時間に排泄された胆汁は 16~19%TAR であった。

投与後 24 時間の胆汁、尿、糞中排泄率及び投与 24 時間後の消化管、肝臓、カーカス中残存率は表 10 に示されている。

表 10 胆汁、尿、糞中排泄率及び消化管、肝臓、カーカス中残存率 (%TAR)

標識体	試料	時間	平均値 ± 標準偏差
[ind- <sup>14</sup> C]アミ スルブロム	胆汁	0-24	34.1 ± 6.6
	尿	0-24	9.5 ± 1.6
	糞	0-24	14.2 ± 4.7
	消化管	24	39.0 ± 10.1
	肝臓	24	0.9 ± 0.1
	カーカス	24	3.6 ± 1.0

投与後 24 時間の胆汁に 34%TAR が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 9.5%TAR 及び 14%TAR が排泄された。肝臓、消化管及びカーカス中の残存率はそれぞれ 0.9%TAR、39.0%TAR 及び 3.6%TAR であり、全体で 101%TAR が回収された。胆汁中排泄、尿中排泄、肝臓中残存及びカーカス中残存の合計より、消化管からの胆汁の再吸収率は 48%と計算された。

胆汁、尿及び糞中代謝物は表 11 に示されている。

<sup>14</sup>C-胆汁投与後の胆汁中に確認された代謝物は、I、V、X 及び Y であった。また、酵素処理によりアグリコンとして B、C、D、E、F 及び I が検出された。これらの代謝物の組成は、[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム投与後の胆汁とほぼ同様であった。糞では B、C、D、E 及び F が、尿では F 及び H が検出された。

表 11 胆汁、尿及び糞中代謝物 (%TAR)

代謝物	[ind- <sup>14</sup> C]アミスルブロム 投与後胆汁		再吸収後胆汁		糞	尿
	無処理	酵素処理	無処理	酵素処理		
B	<0.1	1.3	<0.1	0.7	0.3	<0.1
C	0.1	0.8	<0.1	2.4	0.3	<0.1
D	<0.1	0.6	<0.1	1.7	0.4	<0.1
E	0.2	0.6	<0.1	1.5	0.7	<0.1
F	<0.1	0.2	<0.1	0.8	0.5	0.1
H	—	—	—	—	<0.1	0.1
I	0.6	0.7	0.7	1.0	—	—
V	1.8#	<0.1#	2.8#	<0.1#	—	—
X	0.9#	0.9#	4.7#	3.7#	—	—
Y	1.0	0.5	1.5	0.7	—	—

—：検出されず。

#：HPLC 及び TLC による定量値を基に申請者が算出。



ラットに投与されたアミスルブロムは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に B、C、D 及び E の抱合体として排泄されるが、その約半分が消化管より再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねアミスルブロム投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、B の抱合体が減少して、C、E 及び F の抱合体比率が増加しており、再吸収によりさらに代謝を受けるものと考えられた。(参照 4)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ぶどう

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを含む 20%フロアブル製剤を水で 2,000 倍に希釈し、ぶどう(品種: Thompson)試験樹に散布し、植物体内運命試験が実施された。1 回の散布量は 100 g ai/ha で、10 日間隔で計 3 回散布された(実測値は 91.4~96.6 g ai/ha)。最終散布直後及び最終散布 7 日後に果実が、14 日後(収穫期)に果実及び葉部が採取された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムのぶどう果実中における総残留放射能(TRR)は、散布直後にそれぞれ 0.460 及び 0.971 mg/kg、14 日後(収穫期)に 0.289 及び 0.537 mg/kg であった。放射能の大部分(89.1~96.9%TRR)は洗浄液中に回収され、洗浄後の果実中の残留放射能はほとんどが抽出された。抽出されなかった放射能は収穫期のぶどう果実の場合で 1.5~2.7%TRR (0.008 mg/kg) であった。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した収穫期の果実の主要成分はアミスルブロム(83.4~84.3%TRR)であった。収穫期の果実中に、B、C、D、E、G、H、J、M 及び R が少量検出された(0.0005~0.006 mg/kg ; <0.05~1.2%TRR)。

