



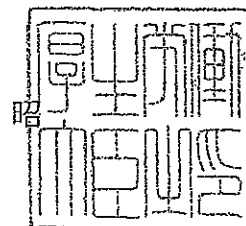
厚生労働省発食安1126第1号

平成21年11月26日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

アミスルプロム



平成22年2月23日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年11月26日付け厚生労働省発食安1126第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくアミスルブロムに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



## アミスルブロム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：アミスルブロム [ Amisulbrom (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

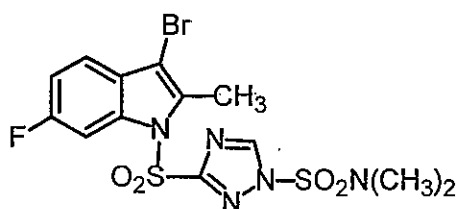
スルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤である。作用機構は、卵菌類のミトコンドリア内電子伝達系複合体ⅢのQ<sub>i</sub>サイトの阻害であると考えられている。

(3) 化学名：

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

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

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrFN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
分子量	466.31
水溶解度	0.11 mg/L (20°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow =4.4 (40°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名、製剤名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 17.7%アミスルブロムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アミスルブロムを含む農薬の総使用回数		
ばれいしょ	疫病	500倍 2000~3000倍	25L/10a	収穫7日前まで	4回以内		4回以内		
あずき	茎疫病	2000倍	100~300 L/10a				3回以内	散布	3回以内
だいず	べと病 茎疫病								
えだまめ	べと病 茎疫病								
	レタス			べと病					
はくさい キャベツ ブロッコリー	べと病			収穫7日前まで	4回以内	6回以内 (土壌混和は1回以内、灌注は1回以内、散布は4回以内)			
だいこん	白さび病			2000~4000倍	収穫3日前まで	3回以内	4回以内		
非結球あぶらな 科葉菜類					収穫7日前まで	2回以内	3回以内		
ほうれんそう	べと病			2000~4000倍		収穫前日まで	3回以内		3回以内
ピーマン	疫病						4回以内		4回以内
なす	褐色腐敗病			200~700 L/10a	収穫14日前まで	3回以内			
トマト ミニトマト	疫病								
きゅうり	べと病	3000~4000倍	200~700 L/10a	収穫前日まで	3回以内	3回以内			
メロン									
ぶどう									
かんきつ	褐色腐敗病	3000倍							

(2) 0.50%アミスルブフロム粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アミスルブフロムを含む農薬の総使用回数
キャベツ はくさい ブロッコリー	根こぶ病	30kg/10a	定植前	1回	全面土壌混和	6回以内 (土壌混和は1回以内、 灌注は1回以内、 散布は4回以内)

(3) 50.0%アミスルブフロム顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アミスルブフロムを含む農薬の総使用回数
ぶどう	べと病	5000～10000倍	200～700L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
てんさい	黒根病	2000倍	200～300L/10a	収穫30日前まで		株元散布	4回以内 (苗床灌注は1回以内、 株元散布は3回以内)
		100～200倍	3L/m <sup>2</sup>	移植前	1回	苗床土壌灌注	
キャベツ はくさい ブロッコリー	根こぶ病	200～500倍	セル成型育苗トレイ 1箱または ペーパーポット1冊 (30×60cm、 使用土壌 約3～4L) 当たり500mL	定植前まで			灌注
みょうが (花穂)	根茎腐敗病	2000倍	3L/m <sup>2</sup>	生育期 但し、収穫 3日前まで	3回以内	土壌灌注	3回以内
みょうが (茎葉)				みょうが (花穂)の収穫 3日前まで 但し、花穂を 収穫しない 場合にあって は開花期終了 まで			
いちご	疫病	2000～3000倍	50mL/株	育苗期			

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・ アミスルブロム

##### ② 分析法の概要

磨砕した試料を含水アセトニトリルで振とう抽出する(乾燥子実の場合は粉碎した試料を水で膨潤させた後アセトニトリルで抽出する)。抽出液はミニカラム(C<sub>18</sub>、グラファイトカーボン、陰イオン交換、シリカゲル、フロリジル等)で精製した後、高速液体クロマトグラフ(UV)又は高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS/MS)を用いて定量する。

定量限界 : 0.01~0.05 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験結果の概要を、別紙1にまとめた。

### 4. ADI評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成21年1月20日付厚生労働省発食安第0120001号により食品安全委員会あて意見を求めたアミスルブロムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 10 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口投与

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数 : 100

ADI : 0.1 mg/kg 体重/day

### 5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準は設定されていない。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。



## 6. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

アミスルブロム本体のみ

ぶどう、トマト等を用いた植物代謝試験において、可食部中の残留物の大部分は親化合物であり、代謝物はいずれも微量であったことから、残留の規制対象としてはアミスルブロム本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、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）と設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアミスルブロムが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全く無いとの仮定の下におこなった。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	25.3
幼小児（1～6歳）	39.5
妊婦	19.3
高齢者（65歳以上）	27.7

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

アミスルプロム 作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>(注)</sup> 【アミスルプロム】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 150, 250L/10a	4回	7, 14日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
ばれいしょ (塊茎)	2	17.7%フロアブル	500倍希釈散布 25L/10a	4回	7, 14日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
あずき (乾燥子実)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 300L/10a	3回	7, 14日	圃場A: 0.02 圃場B: 0.03
だいず (乾燥子実)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 300, 150L/10a	3回	7, 14日	圃場A: 0.08 圃場B: 0.02 (3回、14日)
えだまめ (さや)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 1.14 (3回、7日) 圃場B: 4.28
レタス (莖葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 300L/10a	3回	3, 7, 14, 21日	圃場A: 4.78 圃場B: 2.22
はくさい (莖葉)	2	50%顆粒水和剤 +0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	200倍苗箱灌注 500mL/箱 +定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍散布 300L/10a	1+1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 2.68 圃場B: 4.30
キャベツ (葉球)	2	0.5%粉剤	定植時全面土壌混和 30kg/10a	1回	63日 66日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
キャベツ (葉球)	2	0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍希釈散布 150~300, 300L/10a	1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.48 圃場B: 0.20
キャベツ (葉球)	2	50%顆粒水和剤 +0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	200倍希釈 苗箱灌注 500mL/箱 +定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍希釈 散布 300, 80~300L/10a	1+1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 1.48 圃場B: 0.28
ブロッコリー (花蕾)	1	0.5%粉剤	定植時全面土壌混和 30kg/10a	1回	68日	圃場A: <0.01
ブロッコリー (花蕾)	1	0.5%粉剤	定植時全面土壌混和 30kg/10a	1回	76日	圃場A: <0.01
ブロッコリー (花蕾)	1	0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍散布 300L/10a	1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.90
ブロッコリー (花蕾)	1	0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍散布 300L/10a	1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.98
ブロッコリー (花蕾)	2	50%顆粒水和剤 +0.5%粉剤 +17.7%フロアブル	200倍希釈 苗箱灌注 500mL/箱 +定植時全面土壌混和 30kg/10a +2000倍希釈 散布 300L/10a	1+1+4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.46 圃場B: 0.29
だいこん (根部)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01 圃場B: 0.06
だいこん (葉部)	2	17.7%フロアブル	2000倍希釈散布 300L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: 15.8 圃場B: 17.6
こまつな (莖葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150, 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 8.68 圃場B: 6.72
みずな (莖葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 8.96 圃場B: 11.0
のざわな (莖葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200, 208L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 8.82 (3回、7日) 圃場B: 2.34
ほうれんそう (莖葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150~200, 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 22.4 圃場B: 9.20
ほうれんそう (莖葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 5.60 (1回、14日) 圃場B: 2.91
ほうれんそう (莖葉)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 9.04 圃場B: 5.14
ピーマン (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200, 150~170L/10a	3回	7, 14日	圃場A: 0.58 圃場B: 1.07
なす (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	3回	7, 14日	圃場A: 0.32 圃場B: 0.14
トマト (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	4回	7, 14日	圃場A: 0.38 (4回、7日) 圃場B: 0.42
ミニトマト (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	4回	7, 14日	圃場A: 0.43 圃場B: 0.66
きゅうり (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150~200, 300L/10a	4回	7, 14日	圃場A: 0.17 圃場B: 0.21
メロン (果実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300, 265L/10a	4回	7, 14日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注)</sup> 【アミスルプロム】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
大粒種ぶどう (果実)	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 300L/10a	3回	14, 21, 28, 42日	圃場A: 0.36
小粒種ぶどう (果実)	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 350L/10a	3回	14, 28, 60日	圃場A: 1.20
大粒種ぶどう (果実)	1	50%顆粒水和剤	5000倍散布 350L/10a	3回	14, 28, 42	圃場A: 2.46
小粒種ぶどう (果実)	1	50%顆粒水和剤	5000倍散布 350L/10a	3回	14, 28, 42	圃場A: 1.96
みかん (果肉)	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A: 0.02 圃場B: <0.01
みかん (果皮)	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A: 6.60 (3回、7日) 圃場B: 4.13 (3回、14日)
なつみかん (果実全体)	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A: 0.78 (3回、14日) 圃場B: 0.58 (3回、7日)
すだち (果実全体)	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 500L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A: 0.64
かぼす (果実全体)	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 550L/10a	3回	1, 7, 14, 28日	圃場A: 0.41
てんさい (根部)	2	50%顆粒水和剤	100倍希釈 定植時苗床灌注 3L/m <sup>2</sup> +2000倍希釈 株元散布 200L/10a	1+3回	28, 42日	圃場A: 0.18 圃場B: 0.42
みょうが (花穂)	2	50%顆粒水和剤	2000倍土壌灌注 3L/m <sup>2</sup>	3回	3, 7, 14日	圃場A: 7.87 圃場B: 3.09
いちご (果実)	2	50%顆粒水和剤	2000倍苗灌注 50mL/ポット	3回	101日 76日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01

注) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大条件下の作物残留試験) を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

