



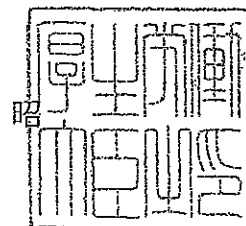
厚生労働省発食安1126第1号

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

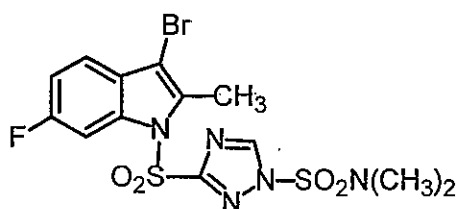
スルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤である。作用機構は、卵菌類のミトコンドリア内電子伝達系複合体ⅢのQ i サイトの阻害であると考えられている。

(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	$C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$
分子量	466.31
水溶解度	0.11 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.4$ (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	散布	4回以内
あずき	茎疫病	2000倍	100~300 L/10a		収穫3日前まで		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							
だいこん							
非結球あぶらな 科葉菜類	白さび病	2000~4000倍	200~700 L/10a	収穫7日前まで	4回以内	散布	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)
ほうれんそう	べと病			収穫3日前まで	3回以内		4回以内
ピーマン	疫病			収穫7日前まで	2回以内		2回以内
なす	褐色腐敗病			収穫前日まで	3回以内		3回以内
トマト ミニトマト	疫病				4回以内		4回以内
きゅうり メロン	べと病			3000~4000倍	200~700 L/10a		収穫14日前まで
ぶどう							
かんきつ	褐色腐敗病	3000倍	L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内

(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	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	1回	灌注	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)
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, 21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, 21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所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。

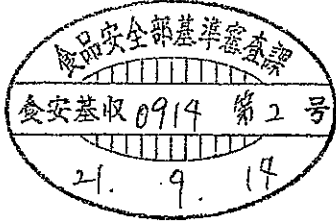
注2)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

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  
舛添 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

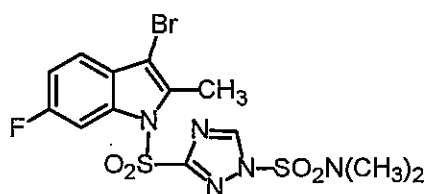
### 4. 分子式

$C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$

### 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]アミスルブロム)及びトリアゾール環の5位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの([tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロム)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はアミスルブロムに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) に[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムまたは[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムを 10 mg/kg 体重 (以下[1.]において「低用量」という。) または 1,000 mg/kg 体重 (以下[1.]において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に、血液中放射能濃度推移は表 2 に示されている。低用量群の血漿中薬物動態は、投与 2~6 時間後に最高濃度(C<sub>max</sub>)に達し、血漿中における消失半減期(T<sub>1/2</sub>)は、18~35 時間であった。高用量群では、6~12 時間後に C<sub>max</sub> に達し、T<sub>1/2</sub> は、8~13 時間であった。血漿中 C<sub>max</sub> は雄よりも雌の方が、[tri-<sup>14</sup>C]アミスルブロムより[ind-<sup>14</sup>C]アミスルブロムの方が高かった。

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

表 1 血漿中放射能濃度推移

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

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

表 2 血液中放射能濃度推移

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

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

## ② 吸収率

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

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

## (2) 分布

### ① 単回投与試験

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

低用量及び高用量の単回投与における組織分布は表 3 に示されている。

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

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

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

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

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

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

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

注) 消化管は内容物を含む。

1) 低用量群は 2 時間後、高用量群は 12 時間後。

2) 120 時間後。

## ② 反復投与試験

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

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

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

表 4 投与 120 時間後の主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

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

### (3) 代謝物同定・定量

#### ① 単回投与試験

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

尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物は表 5 に示されている。

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

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

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

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

～2.7%) が微量検出された。

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

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

表 5 尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	部位	アミスル ブロム	代謝物
[ind- <sup>14</sup> C] アミスル ブロム	10 mg/kg 体重	雄	尿	—	H(0.6)、J(0.6)
			胆汁	—	Y(2.5)、成分 29(1.4)、V(5.3)、B(0.3)、C(0.5)、 D(0.3)、X(3.4)、E(0.4)、I(<0.1)
			糞	52.4	B(1.8)、C(1.4)、D(1.9)、E(1.6)、F(1.4)、M(0.4)
			肝臓	—	D(13.6)、E(11.6)、F(2.6)、その他(41.8)
			血漿	—	D(21.8)、E(21.9)、F(2.2)、H(4.0)、その他(12.4)
		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)

胆管カニューレ処置を施した 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

胆管カニューレ処置を施した 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ーレ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）ではデンブレン画分に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