葉部では、最終散布 14 日後に 6.08~9.19 mg/kg の残留放射能が検出された。[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した葉部の主要成分はアミスルブロムであり、それぞれ 58.3 及び 52.1%TRR を占めた。果実と同様の代謝物が<0.05~3.0%TRR の範囲で検出された。

散布時に被覆したぶどう果実では、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区で 0.0001 mg/kg の残留放射能が抽出残渣から検出され、処理部位から果実への移行性が若干認められた。[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区の被覆果実からは放射能は検出されなかった。

ぶどうにおける主な代謝反応は、トリアゾール環側鎖の脱離、インドール環 2 位メチル基の水酸化、スルホニル架橋の開裂と考えられた。(参照 5)

### (2) ばれいしょ

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを含む 20%フロア

ブル製剤を、野外のポット栽培のばれいしょ（品種：Maris piper）の茎葉部に7日間隔で5回散布し、植物体内運命試験が実施された。1回の散布量は100 g ai/haとした（実測値は98.9～103 g ai/ha）。最終散布直後、最終散布7及び14日後（収穫期）に茎葉及び塊茎が採取された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した茎葉部の残留放射能濃度は、最終散布直後の6.03 mg/kgから14日後の3.11 mg/kgへ減少した。収穫期の茎葉部の残留放射能は、洗浄液に72.3%TRR、抽出液に9.9%TRR、残渣に17.8%TRRが検出された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した収穫期の茎葉の残留放射能（3.11 mg/kg）のうち74.9%TRR（2.33 mg/kg）をアミスルブロムが占め、代謝物としてB、C、D、E、F、G、H、J、M及び多数の未同定代謝物が0.1～1.4%TRR検出された。

[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後で8.48 mg/kg、最終散布14日後で6.04 mg/kgであった。収穫期の残留放射能は、洗浄液に77.0%TRR、抽出液に14.7%TRR、残渣に8.3%TRRが検出された。

[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区の収穫期の茎葉の残留放射能（6.04 mg/kg）のうち77.8%TRR（4.70 mg/kg）をアミスルブロムが占め、代謝物としてB、C、D、G、H、Iが0.1～1.5%TRR検出されたほか、未同定代謝物群が最大3.4%TRR検出された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した収穫期の茎葉及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区の収穫期の茎葉抽出液の水溶性画分には、それぞれ2.3及び6.4%TRRの放射能が含まれ、未同定の4～6成分が分離された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布したばれいしょの塊茎中の残留放射能は、それぞれ0.005～0.008 mg/kg及び0.013～0.022 mg/kgであった。[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布したばれいしょの塊茎中の残留放射能は極めて低かったのでこれ以上の分析は実施されなかった。

[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム散布区の収穫期塊茎より82.2%TRRが抽出され、そのうち60.1%TRRが水溶性画分に存在した。この画分には極性の高い4つの成分が分離され、このことから、茎葉に散布されたアミスルブロムのトリアゾール環部分が分解代謝されて植物成分中に取り込まれたことが示唆された。非抽出成分（24.9%TRR、0.005 mg/kg）ではデンブン画分に3.1%TRRの放射能が検出された。（参照6）

### (3) トマト

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを含む20%フロアブル製剤を水で希釈して、プラスチックトンネル内のポット栽培トマト（品

種：Moneymaker) に散布し、植物体内運命試験が実施された。1回の散布量は 120 g ai/ha (散布濃度 120 ppm) で、7日間隔で3回散布した。最終散布直後及び最終散布3日後に果実が、7日後(収穫期)に果実及び葉が採取された。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した果実の残留放射能濃度は、アミスルブロム換算で最終散布当日にはそれぞれ 0.300 及び 0.302 mg/kg であったが、7日後に 0.241 及び 0.182 mg/kg に減少した。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した収穫期の果実の残留放射能は 91.5~92.0%TRR が表面洗浄液中に、6.0~6.6%TRR が洗浄後の抽出液中に、1.4~2.5%TRR が残渣中に分布した。収穫期の果実中の残留放射能の化学形態は、アミスルブロムが 91.3~91.9%TRR を占めた。代謝物は B、C、D、F、G、H、I、L 及び M、その他未同定の 10 種類以上の代謝物が検出されたが、いずれも <0.05~1.1%TRR (<0.0005~0.003 mg/kg) であった。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した茎葉の残留放射能濃度は、アミスルブロム換算で最終散布当日にそれぞれ 5.58 及び 5.91 mg/kg であった。