農作物名、剤型等が四角で囲まれているものについては、今回農薬取締法 (昭和23年法律第82号) に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆	0.3	0.3	○			0.08(\$),0.02
小豆類	0.2		申			0.02,0.03(\$)
ばれいしよ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01/<0.01,<0.01
てんさい	1		申			0.18,0.42(\$)
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.3		申			<0.01,0.06(\$)
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	25		申			15.8,17.6
はくさい	10		申			2.68,4.30
キャベツ	3		申			<0.01, <0.01 / 0.48, 0.20 / 1.48(\$), 0.28
ケール	20		申			(きょうな参照)
こまつな	15		申			8.68,6.72
きょうな	20		申			8.96,11.0(\$)
チンゲンサイ	20		申			(きょうな参照)
ブロッコリー	2		申			<0.01 / <0.01 / 0.90 / 0.98(\$) / 0.46, 0.29
その他のあぶらな科野菜	20		申			8.82,2.34(のざわな) (きょうな参照)
レタス	10		申			4.78,2.22
トマト	2	2	○			0.38,0.42(トマト) /0.43,0.66(ミニトマト)
ピーマン	3		申			0.58,1.07(\$)
なす	1		申			0.32(\$),0.14
きゅうり	0.7	0.7	○			0.17,0.21(\$)
メロン類果実	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
ほうれんそう	30		申			22.4(\$), 9.20 / 5.60, 2.91 / 9.04, 5.14
えだまめ	10		申			1.14,4.28(\$)
みかん	0.1		申			0.02,<0.01(果肉)
なつみかんの果実全体	2		申			0.78,0.58
レモン	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	2		申			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	2		申			0.64(すだち)/0.41(かぼす) (なつみかんの果実全体参照)
いちご	0.05		申			<0.01,<0.01
ぶどう	5	3	○・申			0.36/1.20/2.46(\$)/1.96
その他のスパイス	15		申			6.60(\$), 4.13(みかんの果皮)
その他のハーブ	20		申			7.87,3.09(みょうが) (きょうな参照)

(§)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

アミスルブロム推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.3	16.8	10.1	13.7	17.6
小豆類	0.2	0.3	0.1	0.0	0.5
ばれいしよ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
てんさい	1	4.5	3.7	3.4	4.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の根	0.3	13.5	5.6	8.6	17.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の葉	25	55.0	12.5	22.5	85.0
はくさい	10	294.0	103.0	219.0	317.0
キャベツ	3	68.4	29.4	68.7	59.7
ケール	20	2.0	2.0	2.0	2.0
こまつな	15	64.5	30.0	24.0	88.5
きょうな	20	6.0	2.0	2.0	6.0
チンゲンサイ	20	28.0	6.0	20.0	38.0
ブロッコリー	2	9.0	5.6	9.4	8.2
その他のあぶらな科野菜	20	42.0	6.0	4.0	62.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	10	61.0	25.0	64.0	42.0
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
ピーマン	3	13.2	6.0	5.7	11.1
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.7	11.4	5.7	7.1	11.6
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.01	0.0
ほうれんそう	30	561.0	303.0	522.0	651.0
えだまめ	10	1.0	1.0	1.0	1.0
みかん	0.1	4.2	3.5	4.6	4.3
なつみかんの果実全体	2	0.2	0.2	0.2	0.2
レモン	2	0.6	0.4	0.6	0.6
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2	0.8	1.2	1.6	0.4
グレープフルーツ	2	2.4	0.8	4.2	1.6
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	2	0.8	0.2	0.2	1.2
いちご	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	5	29.0	22.0	8.0	19.0
その他のスパイス	15	1.5	1.5	1.5	1.5
その他のハーブ	20	2.0	2.0	2.0	2.0
計		1347.7	624.6	1074.4	1498.7
ADI比 (%)		25.3	39.5	19.3	27.7

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成18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値設定依頼（ばれいしょ、大豆等）
平成18年	4月3日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年	4月6日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年	8月28日	第3回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成19年	7月27日	第13回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成19年	9月5日	第26回農薬専門調査会幹事会
平成19年	9月20日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成19年	10月17日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年	10月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成19年	10月25日	食品安全委員会（報告）
平成19年	10月25日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年	11月19日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成20年	3月13日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成20年	4月30日	残留農薬基準告示
<hr/>		
平成20年	12月24日	農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（ぶどう、てんさい等）
平成21年	1月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年	1月22日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成21年	7月21日	第53回農薬専門調査会幹事会
平成21年	9月10日	食品安全委員会（報告）
平成21年	9月10日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年	11月26日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年	1月27日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究so病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

アミスルプロム

食品名	残留基準値
	DDM
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.2
てんさい	1
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.3
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	25
はくさい	10
キャベツ	3
ケール	20
こまつな	15
きょうな	20
チンゲンサイ	20
ブロッコリー	2
その他のあぶらな科野菜 <sup>注2)</sup>	20
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10
ピーマン	3
なす	1
ほうれんそう	30
えだまめ	10
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	2
レモン	2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実 <sup>注3)</sup>	2
いちご	0.05
ぶどう	5
その他のスパイス <sup>注4)</sup>	15
その他のハーブ <sup>注5)</sup>	20

注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

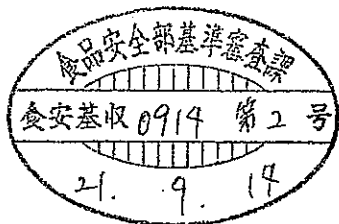
注2)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注3)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注4)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注5)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



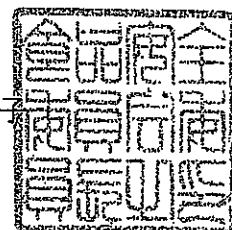


府食第872号  
平成21年9月10日

厚生労働大臣  
舩添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年1月20日付け厚生労働省発食安第0120001号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアミスルブロムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

アミスルブロムの一日内摂取許容量を0.1 mg/kg 体重/日と設定する。



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
○ 食品安全委員会農薬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 (アミスルブロム) .....	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

**<食品安全委員会農業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	山手文至
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

根岸友惠  
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  
根岸友惠  
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。

## 1. 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

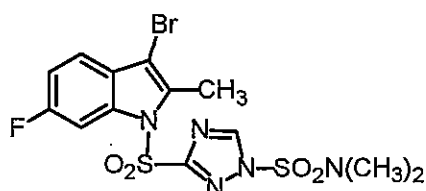
### 4. 分子式

$C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$

### 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（フェニルアマイド系、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]アミスルプロム)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]アミスルプロム)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プロムに換算した。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]アミスルプロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルプロムを 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]アミスルプロムより[ind-<sup>14</sup>C]アミスルプ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]アミスルプロムより[ind-<sup>14</sup>C]アミスルプロムの方が高かった。また、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルプ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	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)
		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)
	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、投与放射能 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、

そして少量（15日間の累積で1.2～2.0% TAR）の $^{14}\text{CO}_2$ が発生した。（参照9）

### （3）土壤吸着試験（アミスルプロム）

アミスルプロムの土壤吸着試験が5種類の土壤〔砂壤土（米国）、壤土（日本）、壤質砂土（英国）、埴壤土（英国）及び埴土（スペイン）〕を用いて実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_{\text{ads}}$ は147～378、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{\text{oc}}$ は8,160～44,200であった。アミスルプロムは5種類すべての土壤において非移動性と判断された。（参照10）

### （4）土壤吸着試験（土壤中分解物D）

土壤中分解物Dの土壤吸着試験が4種類の土壤〔埴壤土（英国）、砂壤土（米国）、壤土（日本）及び壤質砂土（英国）〕を用いて実施された。

Freundlichの吸着温等式による吸着係数 $K_{\text{ads}}$ は25.5～108、有機炭素含有率による補正吸着係数 $K_{\text{oc}}$ は821～11,400であった。移動性区分は低移動性～非移動性であった。（参照11）

## 4. 水中運命試験

### （1）加水分解試験

[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルプロムまたは[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルプロムを50  $\mu\text{g/L}$ の濃度でpH 4（0.01 M 酢酸緩衝液）、7（0.01 M ホウ酸緩衝液）及び9（0.01 M ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に添加し、25°C暗所条件下で、30日間（pH 9においては20日間）インキュベートする加水分解試験が実施された。

30日後のpH 4及び7の緩衝液、20日後のpH 9の緩衝液におけるアミスルプロムの残存率は、[ind- $^{14}\text{C}$ ]アミスルプロムにおいてはそれぞれ75.3、69.9及び5.9% TARであり、[tri- $^{14}\text{C}$ ]アミスルプロムにおいてはそれぞれ72.6、75.0及び6.9% TARであった。アミスルプロムの推定半減期はpH 4、7及び9の緩衝液において、それぞれ78.5、76.5及び5.0日であった。pH 4及び7における主要分解物はDであった。pH 9において10%以上検出された分解物はD、L及びQであった。以上の結果、pH 4及び7ではトリアゾール環側鎖の開裂によるDの生成が主要であり、pH 7及び9ではDの生成に加え、インドール環とトリアゾール環の間のスルホニル結合の開裂（L及びQの生成）が生じた。pH 9ではL及びQの生成速度はDの生成速度よりも高くなり、アミスルプロムの推定半減期がpH 4及び7に比べると著しく短くなった。（参照12）

## (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

[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 50 µg/L の濃度で pH 4 (0.01 M 酢酸緩衝液) の滅菌緩衝液に添加した後、25±2°C でキセノンランプ (光強度: 425 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~800 nm) を 48 時間照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液中において、アミスルブロムは光照射時間の経過とともに速やかに減少し、照射 48 時間後には検出されなかった。10%TAR 以上の主要分解物として、M、O、P、U 及び Q が検出された。M は照射 48 時間後に 52.2%TAR に増加した。O は照射 48 時間後に 19.6%TAR に増加した。P は照射 6 時間後に 21.3%TAR に増加し、48 時間後には 2.8%TAR に減少した。U は照射 6 時間後に 26.8%TAR に増加し、48 時間後には 3.7%TAR に減少した。Q は照射 48 時間後に 67.1%TAR に増加した。少量の分解物として I、J、L、S、T 及び少なくとも 6 個の未知分解物が検出された。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の 48 時間の累積発生量は[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの場合 4.5%TAR、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの場合 0.4%TAR であった。一方、暗所ではアミスルブロムは安定であり、分解物は検出されなかった。

以上より、アミスルブロムの光分解により、脱臭素と酸化/水酸化による I の生成、転位による J の生成、2 種類の環の間の開裂による置換インドール及び置換トリアゾール系化合物の生成が認められた。L は酸化/水酸化及び二量化により P を生成した他、インドール環が開裂して M 及び O を生成した。また、トリアゾール環上の側鎖は転位や脱離を受け、U 及び Q を経由して S と T が生成し、これらはさらに分解されて極性物質及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を生成した。

アミスルブロム、P 及び U の推定半減期はそれぞれ 6.1、14.1 及び 14.6 時間であり、90%減衰期はそれぞれ 20.4、46.8 及び 48.5 時間であった。また、自然太陽光 (東京、春) 換算値による半減期はそれぞれ 26.2、60.6 及び 62.8 時間と推定された。(参照 13)

