

(案)

農薬評価書

アミスルブロム

2007年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

・ 目次	- 1 -
・ 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. 試験結果概要	- 7 -
1. 動物体内運命試験	- 7 -
(1) 薬物動態	- 7 -
(2) 排泄	- 8 -
(3) 胆汁排泄	- 8 -
(4) 体内分布（単回投与）	- 9 -
(5) 代謝物同定・定量	- 10 -
(6) 反復投与後の排泄・分布・代謝	- 12 -
(7) 腸肝循環	- 13 -
2. 植物体内運命試験	- 14 -
(1) ぶどう	- 14 -
(2) ばれいしょ	- 15 -
(3) トマト	- 16 -
3. 土壌中運命試験	- 17 -
(1) 好氣的土壌中運命試験	- 17 -
(2) 土壌表面光分解試験	- 18 -
(3) 土壌吸着試験（アミスルプロム）	- 18 -
(4) 土壌吸着試験（土壌中分解物 D）	- 18 -
4. 水中運命試験	- 18 -
(1) 加水分解試験	- 18 -
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）	- 19 -
(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）	- 19 -
5. 土壌残留試験	- 20 -
6. 作物残留試験	- 21 -
7. 一般薬理試験	- 22 -

8. 急性毒性試験	- 22 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 23 -
10. 亜急性毒性試験	- 23 -
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	- 23 -
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 24 -
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	- 25 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 25 -
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	- 25 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	- 26 -
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	- 29 -
12. 生殖発生毒性試験	- 31 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	- 31 -
(2) 発生毒性試験(ラット)	- 32 -
(3) 発生毒性試験(ラット・高用量・確認試験)	- 33 -
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	- 33 -
13. 遺伝毒性試験	- 34 -
14. その他の試験	- 35 -
(1) 肝における催腫瘍性に関する検討試験	- 35 -
(2) 胃における催腫瘍性に関する検討試験	- 40 -
(3) 繁殖成績低下に関する検討試験	- 41 -
III. 総合評価	- 43 -
・別紙1: 代謝物/分解物略称	- 48 -
・別紙2: 検査値等略称	- 50 -
・別紙3: 推定摂取量	- 51 -
・参照	- 52 -

<審議の経緯>

- 2006年 3月 24日 農林水産省から厚生労働省へ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）（参照 1～61、65）
- 2006年 4月 4日 同接受
- 2006年 4月 6日 食品安全委員会第 138 回会合（要請事項説明）（参照 66）
- 2006年 8月 28日 農薬専門調査会総合評価第二部会第 3 回会合（参照 67）
- 2007年 6月 28日 追加資料受理（参照 68～74）
- 2007年 7月 27日 農薬専門調査会総合評価第二部会第 13 回会合（参照 75）
- 2007年 9月 5日 農薬専門調査会幹事会第 26 回会合（参照 76）
- 2007年 9月 20日 食品安全委員会第 207 回会合（報告）

<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)	(2006年12月21日から)
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

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

(2007年4月1日から)

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

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「アミスロブロム」(IUPAC : 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) 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 (イヌ及びラット)、発がん性 (ラット及びマウス)、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、アミスロ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. 評価対象農薬の概要

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romo-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romo-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

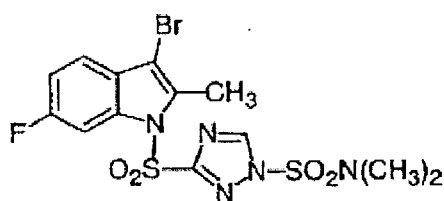
4. 分子式

C₁₃H₁₃BrFN₅O₄S₂

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 III_Qi 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。

日産化学工業株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（新規：ばれいしょ、だいず等）がなされ、参照 1~61、68~74 の資料が提出されている。

II. 試験結果概要

各種運命試験（II.1~4）は、インドール環の6員環の全炭素を¹⁴Cで標識したもの（ind-¹⁴C・アミスルブロム）及びトリアゾール環の5位炭素を¹⁴Cで標識したもの（tri-¹⁴C・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) 薬物動態

