

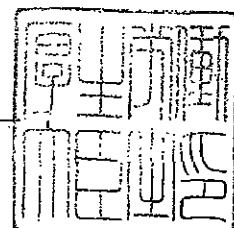
厚生労働省発食安第1017002号

平成19年10月17日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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19年11月6日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 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19年10月17日厚生労働省発食安第1017002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。

(別添)

アミスルブロム

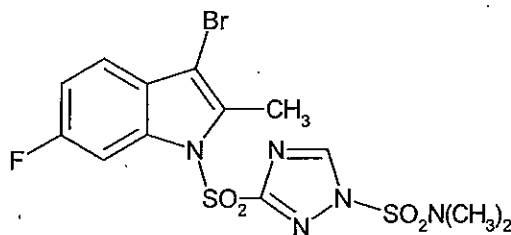
1. 品目名：アミスルブロム (Amisulbrom)

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。作用機構としては、卵菌類のミトコンドリア内電子伝達系複合体ⅢのQ_iサイトの阻害であると考えられている。

3. 化学名：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

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$

分子量 466.31

水溶解度 0.11 mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}P_{ow}=4.4$ (カラム温度 40°C)

(メーカー提出資料より)

5. 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是以下のとおり。

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	2000～3000倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで	4回以内	散布	4回以内
だいず	べと病	2000倍			3回以内		3回以内
トマト ミニトマト	疫病	2000～4000倍	200～700 L/10a	収穫前日まで	4回以内		4回以内
きゅうり	べと病	2000倍					
メロン		3000～4000倍					

6. 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）。抽出液は溶媒を留去し、ミニカラム（C₁₈、グラファイトカーボン、陰イオン交換及びシリカゲル）で精製し、必要に応じてさらにフロリジルミニカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量する。

定量限界 0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

①ばれいしょ

ばれいしょ（塊茎）を用いた作物残留試験（2例）において、17.7%フロアブル剤の2,000倍希釈液を計4回散布（150, 250L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量は<0.01、<0.01 ppmであった。

②だいず

だいず（乾燥子実）を用いた作物残留試験（2例）において、17.7%フロアブ

ル剤の 2,000 倍希釈液を計 3 回散布 (300, 150L/10a) したところ、散布後 7～14 日の最大残留量は 0.08、0.02 ppm であった。

③ トマト

トマト (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、17.7%フロアブル剤の 2,000 倍希釈液を計 4 回散布 (300L/10a) したところ、散布後 1～14 日の最大残留量は 0.38、0.42 ppm であった。

④ ミニトマト

ミニトマト (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、17.7%フロアブル剤の 2,000 倍希釈液を計 4 回散布 (300L/10a) したところ、散布後 1～14 日の最大残留量は 0.43、0.66 ppm であった。

⑤ きゅうり

きゅうり (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、17.7%フロアブル剤の 2,000 倍希釈液を計 4 回散布 (150～200, 300L/10a) したところ、散布後 1～7 日の最大残留量は 0.17、0.21 ppm であった。

⑥ メロン

メロン (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、17.7%フロアブル剤の 2,000 倍希釈液を計 4 回散布 (300, 265L/10a) したところ、散布後 1～7 日の最大残留量は <0.01、<0.01 ppm であった。

⑦ ぶどう

大粒種ぶどう (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、17.7%フロアブル剤の 3,000 倍希釈液を計 3 回散布 (300L/10a) したところ、散布後 14～42 日の最大残留量は 0.36 ppm であった。

小粒種ぶどう (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、17.7%フロアブル剤の 3,000 倍希釈液を計 3 回散布 (350L/10a) したところ、散布後 14～60 日の最大残留量は 1.20 ppm であった。

これらの試験結果の概要については、別紙 1 を参照。

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 (いわゆる最大使用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。

7. ADIの評価

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18年4月3日付け厚生労働省発食安第0403001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

8. 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、国際基準も設定されていない。

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。

9. 基準値案

（1）残留の規制対象

アミスルブロム本体

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、暴露評価対象物質としてアミスルブロムを設定している。

（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又は作物残留試験成績等のデータから推定される量の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ないとの仮定の下におこなった。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	1.8
幼小児 (1~6 歳)	4.0
妊婦	1.4
高齢者 (65 歳以上)	1.5