## (3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

[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 50 µg/L の濃度で滅菌自然水 (河川水、茨城) に添加した後、25±2°C でキセノンランプ (光強度: 425 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~800 nm) を 48 時間照射する、水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中において、アミスルブロムは光照射時間の経過とともに速やかに減少し、照射 48 時間後には検出されなかった。10%TAR 以上の主要分解物として M、Q、S 及び T が検出された。M は照射 24 時間後に 51.7%TAR に増加し、次いで 48 時間後には 44.0%TAR に減少した。Q は照射 9 時間後に 22.8%TAR に増加し、48 時間後には 13.3%TAR に減少した。S は照射 48 時間後に 50.6%TAR に増加した。T は照射 24 時間後に 15.2%TAR に増加し、



48時間後には12.8%TARに減少した。その他の分解物として、D、I、J、L、N、R及び少なくとも3個の未知分解物が検出された。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の48時間の累積発生量は[*ind*-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの場合2.9%TAR、[*tri*-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの場合0.1%TARであった。暗所下ではアミスルブロムが分解し、分解物としてD、I、L、Q及びS（いずれも6%TAR未満）が検出された。

アミスルブロムへの光照射により、主に2種類の環の間の開裂によるL及びQが生成した。また、インドール環の脱臭素と酸化/水酸化によりIが、トリアゾール環の分子内転位によりJが、スルファモイル基が脱離してDが生成した。LはI-5（推定される分解物）を経由してMへ変換された。Mは加水分解反応によりNへ変換された。Qはスルホニル基あるいはスルファモイル基の脱離により、R、S及びTへ変換された。最終的にはいずれの分解物も極性化合物及び二酸化炭素へ変換された。

アミスルブロム、M、Q及びTの推定半減期は、それぞれ4.7、103、52.3及び97.8時間であり、自然太陽光（東京、春）の換算値による半減期は、それぞれ20.2、442、225及び420時間であった。（参照14）

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴土（茨城）、沖積土・埴壤土（高知）及び沖積土・砂壤土（埼玉）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）が実施された。

推定半減期は表12に示されている。（参照15）

表12 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			アミスルブロム	アミスルブロム +分解物D
容器内試験	0.27 mg/kg	火山灰土・埴土	32.6	146
		沖積土・埴壤土	78.0	210
	1.4 mg/kg	沖積土・砂壤土	7.3	23.4
圃場試験	531 g ai/ha	火山灰土・埴土	28.2	43.8
		沖積土・埴壤土	24.5	32.6

\*：容器内試験で原体、圃場試験で17.7%フロアブル剤を使用

## 6. 作物残留試験

野菜及び果実等を用いて、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た。結果は別紙3に示されている。アミスルブロムの最高値は、最終散布7日後に収穫したほうれんそうの22.5 mg/kgであった。（参照16、78）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、アミスルブロムを暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からアミスルブロムが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 13 食品中より摂取されるアミスルブロムの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児 (1～6 歳) (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	803	416	667	1,290

## 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 14 に示されている。（参照 17）

表 14 一般薬理試験

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 (Irwin 法)	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影 響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 3*	0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影 響なし

\*：最初に 0 及び 200 mg/kg 体重投与群の検査を実施した後、1 週間以上の休薬期間を設けて、同じ動物を 600 及び 2,000 mg/kg 体重投与群として使用した。

## 8. 急性毒性試験

アミスルブロムのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。（参照 18～20）

表 15 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	死亡例及び症状なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	死亡例及び症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：過呼吸、鼻/顎周囲の汚れ (褐色)
		>2.85	>2.85	

分解物 D 及び代謝物 G のラットを用いた急性経口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 21、22）

表 16 急性毒性試験概要（代謝物）

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	D	Wistar ラット 雌各 3 匹	—	50~300	50 mg/kg 体重で全動物生存、300 mg/kg 体重で全動物死亡、死亡例のみ軟便、腹側部陥凹、運動失調、呼吸困難
経口	G	Wistar ラット 雌各 6 匹	—	>2,000	1 匹に嗜眠及び円背位

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW 雄ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 23、24）

Hartley 雌モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 25）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、6,300 及び 20,000 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		2,000 ppm	6,300 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	171	525	1,720
	雌	187	587	1,880

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

眼科学的検査において、20,000 ppm 投与群の雄でゴースト血管の発生数が増加したが、ゴースト血管は血管新生の名残であり、毒性学的意義はないと判断された。

血液学的検査において雄で認められた Hb 及び MCHC の低下及び雌で認められた WBC 及び Lym の増加、血液生化学的検査において雄で認められたナトリウム、塩素、カルシウムの減少、A/G 比の増加、雌で認められた塩素の増加については、その変化が軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと判断された。リンについては、20,000 ppm 投与群の雌雄の他、2,000 及び 6,300 ppm 投与群の雌においても増加したが、用量相関性がないことから検体投与による影響ではないと判断された。

臓器重量測定において、6,300 及び 20,000 ppm 投与群の雌で、肝比重量<sup>2</sup>が増加した。しかし、血液生化学的及び病理組織学的検査等においては肝毒性を示唆する変化が認められないため、これらの変化は検体投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、6,300 ppm 以上投与群の雄及び 20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm (171 mg/kg 体重/日)、雌で 6,300 ppm (587 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ ALP、AST、GGT、Ure、リン増加、TP 低下</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、下顎リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食、腸間膜リンパ節洞血球増加/赤血球貪食</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少、食餌効率低下</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ TG 低下、リン増加、Ure 増加</li> </ul>
6,300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少、食餌効率低下</li> </ul>	6,300 ppm 以下毒性所見なし
2,000 ppm	毒性所見なし	

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

## (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、100、300 及び 1,000 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。

血液生化学的検査において、投与 6 週に全投与群の雌雄で T.Bil が有意に増加した。しかし、対照群を含む全動物が背景データを超える異常な高値を示しており、RBC 及び尿中ビリルビンには影響がなかったこと、投与 13 週に同様の変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。その他の血液生化学的及び血液学的検査において有意な変化が認められたが、いずれの変化も軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿量の有意な減少が投与 6 及び 13 週に認められたが、投与開始前の傾向を反映しており、検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 28)

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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 体重増加抑制</li><li>・ 摂餌量減少(投与4週まで)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 体重増加抑制</li><li>・ 摂餌量減少(投与4週まで)</li><li>・ ALP 増加</li></ul>
300 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与 (1 日 1 回 6 時間、閉塞貼付) による 21 日間亜急性経皮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。

血液学的及び血液生化学的検査において、いくつかの項目で統計学的に有意な変化が認められたが、いずれの変化も軽微であり、投与量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断された。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与部位で表皮過形成の程度の増強が認められたが、検体投与方法に起因した物理的刺激による変化と考えられ、毒性学的意義はないと判断された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において体重増加抑制及び食餌効率低下が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 29）

表 20 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下	・ 毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日以下	・ 毒性所見なし	

## 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、10、100、300 及び 1,000 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 21 に示されている。

一般状態観察において、液状便が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与期間を通じて認められ、300 mg/kg 体重/日投与群においても断続的に認められた。しかし、本所見に関連した消化器の病理組織学的変化（炎症等）が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

体重増加量においては、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1000 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 0～4 週、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で 0～13 週において有意な低値が認められた。

血液学的、血液生化学的（TP 及び Alb 以外）及び尿検査において、いくつかの項目に有意な変化がみられたが、それらの変化は軽微であり、投与前と同様の傾向を示すか、投与量、雌雄あるいは検査時期で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

臓器重量測定において、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、副腎比重量が有意に増加した。この変化は、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群では病理組織学的検査で認められた皮質細胞肥大と関連していたが、100 mg/kg 体重/日投与群では関連する病理組織学的変化は認められないため、同群における副腎比重量増加には毒性学的意義はないと判断された。

剖検において、食道の退色が 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。雌雄の投与群で、胸腺の小型化が認められ、病理組織学的検査で認められた退縮/萎縮の程度と関連していた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられ

た。(参照 30)

表 21 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ TP 低下、Alb 低下</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TP 低下、Alb 低下</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大(2 匹)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少 (1-4 週)(有意差は1,000 mg/kg 体重/日投与群のみ)</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	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)

Wistar ラット(一群雌雄各 70 匹、発がん性群; 一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群; 一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌[原体: 0、200(慢性毒性群のみ)、2,000、10,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 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 22 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 (mg/kg 体重/日)

投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
慢性毒性群 (1~52 週)	雄	11.1	112	568	1,160
	雌	14.3	147	753	1,500
発がん性群 (1~104 週)	雄	—	96.0	496	1,000
	雌	—	129	697	1,440

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

発がん性群において、最後の 13 週に 10,000 及び 20,000 ppm 投与群の雌で死亡が増加し、20,000 ppm 投与群では生存率が有意に低下した。

血液生化学的検査において、URE、Cre、Glu、T.Chol 及び TG に統計学的に有意な変動が認められたが、いずれの個体値も背景データの範囲内にあり、用量相関性または検査時期間での一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断した。

尿検査において、尿量が 20,000 ppm 投与群の雄で投与 12 週に低下し、投与 51 週に雌の投与群で低下した。これらの変化は、軽度で用量相関性のない変化であり、実施機関の背景データの範囲内の変動であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査の結果、前胃の扁平上皮癌が 20,000 ppm 投与群の雌 1

匹で、扁平上皮乳頭腫が 20,000 ppm 投与群の雌 2 匹及び 10,000 ppm 投与群の雌 1 匹で認められた (表 24 参照)。10,000 ppm 以上投与群の雌では、前胃に炎症性及び過形成性変化が認められており、前胃に認められた腫瘍は、慢性炎症性変化に起因すると考えられた。

非腫瘍性病変のうち、検体投与の影響と考えられる病変が、肝臓、腎臓、前胃、盲腸、十二指腸、甲状腺及び腸間膜リンパ節に認められた。

腎臓の皮質尿細管色素沈着が雌雄で認められ、この色素はシュモール反応陽性であり、リポフスチンであることが証明された。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、肝比重量増加、小葉中間帯肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 11.1 mg/kg 体重/日、雌: 14.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。10,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫が増加し、雌で前胃腫瘍が低頻度ながら発生した。(参照 32)

(肝臓腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)]、前胃腫瘍の発生機序に関しては[14. (2)]を参照)