Wistar ラットに ind-¹⁴C・アミスルブロム及び tri-¹⁴C・アミスルブロムを低用量（10 mg/kg 体重）及び高用量（1000 mg/kg 体重）で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

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。ind-¹⁴C・アミスルブロム及び tri-¹⁴C・アミスルブロムを低用量投与した時の血漿中薬物動態は、投与2~6時間後にC_{max}に達し、血漿中からのT_{1/2}は、18~35時間であった。高用量投与した時は、6~12時間後にC_{max}に達し、T_{1/2}は、8~13時間であった。血漿中C_{max}は雄よりも雌の方が、tri-¹⁴C・アミスルブロムより ind-¹⁴C・アミスルブロムの方が高かった。

血液中では、低用量投与した時、投与2~6時間後にC_{max}に達し、T_{1/2}は、23~121時間であった。高用量投与した時は、6~24時間後にC_{max}に達し、T_{1/2}は、18~121時間であった。血液中においても、C_{max}は雄よりも雌の方が、tri-¹⁴C・アミスルブロムより ind-¹⁴C・アミスルブロムの方が高かった。また、tri-¹⁴C・アミスルブロムを投与した場合に、血漿中と比較してT_{1/2}が長かったが、C_{max}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				1000 mg/kg 体重			
	ind- ¹⁴ C・アミスル ブロム		tri- ¹⁴ C・アミスル ブロム		ind- ¹⁴ C・アミスル ブロム		tri- ¹⁴ C・アミスル ブロム	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	2	2	3	6	12	12	6	12
C _{max} (mg/L)	4.80	5.96	2.07	3.27	22.0	30.4	12.4	21.8
T _{1/2} (hr)	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		1000 mg/kg 体重	
	ind- ¹⁴ C・アミスル ブロム	tri- ¹⁴ C・アミスル ブロム	ind- ¹⁴ C・アミスル ブロム	tri- ¹⁴ C・アミスル ブロム
標識体				

性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	2	2	4	6	24	24	6	12
C _{max} (mg/L)	2.25	2.85	1.38	2.12	14.0	19.7	11.6	17.8
T _{1/2} (hr)	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) 排泄

Wistar ラットに ind-¹⁴C-アミスルブロム及び tri-¹⁴C-アミスルブロムを低用量 (10 mg/kg 体重) 及び高用量 (1000 mg/kg 体重) で単回経口投与した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、放射能濃度を測定した。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 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はそれぞれ総投与放射能 (TAR) の 10.1~15.0% 及び 79.7~97.8% であった。全体の回収率は 93% 以上であった。両標識体を高用量で投与した時の投与後 120 時間までの尿及び糞中への排泄はそれぞれ 0.9~2.8% TAR 及び 88.9~99.8% TAR であった。全体の回収率は 90% 以上であった。雌雄間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 3 尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1000 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
ind- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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。

(3) 胆汁排泄

SD ラット (胆管カニューレーション処理) に ind-¹⁴C-アミスルブロムを低用量 (10 mg/kg 体重) 及び高用量 (1000 mg/kg 体重) で単回経口投与し、投与後 48 時間までの胆汁、尿、ケージ洗浄液、消化管 (内容物を含む)、肝臓及びカーカスを採取し放射能濃度を測定した。

各試料における放射能量は表 4 に示されている。

低用量投与群における胆汁中への排泄は雌雄ともに約 40% TAR であった。吸収率は胆汁、尿、肝臓及びカーカス中の放射能を基に計算したところ (吸収率 = 胆汁 + 尿 + 肝臓 + カーカス)、49.4~49.8% (ケージ洗浄液を含まない) であった。残りの放射能は糞中に検出され (44% TAR)、全体の回収率は 94% 以上であった。

高用量投与群における胆汁中への排泄率は 3% 未満と雌雄ともに低かった。吸収率は 4.7~4.9% (ケージ洗浄液を含まない) であった。残りの放射能は糞中に検出され

