

(案)

農薬評価書

アミスルブロム (第 3 版)

2012 年 6 月 1 日

食品安全委員会農薬専門調査会

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.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) 吸収.....	11
(2) 分布.....	12
(3) 代謝物同定・定量.....	14
(4) 排泄.....	16
(5) 腸肝循環.....	17
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) ぶどう.....	19
(2) ばれいしょ.....	19
(3) トマト.....	20
(4) 水稻 [2010 年 GLP] <今回追加された試験>.....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験① [2004 年 GLP] <今回追加された試験>.....	22
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験② [2009 年 非 GLP] <今回追加された試験>.....	23
(3) 好氣的土壌中運命試験.....	24
(4) 土壌表面光分解試験.....	24
(5) 湛水土壌光分解運命試験 [2009 年 非 GLP] <今回追加された試験>.....	25
(6) 土壌吸着試験 (アミスルプロム).....	25
(7) 土壌吸着試験 (土壌中分解物 D).....	25
4. 水中運命試験.....	26
(1) 加水分解試験.....	26

1	(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	26
2	(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	27
3	5. 土壌残留試験	27
4	6. 作物残留試験	28
5	7. 一般薬理試験	28
6	8. 急性毒性試験	29
7	(1) 急性毒性試験	29
8	(2) 急性神経毒性試験 (ラット) [2006 年 GLP] <今回追加された試験>	29
9	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	32
10	10. 亜急性毒性試験	32
11	(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	32
12	(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	33
13	(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	34
14	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) [2007 年 GLP]	
15	<今回追加された試験>	35
16	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
17	(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	35
18	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	36
19	(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	39
20	12. 生殖発生毒性試験	40
21	(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	40
22	(2) 発生毒性試験 (ラット)	42
23	(3) 発生毒性試験 (ラット・高用量・確認試験)	42
24	(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	43
25	13. 遺伝毒性試験	43
26	14. その他の試験	45
27	(1) 肝における催腫瘍性に関する検討試験	45
28	(2) 胃における催腫瘍性に関する検討試験	49
29	(3) 繁殖成績低下に関する検討試験	49
30	(4) 卵巣機能及び発達への影響確認試験	50
31		
32	Ⅲ. 食品健康影響評価	56
33		
34	・別紙 1: 代謝物/分解物略称	60
35	・別紙 2: 検査値等略称	61
36	・別紙 3: 作物残留試験成績	62
37	・別紙 4: 推定摂取量	71
38	・参照	73
39		

1 <審議の経緯>

2 ー第 1 版関係ー

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 厚生労働大臣から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）
2006 年 8 月 28 日 第 3 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2007 年 6 月 28 日 追加資料受理（参照 63～69）
2007 年 7 月 27 日 第 13 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2007 年 9 月 5 日 第 26 回農薬専門調査会幹事会
2007 年 9 月 20 日 第 207 回食品安全委員会（報告）
2007 年 9 月 20 日 から 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から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 70）
2008 年 4 月 30 日 残留農薬基準告示（参照 71）、初回農薬登録

3

4 ー第 2 版関係ー

2008 年 12 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（適用拡大：ぶどう、てんさい等）
2009 年 1 月 20 日 厚生労働大臣から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 72～74）
2009 年 1 月 22 日 第 270 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年 2 月 13 日 追加資料受理（参照 75～77）
2009 年 7 月 21 日 第 53 回農薬専門調査会幹事会
2009 年 9 月 9 日 農薬専門調査会座長から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）（参照 81）
2010 年 10 月 20 日 残留農薬基準告示（参照 82）

5

6 ー第 3 版関係ー

2011 年 6 月 3 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（適用拡大：稲、かぶ等）
2011 年 10 月 6 日 厚生労働大臣から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 1006 第 11 号）、関係

書類の接受（参照 83～85）

2011 年	10 月	13 日	第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	2 月	1 日	追加資料受理（参照 86～91）
2012 年	2 月	9 日	第 418 回食品安全委員会（追加資料説明）
2012 年	6 月	1 日	第 83 回農薬専門調査会幹事会

1

2 <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

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2011 年 1 月 7 日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から