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

アミスルブロム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ばれいしょ (塊茎)	2	17.7% フロアブル	2000倍散布 150, 250L/10a	4回	7, 14日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
だいず※ (乾燥子実)	2	17.7% フロアブル	2000倍散布 300, 150L/10a	3回	7, 14日	圃場A:0.08 圃場B:0.02 (3回、14日)
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	3, 7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	3, 7日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
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

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

※で示した作物は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書(案)「アミスルブロム」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

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		申			0.08(\$), 0.02
ばれいしょ	0.05		申			<0.01, <0.01
トマト	2		申			0.38, 0.42(トマト)、 0.43, 0.66(ミニマト)
きゅうり	0.7		申			0.17, 0.21(\$)
メロン類果実	0.05		申			<0.01, <0.01
ぶどう	3		申			0.36, 1.20(\$)

(\$)で示した作物は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。
注)トマトについては、品種の相違による偏差を考慮し、作物残留量の高いミニマトの作物残留試験成績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
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
きゅうり	0.7	11.4	5.7	7.1	11.6
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	3	17.4	13.2	4.8	11.4
計		96.1	63.9	76.5	79.8
ADI比 (%)		1.8	4.0	1.4	1.5

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 農薬登録申請（ばれいしょ、だいず等に係る新規登録申請）
平成18年 4月 3日 厚生労働大臣から食品安全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

●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]

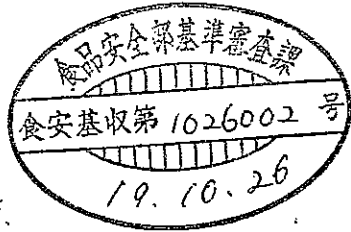
- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 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 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 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)

アミスルブロム

食品名	残留基準値
	ppm
大豆	0.3
ばれいしよ	0.05
トマト	2
きゅうり	0.7
メロン類果実	0.05
ぶどう	3

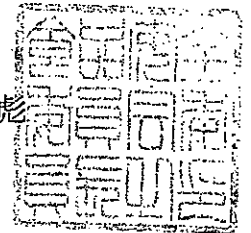


資料 3-12-3

府 食 第 1055 号
平成 19 年 10 月 25 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 4 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0403001 号をもって貴省から当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 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

2007年10月

食品安全委員会

目 次

○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）
- 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 食品安全委員会第 212 回会合（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)	(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)	太田敏博	津田修治
廣瀬雅雄 (座長代理)	大谷 浩	津田洋幸
赤池昭紀	小澤正吾	出川雅邦
石井康雄	小林裕子	長尾哲二
泉 啓介	三枝順三	中澤憲一
上路雅子	佐々木有	納屋聖人
臼井健二	高木篤也	成瀬一郎
江馬 眞	玉井郁巳	布柴達男
大澤貫寿	田村廣人	根岸友恵

林 真
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 真
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。

1. 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

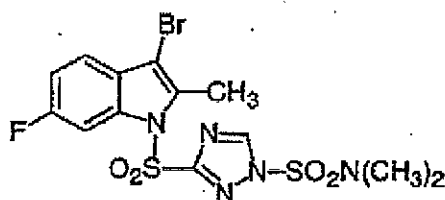
4. 分子式

$C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$

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 III_Qi 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。

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
性別				

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⁾
10 mg/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

胆管カニューレ処置を施した 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ーレ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。

¹⁴C-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-¹⁴C-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

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

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、洗浄液から 77.0%TRR、抽出液に 14.7%TRR、残渣に 8.3%TRR が検出された。

tri-¹⁴C・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-¹⁴C・アミスルブロムを散布した収穫期の茎葉及び tri-¹⁴C・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%TRR 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。残渣中の残留放射能をソックスレー抽出、酸あるいはアルカリ加水分解、酵素加水分解することにより大半の放射能が可溶化し、0.5~1.2%TRR が抽出できなかった。