[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを散布した茎葉の残留放射能は 85.3~88.1%TRR が表面洗浄液中に、8.1~8.9%TRR が洗浄後の抽出液中に、3.8~5.8%TRR が残渣中に分布した。収穫期の茎葉中の残留放射能の化学形態は、アミスルブロムが 86.3~90.1%TRR を占めた。代謝物は B、C、D、F、G、H、I、L 及び M、その他未同定の 10 種類以上の代謝物が検出されたが、いずれも <0.05~1.1%TRR (≤0.0005~0.066 mg/kg) であった。

アミスルブロムの植物における主な代謝反応は、①トリアゾール環のスルホニルアミノ基の脱離、②脱臭素、③酸化/水酸化、④インドール環及びトリアゾール環のスルホニル架橋の開裂、⑤インドール環の開裂であり、多数の代謝物が生成した。(参照 7)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

森林土壌(砂壤土、米国ノースダコタ州)を用いて好氣的土壌中運命試験が実施された。試験土壌をガラス容器に取り、土壌の水分を圃場含水量(0.33 バール)の 75%に調整された。この土壌の表面に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを 0.5 mg/kg(乾土換算)の用量で均一に添加し、25±2°Cの暗所で 365 日間インキュベートされた。

アミスルブロムの試験土壌における放射能濃度は 365 日後に 1.8%TRR に減少した。[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロム及び[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム処理土壌中

で分解物 D が、31 日後に最大 30.8~33.3%TAR に達し、365 日後に 10.9~14.2%TAR に減衰した。E は、273 日後に最大 4.9~5.7%TAR に達した後、365 日後にやや減衰して 4.7~5.0%TAR となった。K は 365 日後に 7.7~8.2%TAR に達した。その他、B、F、G、H 及び I の生成量は 5%TAR 以下であった。極性分解物及び 4 個の未同定分解物を検出したが、その生成量は 1.2%TAR 以下であった。

365 日間の累積  $^{14}\text{CO}_2$  発生量は、[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロム及び[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムで異なり、それぞれ 3.4 及び 0.6%TAR であった。

土壌から抽出された放射能は時間の経過とともに減少し、結合性残留放射能が増加して 365 日後には[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムで 69.4%TAR、[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムで 54.8%TAR となった。

アミスルブロムの推定半減期及び 90%減衰期はそれぞれ 17 及び 56 日であり、D ではそれぞれ 34 及び 114 日であった。

アミスルブロムの主要分解経路は、トリアゾール環上のスルホニルアミノ側鎖の開裂による D の生成であった。それに加え、脱臭素、酸化、メチル化及びインドール環の開裂等の反応の組み合わせの結果、その他の低濃度分解物が生成した。(参照 8)

## (2) 土壌表面光分解試験

[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムまたは[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムを用い、砂壤土(米国ノースダコタ州)における土壌表面光分解試験が実施された。土壌 5 g (乾土換算)をガラス製シャーレに入れ、土壌水分を調節し(最大容水量の 24.9%に相当)、[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムまたは[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムのアセトニトリル溶液の 500 g ai/ha 相当量を均一に処理した。照射区用試料には、キセノンランプ(光強度: 425 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~800 nm)の光を 25 ± 2°C で 15 日間照射した。

[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロム又は[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルブロムを添加した土壌中のアミスルブロムは、処理直後にはそれぞれ 93.9%TAR (0.505 mg/kg) 及び 93.8%TAR (0.505 mg/kg) が回収され、分解物 D は処理 15 日後に照射区で最大 21.4~30.7%TAR、暗所区で 33.0~35.9%TAR に達した。その他、照射区から B、E、G、I、Q 及び数種類の未知分解物、暗所区から B、E、G、I、K 及び 2 種類の未知分解物が検出されたが、生成量はいずれも 10%TAR 未満であった。照射によって G 及び I の生成率が若干高くなった。

アミスルブロムの推定半減期は、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かった。

分解物 D の生成は光分解に起因しないことが示唆された。光分解経路は脱臭素、酸化/水酸化、インドール環の開裂及び両環の開裂であった。これらの代謝物の更なる分解の結果、フルボ酸、腐植酸及びヒューミン画分への結合、