3

4 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007 年 3 月 31 日まで)		
鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚 明
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	柳井徳磨
上路雅子	津田洋幸	山崎浩史

臼井健二
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

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男
根岸友恵
林 眞

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (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

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

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**

小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

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

1

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
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
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
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

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

2

(2012 年 4 月 1 日から)

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
福井義浩

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑

三枝順三

藤本成明

若栗 忍

1

2 <第 83 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

3

4

5

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。今回、急性神経毒性試験(ラット)、90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)、作物残留試験(水稻、かぶ等)等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

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(小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(皮質尿細管リポフスチン沈着等)及び胃(前胃扁平上皮乳頭腫等)に認められた。神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

急性神経毒性試験において、接近反応の消失が認められた。亜急性神経毒性は認められなかった。長野専門委員、三枝専門委員のご意見を踏まえ事務局修文

【事務局より】

神経毒性に係る記載については審議後、必要に応じて食品健康影響評価の記載に合わせて修正いたします。

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、評価に当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うち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：アミスルブロム

英名：amisulbrom (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール-1-イルスルホニル)-1*H*-

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)-1*H*-

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

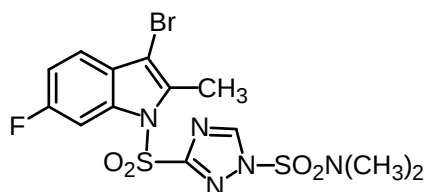
4. 分子式

$C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$

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_i サイトの阻害であることから、既存薬剤（フェニルアמיד系、ストロビルリン系殺菌剤等）に耐性を示す系統の菌株にも

- 1 有効な殺菌剤であることが示唆されている。
- 2 今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（稲、かぶ等）がなされている。
- 3

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 ^{14}C で標識したもの ([ind- ^{14}C]アミスルブロム) 及びトリアゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([tri- ^{14}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- ^{14}C]アミスルブロム又は[tri- ^{14}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。）又は 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。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に、全血中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血漿中では、低用量群で投与 2~6 時間後に $C_{\max}$ に達し、 $T_{1/2}$ は、18~35 時間であった。高用量群では、6~12 時間後に $C_{\max}$ に達し、 $T_{1/2}$ は、8~13 時間であった。 $C_{\max}$ は雄よりも雌の方が、[tri- ^{14}C]アミスルブロムより[ind- ^{14}C]アミスルブロムの方が高かった。

全血中では、低用量群で投与 2~6 時間後に $C_{\max}$ に達し、 $T_{1/2}$ は、23~121 時間であった。高用量群で 6~24 時間後に $C_{\max}$ に達し、 $T_{1/2}$ は 18~121 時間であった。全血中においても、 $C_{\max}$ は雄よりも雌の方が、[tri- ^{14}C]アミスルブロムより[ind- ^{14}C]アミスルブロムの方が高かった。また、[tri- ^{14}C]アミスルブロムを投与した場合に、血漿中と比較して $T_{1/2}$ 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 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	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
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	66.7	120	38.7	67.4	924	1,380	214	508

*: 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 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 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	4	6	24	24	6	12
C _{max} (μg/g)	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*
AUC (hr・μg/g)	44.8	75.9	51.8	54.4	585	800	793	880

*: 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¹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-¹⁴C]アミスルブロムを低用量又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-¹⁴C]アミスルブロム投与群は投与 120 時間後に得られた組織のみ）並びに胆汁中排泄試験[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-¹⁴C]アミスルブロムの低用量群の T_{max} 付近では、体内残留放射能の大部分が消化管（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。

¹ 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）。

[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 (2,620～6,380 µg/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-¹⁴C]アミスルブロムの低用量群で投与 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-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-¹⁴C]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 時間後の全血中放射能濃度は[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- ¹⁴ C]アミ スルプロム	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 及び他の未知代謝分解物について酵素 (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。事務局修文

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プロムであり、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プロムの代謝反応は、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 (尿、胆汁及び糞は%TAR、肝臓及び血漿は%TRR) 事務局修正

標識体	投与量	性別	部位	アミスル プロム	代謝物
[ind- ¹⁴ C] アミスル プロム	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- ¹⁴ C] アミスル プロム	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