表 23 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	試験群	雄	雌
20,000 ppm	両群	・腎皮質尿細管色素沈着(リポフスチン)	・小葉中心性肝細胞肥大
	慢性毒性	・肝外胆管拡張 ・肝門脈周囲炎症	・肝外胆管拡張
	発がん性	・肝嚢胞 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・生存率低下 ・背部脱毛 ・肝小葉像明瞭化、骨格筋萎縮 ・甲状腺ろ胞細胞肥大、甲状腺嚢胞状ろ胞細胞過形成 ・子宮筋層萎縮、子宮筋層線維化 ・膈上皮粘液分泌低下 ・前胃扁平上皮癌
10,000 ppm 以上	両群	・摂餌量減少 ・食餌効率減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・食餌効率減少 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加
	慢性毒性	・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食、肥満細胞症(有意差は20,000 ppmのみ)	・GGT 増加(26週時) ・尿 pH 上昇、尿蛋白増加 ・肝内胆管過形成 ・腎皮質尿細管好塩基性化(有意差は20,000 ppmのみ) ・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食(有意差は20,000 ppmのみ)、肥満細胞症
	発がん性	・腹部脱毛 ・肝絶対重量増加	・削瘦、立毛、円背位、過剰咀嚼、歯牙退色



		<ul style="list-style-type: none"> <li>肝嚢胞性変性</li> <li>腎皮質尿細管色素沈着(リポフスチン)、慢性腎症(有意差は20,000 ppmのみ)、皮質尿細管好塩基性化、腎乳頭鉍質沈着</li> <li>腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食(有意差は20,000 ppmのみ)、肥満細胞症</li> <li>肝細胞腺腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対重量増加</li> <li>腸間膜リンパ節うっ血、子宮非薄化</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、小葉中間帯肝細胞空胞化</li> <li>慢性腎症、腎乳頭鉍質沈着</li> <li>腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食、肥満細胞症(有意差は10,000 ppmのみ)、洞組織球症</li> <li>前胃上皮過形成/角化亢進/潰瘍/粘膜下織炎症/粘膜下織浮腫(有意差は20,000 ppmのみ)、漿膜炎</li> <li>前胃扁平上皮乳頭腫</li> <li>盲腸粘膜下織浮腫(有意差は20,000 ppmのみ)</li> <li>角膜炎</li> <li>肝細胞腺腫</li> </ul>
2,000 ppm 以上	両群	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝比重量増加</li> <li>肝内胆管過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>腎皮質尿細管色素沈着(リポフスチン)</li> </ul>
	慢性毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>GGT 増加</li> <li>尿 pH 上昇</li> <li>腎比重量増加</li> <li>小葉中間帯肝細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> <li>小葉中間帯肝細胞空胞化(有意差は10,000 ppm以上)</li> </ul>
	発がん性	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝内胆管過形成</li> <li>腎皮質尿細管好塩基性化(2,000 ppm群のみ)</li> </ul>
200 ppm	慢性毒性	毒性所見なし	毒性所見なし

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)において認められた  
肝臓及び前胃腫瘍発生数

性別	雄				雌				
	0	2,000	10,000	20,000	0	2,000	10,000	20,000	
投与群 (ppm)	0	2,000	10,000	20,000	0	2,000	10,000	20,000	
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
肝・肝細胞腺腫	最終と殺動物	0	2	9↑	12↑	0	1	16↑	10↑
	死亡動物	0	0	1	1	0	0	8↑	18↑
	全動物	0	2	10↑	13↑	0	1	24↑	28↑
肝・肝細胞癌	最終と殺動物	0	0	1	0	0	0	2	1
	死亡動物	0	0	0	0	0	0	0	0
	全動物	0	0	1	0	0	0	2	1
前胃・扁平上皮乳頭腫	最終と殺動物	0	0	0	0	0	0	0	0
	死亡動物	0	0	0	0	0	0	1	2
	全動物	0	0	0	0	0	0	1	2
前胃・扁平上皮癌	最終と殺動物	0	0	0	0	0	0	0	1
	死亡動物	0	0	0	0	0	0	0	0
	全動物	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher 直接確率法、↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

### (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、800、4,000 及び 8,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	800 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.6	97.8	494	1,040
	雌	13.5	121	594	1,260

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

非腫瘍性病変について、盲腸では、粘膜、粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁の細胞内色素沈着が、800 ppm 以上投与群の雌雄に認められた。この色素については、ヘモジデリン、リポフスチン、胆汁色素等が疑われ特殊染色を試みたが同定できなかった。

腫瘍性病変については、800 ppm 以上投与群の雄において、肝細胞腺腫の発生数が有意に増加した (表 27 参照)。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で、盲腸粘膜、粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁細胞内色素沈着等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm (雄: 11.6 mg/kg 体重/日、雌: 13.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

(肝臓腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)]を参照)

表 26 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・巣状肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎皮質尿細管好塩基性化(有意差は 4,000 ppm のみ)</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・盲腸粘膜細胞内色素沈着、盲腸粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁細胞内色素沈着(有意差は 4,000 及び 8,000 ppm)</li> <li>・肝細胞腺腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・盲腸粘膜細胞内色素沈着(有意差は 4,000 ppm のみ)、盲腸粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁細胞内色素沈着(有意差は 4,000 及び 8,000 ppm)</li> <li>・腎血管周囲性リンパ球細胞集簇(有意差は 8,000 ppm のみ)</li> </ul>
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

表 27 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた肝細胞腺腫の発生数

性別		雄				
投与群 (ppm)		0	100	800	4,000	8,000
検査動物数		50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	78 週最終と殺動物	7	11	12	20↑	17
	死亡動物	1	1	5↑	3	1
	全動物	8	12	17↑	23↑	18↑
	腫瘍数/匹	0.22	0.34	0.50	0.80	0.60

Fisher 直接確率法、↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット [一群雌雄各 28 匹 (P 世代) または 24 匹 (F<sub>1</sub> 世代)] を用いた混餌（原体：0、120、600、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm	15,000 ppm
P 世代	雄	9.8	48.5	240	1,200
	雌	10.5	53.0	261	1,290
F <sub>1</sub> 世代	雄	11.7	59.0	307	1,690
	雌	13.0	64.6	338	1,810

各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 29 に示されている。

親動物において P 世代では繁殖性に関する検査項目には検体投与の影響は認められなかったが、F<sub>1</sub> 世代の 15,000 ppm 投与群において性周期延長、交尾率低下、卵巣萎縮、卵胞数減少、子宮筋層非薄化、子宮扁平上皮化生等が観察され、15,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> では妊娠雌が 2 例しか得られず、F<sub>2</sub> 出生児の評価は不可能となった。F<sub>1</sub> 雄の交配実験で繁殖性には異常がみられなかったことから、F<sub>1</sub> 雌に繁殖性の低下の原因があると考えられた。本試験において、3,000 ppm 以上投与群の親動物雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物で体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量減少等が認められたことから、親動物及び児動物雌雄の無毒性量は 600 ppm (P 雄：48.5 mg/kg 体重/日、P 雌：53.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：59.0 mg/kg 体重、F<sub>1</sub> 雌：64.6 mg/kg 体重/日) と判断された。繁殖能に対する無毒性量は、3,000 ppm 投与群の雌で卵巣機能低下（萎縮）が認められ、雄では繁殖能に対する影響は認められなかったため、雄では本試験の最高用量 15,000 ppm (P 雄：1,200 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1,690 mg/kg 体重)、雌では 600 ppm (P 雌：53.0 mg/kg 体

重/日、F<sub>1</sub>雌：64.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)  
 (繁殖成績低下に関する検討試験は[14. (3)]、卵巣の萎縮性変化に関する検討試験は[14. (4)]参照)

表 29 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 卵巣絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腹部膨満</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腹部膨満</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 性周期延長</li> <li>・ 交尾率低下、受胎率低下、繁殖率低下</li> <li>・ 卵巣絶対及び比重量減少、副腎絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量減少、下垂体絶対及び比重量増加、子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・ 卵巣小型化</li> <li>・ 原始卵胞数減少</li> <li>・ 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</li> <li>・ 下垂体前葉細胞空胞化</li> </ul>
	3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊娠中体重増加抑制(3,000 ppm 群のみ)(授乳中は体重増加)</li> <li>・ 摂餌量減少(妊娠及び授乳中)(3,000 ppm 群のみ)</li> <li>・ 卵巣萎縮</li> </ul>
	600 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腹部膨満</li> <li>・ 性成熟遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腹部膨満</li> <li>・ 子宮絶対及び比重量減少</li> </ul>	(十分な産児数が得られなかったため評価不可能)	
	3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重及び体重増加抑制</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重及び体重増加抑制</li> <li>・ 性成熟遅延</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重及び体重増加抑制</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重及び体重増加抑制</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少、子宮絶対及び比重量減少</li> </ul>
	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 1,000 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有意差は認められなかった。1,000 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かか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で本試験の最高用量 1,000 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、1,000 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 日に本剤をより高用量で強制経口 (原体: 0 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して催奇形性が検討された。

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。1,500 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、胎児の性比及び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 (左右: 3.4) 認められたが、この変化は背景データ (左: 3.31~3.95、右: 3.31~3.97) 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、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、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重/日であると考えられた。

ラットを用いた発生毒性試験[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 300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で低値を示した。摂餌量は 300 mg/kg 体重/日投与群では投与期間を通じて、100 mg/kg 体重/日投与群では投与期間前半に低かった。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、胎児の性比及び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、胎児で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、胎児で本試験の最高用量 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)

### 13. 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細胞 (L5178Y) 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 (UDS) 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 30 に示されている。すべ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、54~57、70、71)

表 30 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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	5~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	2.5~20 µg/mL (-S9) 5~70 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	5.04~123 µg/mL (-S9) 73.4~240 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雌 4 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	0、400、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	コメント アッセイ	Wistar ラット (肝細胞) (一群雌 4 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		ICR マウス (肝細胞) (一群雄 4 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		Wistar ラット (肝細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、20,000 ppm (一週間混餌投与)	陰性
		ICR マウス (肝細胞) (一群雄 5 匹)	0、8,000 ppm (一週間混餌投与)	陰性
		Wistar ラット (前胃及び腺胃細胞) (一群雌 4 匹)	0、500、2,000 mg/kg 体重 (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

分解物 D 及び代謝物 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 31 に示されている。すべての試験において陰性であった。(参照 42~45)

表 31 遺伝毒性試験概要（分解物及び代謝物）

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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.064～5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 6 匹）	53.0～210 mg/kg 体重/日 （2 回経口投与）	陰性
代謝物 G	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 7 匹）	2,000 mg/kg 体重 （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