(84.6~86.1%TAR)、全体の回収率は92%以上であった。(参照2)

表4 各試料における放射能量(投与量に対する割合、%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
ind- ¹⁴ C- アミスル ブロム	10	雄	40.8	9.3	44.0	0.2	0.2	0.3
		雌	39.5	9.9	44.0	2.7	0.09	0.6
	1000	雄	2.9	1.2	84.6	2.8	0.03	0.8
		雌	1.2	3.3	86.1	4.8	0.02	0.7

(4) 体内分布(単回投与)

SD ラットに ind-¹⁴C-アミスルブロム及び tri-¹⁴C-アミスルブロムを低用量(10 mg/kg 体重)及び高用量(1000 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与後120時間まで定期的に解剖し(tri-¹⁴C-アミスルブロム投与群は投与120時間後のみ)、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

低用量及び高用量の単回投与における組織分布は表5に示されている。

ind-¹⁴C-アミスルブロムの低用量投与群の T_{max} 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、全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)から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た。その他の組織は全て検出限界未満であった。

ind-¹⁴C-アミスルブロムの高用量群の T_{max} 付近では、体内残留放射能の大部分が消化管(2620~6380 µg/g、34~50%TAR)に存在した。また、肝臓、腎臓及び血漿から放射能が検出された。その他の組織中の濃度は、全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、全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。その他の組織は全て検出限界未満であった。tri-¹⁴C-アミスルブロムの低用量投与群で投与120時間後では、ind-¹⁴C-アミスルブロムと同様に、肝臓(0.28~0.49 µg/g、0.1~0.2%TAR)及び腎臓(0.09~0.1 µg/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-¹⁴C-アミスルブロム投与の場合より高かった。

tri-¹⁴C-アミスルブロムの高用量投与群で投与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5 ind-¹⁴C-アミスルブロム投与後の主要組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
10mg/kg 体重	雄	消化管(109), 肝(4.52), 腎(1.71), 血漿(1.71), 副腎(1.54), 下垂体(1.19), 全血(0.94)	肝(0.222), 腎(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(4.72), 血漿(2.47), 腎(3.40), 副腎(1.14), 全血(1.27)	肝(0.110), 腎(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
1000 mg/kg 体重	雄	消化管(2620), 肝(33.4), 血漿(11.7), 腎(10.9), 全血(7.05)	肝(6.63), 血球(1.87), 腎(0.705), 血漿(0.358), 全血(0.900), その他検出せず
	雌	消化管(6380), 肝(39.5), 血漿(28.0), 腎(26.9), 全血(14.2)	肝(2.07), 腎(1.24), その他検出せず

注) 消化管は内容物を含む。

1) 10 mg/kg 体重投与群は 2 時間後、1000 mg/kg 体重投与群は 12 時間後。

2) 120 時間後。

(5) 代謝物同定・定量

SD ラットに ind-¹⁴C-アミスルブロム及び tri-¹⁴C-アミスルブロムを低用量 (10 mg/kg 体重) 及び高用量 (1000 mg/kg 体重) で単回経口投与し、糞、尿及び胆汁試料中のアミスルブロムの代謝物の同定・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 6 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、いずれの用量群でも質的には類似しており、雌雄間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。主要な糞中成分はアミスルブロムであり、低用量群及び高用量群でそれぞれ 40.5~52.4% TAR 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、全て 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。主要な肝臓中成分は 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%) が微量成分として検出された。

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。主要な血漿中成分は D 及び E であった。D は低用量群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%) が微量成分として検出された。

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 6 尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物 (投与量に対する割合、%TAR)

標識体	投与量	性別	部位	アミスル ブロム	代謝物
ind- ¹⁴ 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)
		雌	尿	—	H(0.5), J(0.8)
			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)
	1000 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- ¹⁴ 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)

	1000 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)