【永田専門委員より】

①14 頁 16～17 行目 (波線部) の文章は適切ではない。(H 及び J は抱合体ではないので)。

②表 5 の数値はすべて%TAR ではない。肝臓および血漿値は%TRR であると思われる。

【事務局より】

①②につきまして、ご指摘を踏まえ修正いたしました。

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- 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)

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-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]アミスルブロムを低用量又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- 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。

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-¹⁴C]アミスルブロムを低用量又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- ¹⁴ 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- 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。

(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-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 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- 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。

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 (%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]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]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-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]アミスルブロムのぶどう果実中における総残留放射能濃度は、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-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]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-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]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-¹⁴C]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-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。（参照 5）

（2）ばれいしょ

[ind-¹⁴C]アミスルブロム又は[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 7 及び 14 日後（収穫期）に茎葉及び塊茎が採取された。

[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-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、洗浄液に 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 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-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は実施されなかった。

[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、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-¹⁴C]アミスルブロム又は[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 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-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-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-¹⁴C]アミスルブロム及び[tri-¹⁴C]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-¹⁴C]アミスルブロム及び[tri-¹⁴C]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。(参照 7)

(4) 水稻 [2010 年 GLP] <今回追加された試験>

水稻 (品種: コシヒカリ) を[ind-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]アミスルブロム 6,960 g ai/ha 相当を処理したセル苗箱に播種し、処理 15 日後 (稚苗)、105 日後 (ポット移植後の青刈り期) 及び 126 日後 (収穫期) の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中における残留放射能濃度は表 12 に、各試料中代謝物は表 13 に示されている。

すべての試料において、残留放射能は 1.1%TRR 未満であり、処理土壌から植物体への移行性は低かった。[tri-¹⁴C]アミスルブロム処理区の方が[ind-¹⁴C]アミスルブロム処理区よりも残留放射能が高く、収穫期における残留放射能濃度は稲わら、籾殻、玄米の順に高く、可食部への移行は少なかった。

稚苗においてアミスルブロムが 0.7～7.7%TRR (0.009～0.058 mg/kg) 検出された。主要代謝物は S で 34.8%TRR (0.437 mg/kg) 検出されたほかは、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。稲わら中の残留放射能は主に抽出残渣で認められ (60.5～65.9%TRR : 0.029～0.030 mg/kg)、同定された代謝物はなかった。(参照 84、86)

(抄録 IX-63～68)

表 12 各試料中の残留放射能分布

標識体	残留放射能	稚苗	青刈り	玄米	籾殻	稲わら
[ind- ¹⁴ C]アミスルブロム	%TAR	0.08	0.93	0.02	0.01	0.89
	mg/kg	0.750	0.011	0.002	0.003	0.044
[tri- ¹⁴ C]アミスルブロム	%TAR	0.12	1.05	0.10	0.04	0.93
	mg/kg	1.26	0.015	0.010	0.013	0.049

表 13 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

試料	画分	[ind- ¹⁴ C] アミスルブロム		[tri- ¹⁴ C] アミスルブロム	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
稚苗	抽出液	77.0	0.577	92.6	1.16
	酢酸エチル画分	59.5	0.446	47.5	0.597
	アミスルブロム	7.7	0.058	0.7	0.009
	Q	—	—	7.1	0.089
	R	—	—	7.8	0.098
	その他	51.8	0.388	31.9	0.401
	水面分	17.5	0.131	45.1	0.567
	S	—	—	34.8	0.437
	その他	—	—	10.3	0.129
	抽出残渣	23.0	0.172	7.4	0.093

—：分析せず

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。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験① [2004 年 GLP] <今回追加された試験>

埴壤土（英国）及び埴土（英国）に、底質の厚さ 4～5 cm、水深約 6 cm となるように水を加え、[ind-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]アミスルブロムを 100 g ai/ha の濃度で添加し、20℃の暗所下で最長 120 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は処理直後の 66.4～72.8%TAR から処理 120 日後の 8.2～17.1%TAR に減少し、底質相中の放射能は処理直後の 22.8～30.8%TAR から処理 120 日後の 74.9～85.1%TAR に増加した。抽出残渣中の放射能は処理直後の