#### 14. 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①～⑤ならびにラット及びマウスの肝細胞、ラットの前胃及び腺胃細胞を用いたコメットアッセイ[13. (表 30)]を追加実施した。

その結果、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 2,000 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）。

##### ① 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 2,000 mg/kg 体重の用量で 1 回腹腔内投与）した Fishcer ラット（一群雄 20 匹、DEN 無処理群は 10 匹）を用いて、6 週間混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による肝中期発がん性試験が実施された。



表 32 中期肝発がん性試験（ラット）における検体摂取量

投与群	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm	20,000 ppm
イニシエーション処理	DEN	DEN	DEN	—
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	12.0	120	1,450	1,800

20,000 ppm 投与群及び DEN 無処理 20,000 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。20,000 ppm 投与群及び DEN 無処理 20,000 ppm 投与群で投与期間の大半で有意差はない摂餌量の高値傾向が認められた。2,000 以上投与群及び DEN 無処理 20,000 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 2,000 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 20,000 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 2,000 ppm (120 mg/kg 体重/日) 以上投与群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)

## ② 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 日間混餌（原体：0、200 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。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 33 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		200 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.1	1,950
	雌	20.6	2,080

20,000 ppm 投与群の雄では、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、20,000 ppm 投与群の雌雄で、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 投与群ではすべ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 20,000 ppm (雄: 1,950 mg/kg 体重/日、雌: 2,080 mg/kg 体重/日) 投与群の雌雄で 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) 投与群では誘導は認められなかった。(参照 47)

### ③ 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 日間混餌 (原体: 0、100 及び 8,000 ppm: 平均検体摂取量は表 34 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。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 34 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) における平均検体摂取量

投与群		100 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (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、8,000 ppm 投与群の雌雄及び陽性対照群の雌で、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、8,000 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、8,000 ppm 投与群の雌雄において PB 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 8,000 ppm (雄: 1,080 mg/kg 体重/日、雌: 1,310 mg/kg 体重/日) の用量で、雌雄マウスに PB 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)

#### ④ 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または反復投与(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) を投与した。

試験結果は表 35 に示されている。(参照 49~51)

表 35 RDS 試験概要

投与方法 試験期間	供試 動物	一群あたり 供試数	投与量 (mg/kg 体重)	試験成績	結果及び無毒性量 (mg/kg 体重)
単回投与 (強制経口) 48 時間	Wistar ラット  (参照 49)	雌雄 各 4	0、1,000、2,000	2,000 mg/kg 体重投与群の雄で肝重量増加 1,000 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり
反復投与 (混餌投与) 7 日間	Wistar ラット  (参照 50)	雌雄 各 4	0、200、2,000、 10,000 ppm ----- 雄：14.6、136、572 雌：16.6、150、656	10,000 ppm 投与群の雄で3日目に体重増加抑制 2,000 ppm 投与群の雄及び10,000 ppm 投与群の雌雄で3日に、10,000 ppm 投与群の雄及び2,000 ppm 投与群の雌は7日に摂餌量減少 2,000 ppm 以上投与群で3日目に RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり(3日をピークとする一過性の変化)  雄：14.6 (200 ppm) 雌：16.6 (200 ppm)
	ICR マウス  (参照 51)	雌雄 各 4	0、100、8,000 ppm ----- 雄：15.3、1,020 雌：16.6、1,230	8,000 ppm 投与群の雌雄で3日目に摂餌量減少 8,000 ppm 投与群の雄で RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり(雄のみ)  雄：15.3 (100 ppm) 雌：16.6 (100 ppm)

#### ⑤ 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 日間を混餌(原体:0 及び 10,000 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[14. (1)④]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 1,500 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 日間混餌[原体:0 及び 10,000 (ラット)/8,000 (マウス) ppm]

投与した後、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 36 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、10,000 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。(参照 52)

表 36 肝臓での酸化ストレス解析試験概要

投与方法 試験期間	供試動物	一群あたり 供試数	投与量 (mg/kg 体重)	試験成績
反復投与 (混餌) 7 日間	ラット (参照 52)	雌 3	0、10,000 ppm ----- 雌 : 1,010	10,000 ppm 投与群で 3 日に摂餌量減少 10,000 ppm 投与群の雌で 8-OHdG 陽性率変化なし。(免疫染色法)
	マウス (参照 53)	雌雄各 4	0、8,000 ppm ----- 雄 : 1,020 雌 : 1,230	8,000 ppm 投与群の雌雄で 8-OHdG 陽性率変化なし。(免疫染色法)
	ラット (参照 67)	雌雄各 5	0、10,000 ppm ----- 雄 : 1,240 雌 : 1,050	8-OHdG 誘発なし。(HPLC/ECD 法)
	マウス (参照 68)	雌雄各 5	0、10,000 ppm ----- 雄 : 1,423 雌 : 1,570	8-OHdG 誘発なし。(HPLC/ECD 法)
	ラット (参照 69)	雌雄各 5	0、10,000 ppm ----- 雄 : 1,240 雌 : 1,050	雄で ROS 産生増加。
	マウス (参照 70)	雄 5	0、8,000 ppm ----- 雄 : 1,420	ROS 産生増加。

## (2) 胃における催腫瘍性に関する検討試験

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、ラットの前胃及び腺胃細胞を用いたコメットアッセイを追加実施した[13. (表 30)]。

その結果コメットアッセイ陰性であり、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 10,000 ppm 以上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、前胃腫瘍が認められなかった雌 2,000 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。したがって、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。

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。

### (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 3,000 ppm 以上投与群において、雌雄の性成熟遅延及び雌の卵巣機能低下が認められ、15,000 ppm 投与群の 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などから、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が検討された。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 37 に示されている。

試験結果から、本剤には抗エストロジェン及び抗アロマターゼ作用は認められず、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直接影響しないことが確認された。したがって、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（検体による抗エストロジェン及び抗アロマターゼ作用）以外の要因によりもたらされたものと推察された。すなわち、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 37 繁殖成績低下に関する検討試験概要

試験の種類 期間	供試 動物	一群あた り供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg 体重)	試験成績及び 無毒性量(mg/kg 体重)
ホルモン測 定 28 日間  (参照 58)	ラット	雌雄各 8	混餌	0、600、20,000 ppm  雄：47.7、1,510 雌：54.0、1,760	20,000 ppm 投与群の雌雄で体重 増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減 少、雌肝比重量増加。 生殖器及び性ホルモンに影響なし。  雄：47.7、雌：54.0
子宮肥大 抑制 4 日間  (参照 59)	ラット	雌 6	経口	0、60、300、 1,500	1,500 ppm 投与群で体重増加抑制。 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。 抗エストロゲン作用なし。  雌：300
アロマター ゼ活性阻害 5 日間 (参照 60)	ラット	雌 6	経口	0、300、1,500	抗アロマターゼ活性なし  雌：1,500
胎児卵巣へ の影響  (参照 61)	ラット	雌 20	経口	0、1,500	原始卵胞数及びアポトーシス小体 数に変化なし。 胎児の卵巣の卵胞形成に影響なし。  雌：1,500

#### (4) 卵巣機能及び発達への影響確認試験

##### ① 出生児卵巣への影響確認試験

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験[12. (1)]の結果、15,000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌で、摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巣の萎縮性変化が認められたため、アミスルブロムの F<sub>1</sub> 雌卵巣に及ぼす影響を検討する目的で、出生児卵巣への影響確認試験が実施された。

Wistar ラット (一群雌 4 匹) の妊娠 0 日～哺乳 21 日に混餌 (原体：0 及び 15,000 ppm) 投与され、出生児卵巣への影響確認試験が実施された。分娩時、雌児動物 1～7 匹が剖検され、哺乳は 1 腹 6 匹 (うち 1～4 匹は雌) となるように児動物数が調整された。その後、対照群 (C-2) 及び検体投与群 (T-1) について交換里子が実施され、表 38 に示す 5 群が設定された (群構成については表 38 及び 39 を参照)。

表 38 母動物群構成（妊娠期、哺乳期）

群	略称	投与量	母動物数
対照群	C-1 群	0	4
	C-2 群	0	4
検体投与群	T-1 群	15,000	4
	T-2 群	15,000	4
陽性対照群*	—	10 mg/kg	3

\*：妊娠 14 日に Busulphan 10 mg/kg（溶媒：オリーブ油）腹腔内投与

表 39 児動物群構成及び検体暴露状況（妊娠期、哺乳期）

群	投与量 (ppm)		腹数
	妊娠期	哺乳期	
C/C 群	0	15,000	4
T/C 群	15,000	0	4
C/T 群	0	15,000	4
T/T 群	15,000	15,000	4
陽性対照群*	10 mg/kg	0	3

児動物において認められた所見は表 40 に示されている。

母動物において、T-1 及び T-2 群で妊娠期に体重増加抑制、摂餌量減少、T-1 群で哺乳 7 日に体重増加抑制が認められた。

児動物において、哺乳期に検体を投与された群（C/T 及び T/T 群）で哺乳 7 日以降に体重増加抑制が認められた。分娩時に計測された、卵巣の原始卵胞数に検体投与の影響は認められなかった。哺乳 21 日の剖検時に認められた臓器の重量変化は低体重に関連した変化と考えられた。C/T 及び T/T 群においては、卵巣の病理学的検査で単位面積あたりの総卵胞数増加が認められたが、1 次卵胞、2 次卵胞及び閉鎖卵胞の比率に差が認められなかったことから、卵巣容積減少に伴う見かけ上の変化と考えられた。

本試験において、母動物では、検体投与群に妊娠期及び哺乳期間初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。児動物では、妊娠期暴露による卵巣への影響は認められず、哺乳期暴露により低体重に関連した卵巣重量減少が認められた。（参照 80）

表 40 児動物（生後 21～40 日）に認められた所見

群	観察項目			
	体重	肝臓重量	卵巣重量	総卵胞数
C/C 群				
T/C 群				
C/T 群	↓	↑ (比)	(↓) (絶)	
T/T 群	↓	↑ (比)	↓ (絶)	
陽性対照群	↓		↓ (絶・比)	↓

空欄：変化なし、↑：増加、↓：減少、(↓)：減少傾向（有意差なし）、絶：絶対重量、比：比重量

## ② 卵巣発達影響試験（混餌投与）

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 [12. (1)] の結果、15,000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌で摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巣の萎縮性変化が認められたため、本検体及び食餌制限の F<sub>1</sub> 雌卵巣に及ぼす影響を確認する目的で、卵巣発達影響試験が実施された。