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-¹⁴C・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を実施しなかった。

tri-¹⁴C・アミスルブロム散布区の収穫期塊茎より 82.2%TRR が抽出されたが、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た。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を示している。これらの成分は、クロマトグラム上で糖類とは異なる挙動をし、第 1 級アミンの誘導化試薬 (Fmoc) と反応せず、トリアゾールアラニンやトリアゾール酢酸に似た挙動をするが、クロマトグラム上で一致はしなかった。また、LC/MS 分析で想定代謝物と一致するピークを検出することはできなかった。非抽出成分 24.9%TRR (0.005 mg/kg) から分離したでん粉中から 3.1%TRR の放射能が検出された。非抽出成分からは、ソックスレー抽出、酸あるいはアルカリ加水分解、酵素加水分解などにより可溶化した放射性成分から有機溶媒に抽出される成分はなかった。(参照 6)

(3) トマト

ind-¹⁴C・アミスルブロム及び tri-¹⁴C・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から 3 日後に果実を、7 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それぞれ 0.300 mg/kg 及び 0.302 mg/kg であり、7 日後にそれぞれ 0.241 mg/kg 及び 0.182 mg/kg に減少した。

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収穫期トマト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、親化合物が 91.3~91.9%TRR を占めた。代謝物としてスルホニル架橋を維持しているものとして B、C、D、F、G、H 及び I、スルホニル架橋が開裂した代謝物と

して 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 $<0.05\%TRR$ (<0.0005 mg/kg) $\sim 1.1\%TRR$ (0.003 mg/kg) であった。

ind- ^{14}C -アミスルブロム及び tri- ^{14}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 4.91 mg/kg 及び 5.04 mg/kg であった。

ind- ^{14}C -アミスルブロム及び tri- ^{14}C -アミスルブロムを散布したトマト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。収穫期の果実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。代謝物としてスルホニル架橋を維持しているものとして B、C、D、F、G、H 及び I、スルホニル架橋が開裂した代謝物として 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 $<0.05\%TRR$ (≤ 0.0005 mg/kg) から 1.1%TRR (0.066 mg/kg) であった。

アミスルブロムの植物における主代謝経路は、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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

森林土壌(砂壤土:米国ノースダコタ州)を用いてアミスルブロムの好氣的土壤中運命試験を実施した。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%に調整した。この土壌の表面に ind- ^{14}C -アミスルブロム及び tri- ^{14}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、 $25 \pm 2^\circ C$ の暗所で 365 日間インキュベートした。

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%TAR に減少した。ind- ^{14}C -アミスルブロム及び tri- ^{14}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、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 日間の累積二酸化炭素発生量は、ind- ^{14}C -アミスルブロム及び tri- ^{14}C -アミスルブロムで異なり、それぞれ 3.4%TAR 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}C -アミスルブロムで 69.4%TAR、tri- ^{14}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 日及び 56 日であり、D のそれらはそれぞれ 34 日及び 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-¹⁴C-アミスルブロム又は tri-¹⁴C-アミスルブロムを使用し、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-¹⁴C-アミスルブロム又は tri-¹⁴C-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/m²、測定波長：290～800 nm）の光を 25±2℃で 15 日間照射した。

ind-¹⁴C-アミスルブロム又は tri-¹⁴C-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%）の二酸化炭素が発生した。（参照 9）

(3) 土壌吸着試験（アミスルブロム）

アミスルブロムの土壌吸着試験が 5 種類の土壌 [砂壤土（米国）、壤土（日本）、壤質砂土（英国）、埴壤土（英国）、埴土（スペイン）] を用いて実施された。

Freundlich の吸着温等式による吸着係数は $K^{ads}=147\sim378$ 、有機炭素含量による補正吸着係数は $K_{oc}=8160\sim44200$ であった。アミスルブロムは 5 種類全ての土壌において非移動性と判断された。（参照 10）

(4) 土壌吸着試験（土壌中分解物 D）

土壌中分解物 D の土壌吸着試験が 4 種類の土壌 [埴壤土（英国）、砂壤土（米国）、壤土（日本）、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は $K^{ads}=25.5\sim108$ 、有機炭素含量による補正吸着係数は $K_{oc}=821\sim11400$ 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-¹⁴C-アミスルブロムまたは tri-¹⁴C-アミスルブロムを pH4 (0.01M 酢酸緩衝液)、7 (0.01M ホウ酸緩衝液) 及び 9 (0.01M ホウ酸緩衝液) の緩衝液に溶解して 50 µg/L