4.1～6.5%TAR から処理 120 日後の 17.1～29.2%TAR に増加した。アルカリト
ラップから最大 1.3%TAR 検出された。

アミスルブロムは、いずれの標識体処理、土壌においても経時的に減少し、処
理直後には 81.6～90.9%TAR、処理 120 日後には 10.7～43.8%TAR 検出され、
処理 7～14 日後以降は主に底質相に存在した。主要分解物は D 及び Aa であり、
D は[tri-¹⁴C]標識体処理・埴土の試験を除いて、処理 14 日後に最大で 21.4%TAR
となり、処理 120 日後には 3.3～18.6%TAR まで減少した。Aa はいずれの標識
体処理、土壌においても試験期間を通じて増加し、処理 120 日後に 13.6～
38.9%TAR 検出された。

アミスルブロム及び分解物 D の推定半減期は表 14 に示されている。(参照 84、
87)

(抄録 IX-71～80)

表 14 好氣的湛水条件下の推定半減期（日） 上路専門委員修正

試験系	化合物名	推定半減期		
		水相	底質相	系全体
埴壤土	アミスルブロム	6	45	40
	D	29	113	58
埴土	アミスルブロム	7	114*	80
	D	84*	—	—

* : 統計学上の有意性が認められない統計学的に適合していない

— : データポイント不足により算出不可

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験② [2009 年 非 GLP] <今回追加された試験>

土層深約 7 cm の水田土壌 (茨城) に水深約 2 cm となるように蒸留水を加え、
[ind-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]アミスルブロムを 7 mg/kg 乾土となるよう
に添加し、25℃の暗所下で最長 58 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運
命試験が実施された。

水相中の放射能は、処理直後に 86.5～91.3%TAR、処理 58 日後で 1.4～
1.6%TAR であった。土壌のソックスレー抽出画分中放射能は、処理 3 日後で 88.7
～93.3%TAR、処理 58 日後で 78.5～80.1%TAR であった。抽出残渣中放射能は、
処理 3 日後に 2.0～2.4%TAR であり、その後経時的に増加し、処理 58 日後に 10.2
～10.7%TAR となった。

アミスルブロムは経時的に減少し、処理 58 日後には 30.4～31.2%TAR であっ
た。分解物 D 及び Aa が主要分解物として検出された。分解物 D は処理 28 日後
に最大の 27.6～31.9%TAR が検出され、処理 58 日後には 17.8～20.5%TAR に減
少した。分解物 Aa は処理 58 日後において最大の 23.0～26.3%TAR が検出され

た。

アミスルブロムの推定半減期は、36.2 日であった。（参照 84、88）

（抄録 IX-81～85）

（３）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、土壌の水分を圃場容水量（0.33 バール）の 75%に調整された。この土壌の表面に[ind-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]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℃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%TAR 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 ¹⁴CO₂ 発生量は、[ind-¹⁴C]アミスルブロム及び[tri-¹⁴C]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-¹⁴C]アミスルブロムで 69.4%TAR、[tri-¹⁴C]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）

（４）土壌表面光分解試験

[ind-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]アミスルブロムを用い、砂壤土（米国ノースダコタ州）における土壌表面光分試験が実施された。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)

(5) 湛水土壌光分解運命試験 [2009 年 非 GLP] <今回追加された試験>

水田土壌 (茨城) 5 g (乾土換算) を石英ガラス製光分解試験容器に入れ、最大容水量の 60%相当となるよう土壌水分を調節し、[ind- ^{14}C]アミスルブロム又は [tri- ^{14}C]アミスルブロムを 6,940 g ai/ha 相当となるように土壌表面に処理し、25 ± 2°C でキセノンランプ (光強度: 425 W/m²、測定波長: 300～800 nm) を 14 日間照射して、湛水土壌光分解運命試験が実施された。

アミスルブロムは、光照射時間の経過とともに減少し、処理 14 日後で 57.4～57.9%TAR であった。分解物 D が主要分解物として検出され、処理 14 日後に最大で 12.6%TAR 検出された。その他に分解物 B、E、J、Q、S 及び T がそれぞれ最大で 0.6、0.1、1.0、4.7、9.0 及び 5.1%TAR 検出された。