Wistar ラット（一群雌 7 匹）の妊娠 0 日～哺乳 21 日、及び離乳後（生後 21 日）は児動物に混餌（原体：0 及び 15,000 ppm）投与された。分娩時、雌児動物 1～7 匹が剖検され、哺乳は 1 腹 6 匹（うち 1～4 匹は雌）となるように児動物数が調整された。その後表 42 に示す群が設定された（群構成については表 41 及び 42 を参照）。また、各群の児動物に認められた所見は表 43 に示されている。

表 41 母動物群構成 [妊娠期、哺乳期（児動物生後 0～21 日）]

群	投与量 (ppm)	母動物数
対照群	0	7
検体投与群	15,000	7
食餌制限群	0	7

表 42 児動物群構成（生後 21～40 日）

群	投与量 (ppm)		食餌制限		児動物数
	妊娠/哺乳期	離乳後	妊娠/哺乳期	離乳後	
C/C 群	0	0	なし	なし	6
C/R50 群	0	0	なし	50%	6
C/R33 群	0	0	なし	33%	6
T/C 群	15,000	0	なし	なし	6
T/T 群	15,000	15,000	なし	なし	6
R/C 群	0	0	あり	なし	6
R/R50 群	0	0	あり	50%	6
R/R33 群	0	0	あり	33%	6

C：基礎飼料、T：検体混合飼料、R：食餌制限、R50 及び R33：50 及び 33%食餌制限

母動物において、対照群と比べた場合、検体投与群では哺乳 5 及び 12 日に、食餌制限群では哺乳 21 日に体重増加抑制が認められた。妊娠期 0 日と比べた場合、検体投与群で妊娠 6 日以降、哺乳 21 日まで、食餌制限群で哺乳 21 日に体重増加抑制が認められた。摂餌量は、検体投与群で妊娠 6 日及び哺乳 0～21 日に減少し、食餌制限群では哺乳 21 日に増加した。授乳量（1 時間授乳後の児動物の体重増加分）は、検体投与群で哺乳 5 及び 12 日とも減少傾向が認められた。



児動物（生後 0～21 日）において、検体投与群及び食餌制限群とも生後 5 日または生後 0 日（検体投与群の雌）で低体重が認められた。検体投与群及び食餌制限群では眼瞼開裂がわずかに遅延し、検体投与群で胃重量が減少した。生後 4 日に実施された卵巢の病理組織学的検査において、単位面積あたりの総卵胞数及び各種卵胞の比率に検体投与の影響は認められなかった。

離乳後の児動物（生後 21～40 日）において、R/R50 群で生後 25 日以降、自発運動低下及び皮膚温低下が散見され、生後 31 日までに全動物が死亡した。食餌制限を実施した群（C/R50、C/R33、R/C、R/R50 及び R/R33 群）及び検体投与群（T/C 及び T/T 群）で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。C/R50 群、T/T 群及び R/R33 群で膈開口の遅延が認められ、各群とも 1 または 3 匹で膈開口が認められなかった。R/R50 群では膈開口前に全動物が死亡した。食餌制限を実施した群（C/R50、C/R33、R/R50 及び R/R33 群）及び T/T 群で卵巢及び子宮重量が減少した。R/C 群では卵巢の絶対重量が減少傾向を示した。卵巢の病理組織学的検査において、単位面積あたりの総卵胞数の増加が、C/R50 群、C/R33 群、T/T 群及び R/R33 群で認められた。これらの群では 2 次及び成熟卵胞、閉鎖卵胞が増加し、黄体は減少していた。特に、C/R50 群及び R/R33 群では黄体はほとんど認められなかった。

本試験において、母動物の妊娠～哺乳期及び児動物の生後 40 日まで混餌投与した結果（T/T 群）、母動物では哺乳期に体重増加抑制、摂餌量減少及び授乳量減少が認められ、児動物には生後 0～21 日において本剤の直接的な影響または授乳量減少による 2 次的影響に起因した体重増加抑制が認められた。生後 0～21 日のみの暴露（T/C 群）では、離乳後体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、卵巢及び子宮に対する影響は認められなかった。生後 0～40 日の暴露（T/T 群）では、離乳後に体重増加抑制、摂餌量減少、卵巢及び子宮重量減少ならびに卵巢萎縮を誘発することが明らかとなった。また、生後 0～40 日（R/R33 群）及び生後 21～40 日（C/R33 群及び C/R50 群）の食餌制限は、卵巢及び子宮重量減少ならびに卵巢萎縮を誘発することが明らかとなった。

したがって、本検体の投与により認められた卵巢及び子宮に対する影響は、摂餌量減少による 2 次的な影響が大きいと考えられた。（参照 81）

表 43 児動物（生後 21～40 日）に認められた所見

群	観察項目							
	死亡	体重	摂餌量	膈開口	臓器重量		卵巢組織	
					卵巢	子宮	卵胞数*	黄体数
C/C 群								
C/R50 群	1 例死亡	↓	↓	遅延	↓	↓	↑	↓
C/R33 群		↓	↓		↓ <sup>1)</sup>	↓ <sup>2)</sup>	↑	↓
T/C 群		↓	↓					
T/T 群		↓	↓	遅延	↓	↓ <sup>2)</sup>	↑	
R/C 群		↓	↓		(↓)			
R/R50 群	全例死亡	↓	—	—	—	—	—	—
R/R33 群	2 例死亡	↓	↓	遅延	↓	↓ <sup>2)</sup>	↑	↓

空欄：変化なし、—：全動物死亡のため検査せず

↑：増加、↓：減少、(↓)：減少傾向（有意差なし）、臓器重量 1)：絶対重量のみ、2)：絶対重量のみ、比重量は減少傾向（有意差なし）

\*：1 次卵胞数を除く、(1 次卵胞数に変化なし)

### ③ 卵巢発達影響試験（強制経口投与）

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験[12. (1)]の結果、15,000 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 雌で摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巢の萎縮性変化が認められたため、本剤の F<sub>1</sub> 雌卵巢に及ぼす影響を確認する目的で、卵巢発達影響試験が実施された。

Wistar ラット（一群雌 7 匹）の妊娠 0 日～哺乳 21 日、及び児動物の離乳後（離乳後は一群雌 6 匹）、生後 21～40 日に強制経口（原体：0 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与された。児動物は生後 0 日に哺乳動物数を 1 腹 10 匹に調整され、離乳時にさらに、対照群由来の児動物から溶媒を継続投与する C/C 群、検体投与群由来の児動物から溶媒を投与する T/C 群と検体を継続投与する T/T 群の 3 群を設定し、各群に 6 匹の雌児動物が配分された。群構成は表 44 に示されている。

表 44 母動物及び児動物群構成

母動物（妊娠・哺乳期）			児動物（生後 21～40 日）			
群	投与量	母動物数	群	投与量 (mg/kg)		児動物数
				妊娠期・哺乳期	離乳後	
対照群	0	7	C/C 群	0	0	6
検体投与群	1,500	7	T/C 群	1,500	0	6
			T/T 群	1,500	1,500	6

母動物においては、検体投与群で妊娠 6 日に有意な摂餌量の減少が認められた。体重変化及び授乳量に変化は認められなかった。

児動物（生後 0～21 日）において、検体投与群で体重増加抑制（生後 17 日で有意差あり）が認められたが、眼瞼開裂、胃重量及び卵巢（単位面積あたりの総卵胞数及び各種卵胞の比率、アポトーシス卵胞数、生後 4 日に観察）に影響は認められなかった。

離乳後の児動物（生後 21～40 日）において、T/C 群及び T/T 群で生後 22～32 日に体重増加抑制が認められたが、生後 40 日の体重値は C/C 群と同等であった。T/T 群においては摂餌量がわずかに減少したが有意差はなかった。膈開口、臓器重量（卵巢及び子宮）及び卵巢組織において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、ラットの母動物の妊娠期～哺乳期及び児動物に生後 40 日まで本検体を強制経口した結果、母動物及び児動物の卵巢及び子宮に影響は認められなかった。（参照 82）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

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。

<sup>14</sup>C で標識したアミスルブロムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与された標識アミスルブロムはラット体内で速やかに吸収され、各組織に分布した後消失し、投与 48 時間以内に主として胆汁を介し（約 40% TAR）、糞中に速やかに排泄された。また、腸肝循環が示唆された。主要代謝反応は、トリアゾール環側鎖の脱離及びインドール環 2 位のメチル基の水酸化と、これらの両反応であった。

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、残留放射能の主要成分は親化合物であった。植物間の代謝様式に大きな差はみられなかった。

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 7 日後に収穫したほうれんそうの 22.5 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、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。

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験でみられた卵巣などに対する影響について各種の追加検討が行なわれ、哺育期間中の児の摂餌量低下による影響が大きいことが推察された。

ラット及びマウスの肝臓における催腫瘍性の作用機序解明のため、各種試験が実施された。肝小核試験及びコメットアッセイ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コメットアッセイを実施したが、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。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、アミスルプ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。

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プロム（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 45 に示されている。

表 45 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、2,000、6,300、 20,000 ppm	雄：171 雌：587	雄：525 雌：1,880	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等
		雄：0、171、525、 1,720 雌：0、187、587、 1,880			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200 <sup>2)</sup> 、2,000、 10,000、20,000 ppm	雄：11.1 雌：14.3	雄：96.0 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
		慢性毒性群 雄：0、11.1、112、568、 1,160 雌：0、14.3、147、753、 1,500			
		発がん性群 雄：0、96.0、496、1,000 雌：0、129、697、1,440			
2世代 繁殖試験	0、120、600、3,000、 15,000 ppm	親動物及び児動物	親動物及び児動物	親動物：体重増加抑 制、摂餌量減少 児動物：体重増加抑 制、胸腺絶対及び比 重量低下等 繁殖能 雄：毒性所見なし 雌：卵巣萎縮	
	P雄：0、9.8、48.5、 240、1,200 P雌：0、10.5、53.0、 261、1,290 F <sub>1</sub> 雄：0、11.7、59.0、 307、1,690 F <sub>1</sub> 雌：0、13.0、64.6、 338、1,810	P雄：48.5 P雌：53.0 F <sub>1</sub> 雄：59.0 F <sub>1</sub> 雌：64.6 繁殖能 P雄：1,200 P雌：53.0 F <sub>1</sub> 雄：1,690 F <sub>1</sub> 雌：64.6	P雄：240 P雌：261 F <sub>1</sub> 雄：307 F <sub>1</sub> 雌：338 繁殖能 P雄：— P雌：261 F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：338		
発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	
発生毒性 試験 (高用量 のみ)	0、1,500	母動物：1,500 胎児：1,500	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	
マウス	18カ月間 発がん性 試験	0、100、800、4,000、 8,000 ppm	雄：11.6 雌：13.5	雄：97.8 雌：121	雌雄：盲腸粘膜、粘膜 下織及び粘膜下織 細静脈壁細胞内色 素沈着増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、300、1,000	雄：10 雌：10	雄：100 雌：100	雌雄：体重増加抑制
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：30 胎児：300	母動物：100 胎児：—	母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (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。