(6) 反復投与後の排泄・分布・代謝

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に非標識体を低用量（10 mg/kg 体重）で 13 日間反復強制経口投与し、14 日目に tri-¹⁴C・アミスルブロムを低用量（10 mg/kg 体重）で経口投与した（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-¹⁴C・アミスルブロムよりも tri-¹⁴C・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-¹⁴C・アミスルブロムを使用した）。試験期間中、定期的に尿、糞及びケージ洗浄液を採取した。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を測定した。

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 7 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% TAR（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。

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 8 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。

14 日間反復投与後の尿及び糞中における代謝物は表 9 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 7 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- ¹⁴ 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。

表 8 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- ¹⁴ 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

表 9 14 日間反復投与後の尿及び糞中における代謝物 (投与量に対する割合、%TAR)

標識体	投与量	部位	アミスル ブロム	代謝物
ind- ¹⁴ 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)

数値の幅は雌雄の値を示す。

(7) 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) に ind-¹⁴C-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、投与放射能量 0.94 MBq/匹)、投与後 6 時間に排泄された胆汁を採取した。この採取した胆汁を投与液とし、約 1g (32-37 kBq) の胆汁を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した。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 時間後に屠殺、消化管及び肝臓を採取した。

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- ¹⁴ 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。

^{14}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、 $\text{ind-}^{14}\text{C}$ -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(投与量に対する割合、%TAR)

代謝物	ind- ^{14}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

$\text{ind-}^{14}\text{C}$ -アミスルブロムあるいは $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -アミスルブロムを含む 20%フロアブル製剤を水で 2000 倍に希釈した散布液をぶどう(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、散布間隔は 10 日、回数は 3 回であった（実測値は 91.4~96.6 g ai/ha）。最終散布直後及び最終散布から 7 日後に果実を、14 日後（収穫期）に果実及び葉を採取した。

ind-¹⁴C・アミスルブロム及び tri-¹⁴C・アミスルブロムのブドウ果実中における総残留放射能（TRR）は、散布直後でそれぞれ 0.460 mg/kg 及び 0.971 mg/kg、14 日後（収穫期）に 0.289 mg/kg 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ブドウ果実の場合で 1.5~2.7%TRR（0.008 mg/kg）であった。

ind-¹⁴C・アミスルブロム及び tri-¹⁴C・アミスルブロムを散布した収穫期の果実で 83.4~84.3%TRR がアミスルブロムであった。収穫期の果実中に、スルホニル架橋を維持した B、C、D、E、G、H、J 及びスルホニル架橋が開裂した M、R が少量検出された（0.0005~0.006 mg/kg；<0.05%TRR~1.2% TRR）。

葉部では、最終散布 14 日後に 6.08~9.19 mg/kg の残留放射能を検出した。ind-¹⁴C・アミスルブロム及び tri-¹⁴C・アミスルブロムを散布した葉部の主残留放射能はアミスルブロムであり、それぞれ 58.3%TRR 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。

tri-¹⁴C・アミスルブロムを散布した葉の抽出物の水溶性画分に 10.8%TRR（0.994 mg/kg）の残留放射能が検出された（ind-¹⁴C・アミスルブロム散布した葉では 0.5%TRR）。この画分から 4 成分を分離し、0.3~4.3%TRR（0.024~0.395 mg/kg）の 3 成分及び 5.0%TRR（0.454 mg/kg）の高極性成分より構成され、いずれも未同定であった。

散布時に被覆したブドウ果実では、tri-¹⁴C・アミスルブロム散布区で 0.0001 mg/kg の残留放射能を抽出残渣から検出した。ind-¹⁴C・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。トリアゾール部分は若干移行性が認められた。（参照 5）

（2）ばれいしょ

ind-¹⁴C・アミスルブロムあるいは tri-¹⁴C・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、最終散布から 7 日後及び 14 日後（収穫期）に茎葉及び塊茎を採取した。

ind-¹⁴C・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 日後には 3.11 mg/kg へ減少した。収穫期の茎葉部の残留放射能は、洗浄液から 72.3%TRR、抽出液に 9.9%TRR、残渣に 17.8%TRR が検出された。

ind-¹⁴C・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-¹⁴C・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