アミスルブロムの推定半減期は 19.6 日 (東京春換算: 84.2 日) であった。(参照 84、89)

(抄録 IX-86～90)

(6) 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) 及び埴土 (スペイン)] を用いて実施された。

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

(7) 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) 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_{ads} は 25.5～108、有機炭素含有率による補正吸着係数 K_{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-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]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）、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℃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ブロムの残存率は、[ind-¹⁴C]アミスルブロムにおいてはそれぞれ 75.3、69.9 及び 5.9%TAR であり、[tri-¹⁴C]アミスルブロムにおいてはそれぞれ 72.6、75.0 及び 6.9%TAR であった。アミスルブ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、アミスルブ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-¹⁴C]アミスルブロム又は[tri-¹⁴C]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℃でキセノンランプ（光強度：425 W/m²、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。¹⁴CO₂ の 48 時間の累積発生量は[ind-¹⁴C]アミスルブロムの場合 4.5%TAR、[tri-¹⁴C]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 $^{14}\text{CO}_2$ 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- ^{14}C]アミスルブロム又は[tri- ^{14}C]アミスルブロムを 50 $\mu\text{g/L}$ の濃度で滅菌自然水（河川水、茨城）に添加した後、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ でキセノンランプ（光強度：425 W/m^2 、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。 $^{14}\text{CO}_2$ の 48 時間の累積発生量は[ind- ^{14}C]アミスルブロムの場合 2.9%TAR、[tri- ^{14}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、インドール環の脱酸素と酸化/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 15 に示されている。（参照 15）

表 15 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・壤土	32.6	146
		沖積土・埴壌土	78.0	210
	1.4 mg/kg	沖積土・砂壌土	7.3	23.4
圃場試験	531 g ai/ha	火山灰土・壤土	28.2	43.8
		沖積土・埴壌土	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大残留値は、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、74、85）

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物質として農産物から摂取される推定摂取量が表 16 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 16 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 (μg/人/日)	846	435	681	954

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 17 に示されている。（参照 17）

表 17 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

(1) 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 18 に示されている。(参照 18～20)

表 18 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (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 ₅₀ (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 19 に示されている。(参照 21、22)

表 19 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 ₅₀ (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

(2) 急性神経毒性試験 (ラット) [2006 年 GLP] <今回追加された試験>

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体: 0、20、200 及

び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経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。

本試験において、20 mg/kg 体重以上投与群の雄で行動回数の低下等、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で立毛の頻度増加が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は、雄で 20 mg/kg 体重未満、雌で 200 mg/kg 体重と考えられた。また 200 mg/kg 体重以上投与群の雄で接近反応の消失が認められ、雌では神経毒性に関する所見が認められなかったことから、急性神経毒性に関する無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重と考えられた。

いずれの投与群でもアミスルブロム投与に関連した影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。長野専門委員、三枝専門委員のご意見を踏まえ事務局修文

7～8 行目について吉田専門委員修文（波線部の追記）

急性神経毒性に関する無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重未満、雌で本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重と考えられた。

(参照 84、90)

(抄録 VIII-16～18)

表 20 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・接触反応の消失	・立毛
200 mg/kg 体重以上	・接近反応の消失	200 mg/kg 体重以下毒性所見
20 mg/kg 体重以上	・円背位 ・行動回数の低下 ・立ち上がり回数の低下	なし

【三枝専門委員より】（一般毒性の無毒性量に係る記載について）

上記急性経口毒性試験(2003 年 GLP)の結果と著しく異なる。なお、申請者は投与による一般症状への影響は無かったとしている。

【事務局より】

(1)抄録では下記①～④については毒性としておらず、④に関しては、評価書では 2,000 mg/kg 体重投与群のみ影響としております。また、⑤については評価書、抄録ともに毒性としておりません。ご検討下さい。