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

2) 200 ppm は慢性毒性群のみ

食品安全委員会は、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
(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-プロモ-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-プロモ-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-プロモ-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-プロモ-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-プロモ-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-オキシインドリン-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-プロモ-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-プロモ-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-プロモ-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-プロモ-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
X	6-(3-(3-プロモ-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-2 <i>H</i> -ピラン-2-カルボン酸
Y	3-プロモ-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, <i>O</i> -抱合体



<別紙2: 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BrdU	5-ブromo-2'-デオキシウリジン
C <sub>max</sub>	最高血中薬物濃度
Cre	クレアチニン
DEN	ニトロソジエチルアミン
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
Fmoc	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
GGT	γ-グルタミルトランスぺプチターゼ
Glu	グルコース (血糖)
GST-P	胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
HPLC/ECD	電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフ
HPLC/UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフ
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LC/MS	高速液体クロマトグラフ質量分析計
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MFCOD	7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン-O-デメチラーゼ
8-OHdG	8-ヒドロキシ2'-デオキシグアノシン
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
RDS	複製 DNA 合成
ROS	活性酸素種
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高血中薬物濃度到達時間
T-OH	テストステロン 6β-水酸化
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
URE	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず [露地] (乾燥子実) 2004年	133~266 FL	1	3	7	0.08	0.08	0.05	0.05
			3	14	0.03	0.03	0.02	0.02
		1	3	7	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
あずき [露地] (乾燥子実) 2005年	266 FL	1	3	7	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		1	3	7	0.03	0.03	0.02	0.02
			3	14	0.02	0.02	0.02	0.02
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2003年	133~221 FL	1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2005年	88.5 FL	1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい [露地] (根部) 2007年	15 g ai/m <sup>2</sup> + 500 WDG	1	4	42	0.07	0.07	0.08	0.08
		1	4	42	0.17	0.16	0.21	0.20
だいこん [露地] (根部) 2006年	266 FL	1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	4	7	0.03	0.03	0.06	0.06
			4	14	0.02	0.02	0.02	0.02
			4	21	0.01	0.01	0.02	0.02
だいこん [露地] (葉部) 2006年	266 FL	1	4	7	14.4	13.8	16.5	15.8
			4	14	10.4	10.2	9.82	9.74
			4	21	4.54	4.54	2.57	2.56
		1	4	7	17.7	17.6	16.8	16.4
			4	14	11.4	11.4	9.67	9.43
			4	21	6.21	6.14	5.97	5.94
はくさい [露地] (茎葉) 2007年	1.25 g ai/箱 WDG + 1,500 D + 266 FL	1	6	7	0.99	0.98	2.69	2.68
			6	14	0.78	0.78	0.72	0.70
			6	21	0.53	0.53	0.38	0.37
		1	6	7	3.34	3.30	4.40	4.30
			6	14	2.12	2.08	1.71	1.68
			6	21	0.96	0.94	0.96	0.96

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ [露地] (葉球) 2006年	1,500 D	1	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1,500 D + 133~266FL	1	5	7	0.33	0.32	0.48	0.48
			5	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			5	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	5	7	0.21	0.20	0.21	0.20
		5	14	0.19	0.19	0.18	0.18	
		5	21	0.09	0.09	<0.01	<0.01	
キャベツ [露地] (葉球) 2007年	1.25 g ai/箱 WDG + 1,500 D	1	6	7	1.49	1.48	1.34	1.31
			6	14	0.54	0.54	0.66	0.66
			6	21	0.10	0.10	0.04	0.04
	+ 70.8~266 FL	1	6	7	0.24	0.24	0.29	0.28
			6	14	0.01	0.01	0.02	0.02
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
こまつな [施設] (茎葉) 2007度	133~177 FL	1	3	3	8.65	8.62	8.79	8.68
			3	7	6.99	6.94	8.28	8.22
			3	14	1.03	1.02	1.00	0.98
	1	1	3	3	5.69	5.64	6.81	6.72
			3	7	1.90	1.88	6.68	6.60
			3	14	0.90	0.88	2.00	1.95
みずな [施設] (茎葉) 2007年	177 FL	1	3	3	9.04	8.96	—	—
			3	7	6.14	6.06	—	—
			3	14	5.48	5.47	—	—
	1	1	3	3	11.2	11.0	—	—
			3	7	6.30	6.30	—	—
			3	14	1.39	1.38	—	—
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2006年	1,500 D	1	1	68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2006年	1,500 D + 266 FL	1	5	7	0.85	0.84	0.90	0.90
			5	14	0.27	0.26	0.30	0.30
			5	21	0.06	0.06	0.05	0.05

作物名 【栽培形態】 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー 【露地】 (花蕾) 2007年	1,500 D + 266 FL	1	5	7	0.42	0.42	0.99	0.98
			5	14	0.28	0.28	0.34	0.32
			5	21	0.03	0.03	0.04	0.04
ブロッコリー 【露地】 (花蕾) 2007年	1.25 g ai/箱 WDG + 1,500 D	1	6	7	0.39	0.38	0.48	0.46
			6	14	0.06	0.06	0.07	0.07
			6	21	0.03	0.03	0.02	0.02
	+ 266 FL	1	6	7	0.22	0.22	0.31	0.29
			6	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
のざわな 【露地】 (茎葉) 2007年	177~187 FL	1	3	3	7.08	6.94	—	—
			3	7	9.03	8.82	—	—
			3	14	4.09	4.03	—	—
		1	3	3	2.34	2.34	—	—
			3	7	1.91	1.90	—	—
			3	14	1.03	1.00	—	—
レタス 【露地】 (茎葉) 2006年	266 FL	1	3	3	0.67	0.66	4.94	4.78
			3	7	0.77	0.76	1.40	1.34
			3	14	0.69	0.68	0.70	0.70
		1	3	21	0.18	0.18	0.19	0.19
			3	3	1.57	1.53	2.28	2.22
			3	7	0.97	0.94	1.64	1.61
トマト 【施設】 (果実) 2003年	266 FL	1	4	1	0.31	0.30	0.35	0.33
			4	7	0.39	0.38	0.32	0.32
			4	14	0.19	0.18	0.22	0.22
		1	4	1	0.26	0.26	0.42	0.42
			4	7	0.10	0.10	0.31	0.30
			4	14	0.11	0.11	0.16	0.16
ミニトマト 【施設】 (果実) 2004年	266 FL	1	4	1	0.43	0.43	0.36	0.36
			4	7	0.36	0.36	0.21	0.20
			4	14	0.27	0.27	0.26	0.26
		1	4	1	0.54	0.54	0.67	0.66
			4	7	0.50	0.49	0.65	0.62
			4	14	0.28	0.28	0.29	0.29
ピーマン 【施設】 (果実)	133~226 FL	1	3	1	0.58	0.58	0.56	0.54
			3	7	0.40	0.40	0.47	0.45
			3	14	0.18	0.18	0.18	0.18

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
2005年		1	3	1	1.09	1.07	0.98	0.95
			3	7	0.50	0.50	0.53	0.53
			3	14	0.23	0.22	0.20	0.20
なす [施設] (果実) 2005年	177 FL	1	3	1	0.31	0.31	0.33	0.32
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	1	0.14	0.14	0.13	0.13
			3	7	0.04	0.04	0.01	0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり [施設] (果実) 2004年	133~266 FL	1	4	1	0.17	0.17	0.16	0.16
			4	3	0.14	0.14	0.16	0.16
			4	7	0.04	0.04	0.04	0.04
		1	4	1	0.18	0.18	0.22	0.21
			4	3	<0.01	<0.01	0.08	0.08
			4	7	0.02	0.02	0.03	0.02
メロン [施設] (果実) 2003年	235~266 FL	1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ほうれんそう [施設] (茎葉) 2003年	133~177 FL	1	2	7	22.5	22.4	22.2	21.3
			2	14	16.1	16.0	15.5	15.2
			2	21	5.23	5.22	5.50	5.45
		1	2	7	7.32	7.02	9.35	9.20
			2	14	0.53	0.52	1.35	1.32
			2	21	0.22	0.22	0.17	0.17
ほうれんそう [施設] (茎葉) 2004年	266 FL	1	1	7	4.54	4.52	5.26	5.16
			1	14	5.32	5.26	5.80	5.60
			1	21	1.60	1.56	2.23	2.21
		1	2	7	8.69	8.68	9.19	9.04
			2	14	2.75	2.74	2.74	2.70
		1	1	7	2.52	2.46	2.94	2.91
			1	14	1.31	1.29	1.92	1.92
			1	21	0.20	0.20	0.36	0.36
		1	2	7	4.22	4.10	5.30	5.14
			2	14	1.38	1.38	1.89	1.88