①アリーナ観察、投与 15 日後の 20 mg/kg 以上投与群雄の行動の不活発化。

②アリーナ観察、投与 3 時間後の 20 mg/kg 以上投与群雄での円背位の頻度増加。

投与 3 時間後に認められた円背位の例数				
投与量 (mg/kg)	0	20	200	2,000
雄	1	4	5	7
雌	6	6	6	6

③用手法検査における、200 mg/kg 投与群雄（3 匹）、2,000 mg/kg 投与群雄（4 匹）での接近物に対する反応が認められなかったこと、このうち 2,000 mg/kg 投与群雄（3 匹）での接触反応が認められなかったこと。

④ホームケージ観察（2,000 mg/kg 投与群雌）、ハンドリング観察（20 及び 2,000 mg/kg 投与群雌）で認められた立毛の頻度増加。

⑤自発運動量検査における、2,000 mg/kg 投与群雌の平面運動回数の有意な増加。

(2)200 mg/kg 体重以上投与群雄で認められた接近反応の消失は視覚への影響とする一方、20 mg/kg 体重以上投与群雄で認められた円背位、行動回数及び立ち上がり回数の低下については動物の状態の悪化に伴うものととらえ、雄の急性神経毒性に関する無毒性量を 20 mg/kg 体重としております。ご検討下さい。

【長野専門委員より】

(1)①「行動回数の低下」、「立ち上がり回数の低下」とも投与による影響ではないと考えます（理由：投与用量に対応した変化ではないと思います）いずれの所見も神経毒性の証拠とすることに躊躇します。

②投与による影響としない方が良いと考えます。

（理由 1）20 mg/kg 群と 200 mg/kg 群については、強制経口投与と混餌投与の違いはありますが 13 週間反復神経毒性試験ではより高用量、より長期の投与でも円背位の発生が認められていません。

（理由 2）2,000 mg/kg 群の円背位の例数は 200 mg/kg 群の例数と比較して大差がありません。

③投与による影響としない方が良いと考えます。

（理由 1）200 mg/kg 群の「接近反応の消失」については、13 週間反復神経毒性試験ではより高用量、より長期の投与でも用手法検査において同様の症状が認められていません。

（理由 2）2,000 mg/kg 群の「接近反応の消失」と「接触反応の消失」についても、13 週間反復神経毒性試験では同様の症状が認められないことから投与の影響とすることに躊躇します。

④投与による影響としない方が良いと考えます。

（理由 1）20 mg/kg 群の立毛については、13 週間反復神経毒性試験ではより高用量、より長期の投与でも同様の症状が認められていません。

（理由 2）2000 mg/kg 群の立毛についても、13 週間反復神経毒性試験では同様の症状が

認められないことから投与の影響とすることに躊躇します。

⑤投与による影響としない方が良いと考えます（理由：1 時間合計には平面運動回数の増加がないため）。

(2) いずれの所見も神経毒性の証拠とすることに躊躇します。

【三枝専門委員より】

申請者(抄録)と事務局(評価書)では見解が異なります。事務局が申請者の見解を是としない根拠を示してください。なお、申請者のデータ解釈を支持します。

【事務局より】

有意差が認められているもの（行動回数、立ち上がり回数の低下）、抄録で「重大な」検体投与の影響ではないとされているもの（接近反応、接触反応の消失）、「必ずしも」影響とは考えられないとされているもの（円背位）等、投与の影響が抄録から明確に判断できないものについて、たたき台では記載し、ご確認をお願いいたしました。

【吉田専門委員より】

投与短期間でなく、15 日もたってから起きた行動回数および立ち上がり回数は、投与による変化なのでしょうか。円背位を含め低用量から起きた症状についても背景データを示してもらうことで悪影響であるかどうか判断できると思います。

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 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 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 22 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²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 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見 松本専門委員修正

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ PLT 増加 ・ ALP、AST、GGT、<u>UREre</u>、リン増加、TP 低下 ・ 肝比重量増加 ・ 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	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少、食餌効率低下 ・ PLT 増加 ・ TG 低下、リン増加、<u>UREre</u>増加
6,300 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少、食餌効率低下	6,300 ppm 以下毒性所見なし
2,000 ppm	毒性所見なし	

(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 23 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