in

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
えだまめ [露地] (さや) 2006年	177 FL	1	3	3	1.09	1.06	1.02	1.02		
			3	7	1.00	0.96	1.15	1.14		
			3	14	0.96	0.94	0.96	0.96		
		1	3	3	3.45	3.40	4.31	4.28		
			3	7	1.77	1.74	2.21	2.16		
			3	14	1.18	1.16	1.13	1.12		
みょうが [施設] (花穂) 2007年	750 FL	1	3	3	7.98	7.87	—	—		
			3	7	6.40	6.20	—	—		
			3	14	1.93	1.90	—	—		
		1	3	3	3.11	3.09	—	—		
			3	7	1.38	1.37	—	—		
			3	14	0.45	0.44	—	—		
みかん [施設] (果肉) 2007年	620 FL	1	3	1	0.02	0.02	0.01	0.01		
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		1	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		みかん [施設] (果皮) 2007年	620 FL	1	3	1	6.29	5.98	6.08	5.96
					3	7	4.84	4.82	6.63	6.60
					3	14	2.80	2.78	3.80	3.71
					3	28	2.77	2.72	3.09	3.08
1	3	1	2.81	2.79	3.28	3.22				
	3	7	2.96	2.91	2.53	2.42				
	3	14	2.38	2.32	4.16	4.13				
	3	28	2.23	2.13	2.16	2.12				
なつみかん [露地] (果実全体) 2007年	620 FL	1	3	1	0.62	0.60	0.71	0.70		
			3	7	0.36	0.36	0.57	0.57		
			3	14	0.55	0.55	0.78	0.78		
			3	28	0.59	0.58	0.44	0.44		
		1	3	1	0.36	0.36	0.57	0.56		
			3	7	0.30	0.28	0.58	0.58		
			3	14	0.48	0.48	0.49	0.49		
			3	28	0.42	0.40	0.45	0.44		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すだち [露地] (果実全体) 2007年	295 FL	1	3	1	—	—	0.65	0.64
			3	7	—	—	0.47	0.45
			3	14	—	—	0.13	0.13
			3	28	—	—	0.07	0.07
かぼす [露地] (果実全体) 2007年	325 FL	1	3	1	—	—	0.41	0.41
			3	7	—	—	0.36	0.36
			3	14	—	—	0.39	0.38
			3	28	—	—	0.22	0.22
いちご [施設] (果実) 2007年	12.5 mg ai/ ポット WDG	1	3	101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう(大粒) [施設] (果実) 2003年	177 FL	1	3	14	0.23	0.22	0.36	0.36
			3	21	0.23	0.22	0.18	0.18
			3	28	0.25	0.24	0.19	0.18
			3	42	0.10	0.10	0.11	0.11
ぶどう(小粒) [施設] (果実) 2004年	207 FL	1	3	7	0.83	0.82	0.73	0.72
			3	14	1.02	1.00	1.21	1.20
			3	28	0.69	0.68	1.14	1.14
			3	60	0.32	0.32	0.35	0.34
ぶどう(小粒) [施設] (果実) 2006年	207 FL	1	3	14	1.75	1.67	1.98	1.96
			3	28	1.08	1.06	1.11	1.10
			3	42	0.97	0.96	0.75	0.74
ぶどう(大粒) [施設] (果実) 2006年	207 FL	1	3	14	2.48	2.46	2.05	2.04
			3	28	1.00	1.00	1.29	1.25
			3	42	0.40	0.40	0.37	0.37

注) ai:有効成分量、PHI:最終使用から収穫までの日数

FL:フロアブル(17.7%)、WDG:顆粒水和剤(50%)、D:粉剤(0.5%)

・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。

<別紙 4 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重: 53.3kg)		小児 (1~6歳) (体重: 15.8kg)		妊婦 (体重: 55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重: 54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいず※加工品	0.08	56.1	4.49	33.7	2.70	45.5	3.64	58.8	4.70
あずき	0.03	1.4	0.04	0.5	0.015	0.1	0.03	2.7	0.081
てんさい	0.20	4.5	0.9	3.7	0.74	3.4	0.68	4.0	0.8
だいこん(根)	0.06	45.0	2.7	18.7	1.12	28.7	1.72	58.5	3.51
だいこん(葉)	17.6	2.2	38.7	0.5	8.8	0.9	15.8	3.4	59.8
はくさい	2.68	29.4	78.8	10.3	27.6	21.9	58.7	31.7	85.0
キャベツ	1.31	22.8	29.9	9.8	12.8	22.9	46.8	19.9	26.1
こまつな	8.68	4.3	37.3	2.0	17.4	1.6	13.9	51.2	444
みずな	11.0	0.3	3.3	0.1	1.1	0.1	1.1	0.3	3.3
その他のアブラナ科野菜	8.82	2.1	18.5	0.3	2.65	0.2	1.76	3.1	27.3
レタス	4.78	6.1	29.2	2.5	12.0	6.4	30.6	4.2	20.1
トマト	0.66	24.3	16.0	16.9	11.2	24.5	16.2	18.9	12.5
ピーマン	1.07	4.4	4.71	2.0	2.14	1.9	2.03	3.7	3.96
なす	0.32	4.0	1.28	0.9	0.29	3.3	1.06	5.7	1.82
きゅうり(含ガーキン)	0.21	16.3	3.42	8.2	1.72	10.1	2.12	16.6	3.49
ほうれんそう	22.4	18.7	419	10.1	226	17.4	390	21.7	486
えだまめ	2.16	0.1	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22
その他の野菜	7.87	12.6	99.2	9.7	76.3	9.6	75.6	12.2	96.0
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
その他のかんきつ	0.64	0.4	0.26	0.1	0.06	0.1	0.06	0.6	0.38
ぶどう	2.46	5.8	14.3	4.4	10.8	1.6	3.94	3.8	9.35
合計			803		416		667		1,290

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区の平均残留値の最大値を用いた(別紙3参照)。

- ・ff: 平成10~12年の国民栄養調査(参照84~86)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)。
- ・摂取量: 残留値及び農産物摂取量から求めたアミスルプロムの推定摂取量(μg/人/日)。
- ・その他のアブラナ科野菜はのざわなの値を用いた。
- ・その他の野菜はみょうがの値を用いた。
- ・その他のかんきつはすだちの値を用いた。
- ・トマトの残留値はミニトマトの値を用いた。
- ・ぶどうの残留値は、小粒種の値を用いた。
- ・ばれいしょ、メロン及びいちごについては、残留値が定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。



<参照>

- 1 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2005年、一部公表  
(URL：<http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/amisulbrum/index.htm>)
- 2 ラット体内における代謝試験(単回経口投与)(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 3 ラット体内における代謝試験(反復投与)(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 4 ラットにおける腸肝循環：日産化学工業株式会社、2004年、未公表
- 5 ぶどうにおける代謝試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 6 ばれいしょにおける代謝試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 7 トマトにおける代謝試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 8 好氣的土壤中運命試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 9 土壌表面光分解試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 10 NC-224の土壌吸脱着試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 11 土壌中主要分解物IT-4の土壌吸脱着試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 12 加水分解運命試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 13 水中光分解運命試験(1)滅菌緩衝液中光分解運命試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 14 水中光分解運命試験(2)滅菌自然水中光分解運命試験(GLP対応)：日産化学工業株式会社、2004年、未公表
- 15 土壌残留試験結果：日産化学工業株式会社、2003、2004年、未公表
- 16 作物残留試験結果：日産化学工業株式会社、2003、2004年、未公表
- 17 ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験(GLP対応)：(財)食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
- 18 ラットを用いた急性経口毒性試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 19 ラットを用いた急性経皮毒性試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 20 ラットを用いた急性吸入毒性試験(GLP対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 21 土壌中主要代謝物Dのラットを用いた急性経口毒性試験(GLP対応)：Covance Laboratories Ltd.、2005年、未公表

- 22 植物固有代謝物 G のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 23 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 24 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 25 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 26 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 27 マウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 28 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 29 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 30 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 31 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 32 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 33 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 34 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 35 ラットを用いた催奇形性試験 (高用量・確認試験) : 日産化学工業株式会社、2003 年、未公表
- 36 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 37 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 38 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
- 39 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
- 40 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 41 ラットを用いた *in vivo-in vitro* 肝・不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : (株)

- 三菱化学安全科学研究所、2005年、未公表
- 42 土壤中主要代謝物 D の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2005年、未公表
- 43 植物固有代謝物 G の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Safepharma Laboratories Ltd.、2005年、未公表
- 44 土壤中主要代謝物 D のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2005年、未公表
- 45 植物固有代謝物 G のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safepharma Laboratories Ltd.、2005年、未公表
- 46 ラットを用いた肝中期発がん性試験 (GLP 対応) : 株式会社 DIMS 医科学研究所、2005年、未公表
- 47 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 48 マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 49 ラットを用いた単回投与による複製 DNA 合成試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 50 ラットを用いた 1 週間反復経口投与による複製 DNA 合成試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 51 マウスを用いた 1 週間反復経口投与による複製 DNA 合成試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 52 雌ラットを用いた 1 週間反復投与による肝臓での酸化ストレス解析 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 53 マウスを用いた 1 週間反復投与による肝臓での酸化ストレス解析 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 54 幼若ラットを用いた肝小核試験 : 日産化学工業株式会社、2004年、未公表
- 55 ラットを用いた肝コメットアッセイ : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 56 マウスを用いた肝コメットアッセイ : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 57 ラットを用いた胃コメットアッセイ : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 58 ラットを用いたホルモン測定試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 59 ラットを用いた子宮肥大抑制確認試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 60 ラットを用いた抗アロマトラーゼ活性確認試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 61 ラット胎児を用いた卵巣影響確認試験 : 日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 62 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-amisulbrom-180404.pdf>)
- 63 第 138 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai138/index.html>)
- 64 第 3 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai3/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai3/index.html))
- 65 食品健康影響評価に係る追加資料 : 日産化学工業株式会社、2007年、未公表

- 66 ラットを用いた1週間反復投与による肝臓での8-OHdG測定試験、日産化学工業株式会社、産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学教室、2006年、未公表
- 67 マウスを用いた1週間反復投与による肝臓での8-OHdG測定試験、日産化学工業株式会社、産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学教室、2006年、未公表
- 68 ラットを用いた1週間反復投与による肝臓での活性酸素種測定試験、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 69 マウスを用いた1週間反復投与による肝臓での活性酸素種測定試験、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 70 ラットを用いた1週間反復投与による肝コメットアッセイ、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 71 マウスを用いた1週間反復投与による肝コメットアッセイ、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 72 第13回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai13/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai13/index.html))
- 73 第26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\\_dai26/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai26/index.html))
- 74 食品健康影響評価の結果の通知について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-amisulbrom-191025.pdf>)
- 75 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成20年4月30日付け、厚生労働省告示第296号)
- 76 食品健康影響評価について  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-amisulbrom\\_201209.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-amisulbrom_201209.pdf))
- 77 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2008年、一部公表予定
- 78 アミスルブロムの作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2008年
- 79 第270回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai270/index.html>)
- 80 ラットを用いた出生児卵巣への影響確認試験、日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 81 ラットを用いた卵巣発達影響試験(混餌投与)、日産化学工業株式会社、2005年、未公表
- 82 ラットを用いた卵巣発達影響試験(強制経口投与)、日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 83 第53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\\_dai53/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai53/index.html))
- 84 国民栄養の現状—平成10年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 85 国民栄養の現状—平成11年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 86 国民栄養の現状—平成12年国民栄養調査結果—：健康・栄養情報研究会編、2002年