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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 23 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	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少(投与4週まで)	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少(投与4週まで) ・ ALP 増加
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 24 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 24 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	

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） [2007 年 GLP] <今回追加された試験

>

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000、10,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.9	246	860
	雌	29.0	313	1,130

本試験において、3,000 ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：22.9 mg/kg 体重/日、雌：29.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 84、91）
（抄録 VIII-38～40）

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 26 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 26 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	・ 摂餌量減少 ・ TP 低下、Alb 低下 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ TP 低下、Alb 低下
300 mg/kg 体重/日以上	・ 副腎比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大(2 匹)	・ 摂餌量減少 (1-4 週)(有意差は 1,000 mg/kg 体重/日投与群のみ)
100 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
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 27 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 27 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 28 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、用量相関性又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 29 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 28 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

吉田専門

委員修正

投与群	試験群	雄	雌
20,000 ppm	両群	・腎皮質尿細管リポフスチン沈着	・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 ・膣上皮粘液分泌低下 ・前胃扁平上皮癌
10,000	両群	・摂餌量減少	・食餌効率減少

ppm 以上		・食餌効率減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・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 ・肝嚢胞性変性 ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着、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 ・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 ・肝細胞腺腫	・消瘦、立毛、円背位、過剰咀嚼、歯牙退色 ・肝絶対重量増加 ・腸間膜リンパ節うっ血、子宮非薄化 ・小葉中心性肝細胞肥大、小葉中間帯肝細胞空胞化 ・慢性腎症、腎乳頭鉍質沈着 ・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 ・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 ・前胃扁平上皮乳頭腫 ・盲腸粘膜下織浮腫（有意差は20,000 ppmのみ） ・角膜炎 ・肝細胞腺腫
2,000 ppm 以上	両群	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・肝内胆管過形成	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着
	慢性毒性	・GGT 増加 ・尿 pH 上昇 ・腎比重量増加 ・小葉中間帯肝細胞空胞化	・肝比重量増加 ・小葉中間帯肝細胞空胞化（有意差は10,000 ppm以上）
	発がん性	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝内胆管過形成 ・腎皮質尿細管好塩基性化(2,000 ppm群のみ)
200 ppm	慢性毒性	毒性所見なし	毒性所見なし

1

2 表 29 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

3

肝臓及び前胃腫瘍発生数

性別		雄				雌			
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

1 Fisher 直接確率法、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

2

3 (3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

4 ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、800、4,000
5 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 18 か月間発がん性
6 試験が実施された。

7

8 表 30 18 か月間発がん性試験（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

9

10 各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

11 非腫瘍性病変について、盲腸では、粘膜、粘膜下組織及び粘膜下組織細静脈壁の細
12 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
13 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
14 できなかった。

15 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
16 数が有意に増加した（表 32 参照）。

17 本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で、盲腸粘膜、粘膜下組織及び粘膜
18 下組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
19 100 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
20 た。（参照 31）

21 （肝臓腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)]を参照）

22

23 表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・食餌効率低下 ・巣状肝細胞壊死	・体重増加抑制
4,000 ppm 以上	・体重増加抑制	・肝絶対及び比重量増加 ・腎皮質尿細管好塩基性化(有意差は 4,000

		ppm のみ)
800 ppm 以上	- 肝絶対及び比重量増加 - 盲腸粘膜細胞内色素沈着、盲腸粘膜下組織及び粘膜下組織細静脈壁細胞内色素沈着(有意差は 4,000 及び 8,000 ppm) - 肝細胞腺腫	- 盲腸粘膜細胞内色素沈着(有意差は 4,000 ppm のみ)、盲腸粘膜下組織及び粘膜下組織細静脈壁細胞内色素沈着(有意差は 4,000 及び 8,000 ppm) - 腎血管周囲性リンパ球細胞集簇(有意差は 8,000 ppm のみ)
100 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

表 32 18 か月間発がん性試験（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) 又は 24 匹 (F₁ 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 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 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 ₁ 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 34 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、F₁ 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 F₁ では妊娠雌が 2 例しか得られず、F₂ 出生児の評価は不可能となった。F₁ 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、

F₁ 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、F₁ 雄 : 59.0 mg/kg 体重、F₁ 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もので、雄では本試験の最高用量 15,000 ppm (P 雄 : 1,200 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1,690 mg/kg 体重)、雌では 600 ppm (P 雌 : 53.0 mg/kg 体重/日、F₁ 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 34 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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	15,000 ppm	・ 体重増加抑制	・ 卵巣絶対及び比重量減少	・ 腹部膨満 ・ 副腎比重量増加	・ 腹部膨満 ・ 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) ・ 性周期延長 ・ 交尾率低下、受胎率低下、繁殖率低下 ・ 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 ・ 卵巣小型化 ・ 原始卵胞数減少 ・ 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 ・ 下垂体前葉細胞空胞化
	3,000 ppm 以上	・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 妊娠中体重増加抑制(3,000 ppm 群のみ)(授乳中は体重増加) ・ 摂餌量減少(妊娠及び授乳中)(3,000 ppm 群のみ) ・ 卵巣萎縮
	600 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	15,000 ppm	・ 腹部膨満 ・ 性成熟遅延	・ 腹部膨満 ・ 子宮絶対及び比重量減少	(十分な産児数が得られなかったため評価不可能)	

物			重量減少		
	3,000 ppm 以上	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・性成熟遅延 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少、子宮絶対及び比重量減少
	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。

1 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/
2 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
3 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：
4 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）
5 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。

6 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
7 与による影響は認められなかった。

8 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
9 体重/日であると考えられた。

10 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
11 ものではないと考えられた。（参照 35）

12 13 (4) 発生毒性試験（ウサギ）

14 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
15 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
16 された。

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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。

22 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
23 度に検体投与の影響は認められなかった。

24 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
25 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
26 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
27 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）

28 29 1 3. 遺伝毒性試験

30 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
31 (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*
32 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
33 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
34 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
35 イが実施された。

36 試験結果は表 35 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
37 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～
38 57、68、69）

表 35 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) Escherichia coli (WP2uvrA 株)	5～5,000 μg/プレート (+/-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
in vivo	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
	コメット 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 36 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 36 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/プレート (+/-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 [°] レート （+/-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並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 Fisher 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 37 参照）投与による肝中期発がん性試験が実施された。

表 37 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 38 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 38 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 39 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 39 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又は反復投与 (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 40 に示されている。(参照 49~51)

表 40 RDS 試験概要

投与方法 試験期間	供試 動物	一群当たり 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 41 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 41 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	一群当たり 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 34)]。

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 F₁ 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 42 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 F₁ 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 42 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	一群当 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の影響なし。 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。 抗エストロジェン作用なし。 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 F₁

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 F₁ 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 43 及び 44 を参照）。

表 43 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 44 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 45 に示されている。

母動物において、T-1 及び T-2 群で妊娠中に体重増加抑制、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、哺乳中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当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 75）

表 45 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 T/T 群	↓ ↓	↑ (比) ↑ (比)	(↓) (絶) ↓ (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 F₁ 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 F₁ 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 46 及び 47 を参照）。また、各群の児動物に認められた所見は表 48 に示されている。

表 46 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 47 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 日又は生後 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 日に実施された卵巣の病理組織学的検査において、単位面積当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 又は 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 群で卵巣及び子宮重量が減少した。R/C 群では卵巣の絶対重量が減少傾向を示した。卵巣の病理組織学的検査において、単位面積当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又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、卵巣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、卵巣及び子宮重量減少並びに卵巣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、卵巣及び子宮重量減少並びに卵巣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巣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 76）

表 48 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	膣開口	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		↓	↓		↓ ¹⁾	↓ ²⁾	↑	↓
T/C 群		↓	↓					
T/T 群		↓	↓	遅延	↓	↓ ²⁾	↑	
R/C 群		↓	↓		(↓)			
R/R50 群	全例死亡	↓	—	—	—	—	—	—
R/R33 群	2 例死亡	↓	↓	遅延	↓	↓ ²⁾	↑	↓

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 F₁ 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 F₁ 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 49 に示されている。

表 49 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

1 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。
2 体重変化及び授乳量に変化は認められなかった。

3 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
4 有意差あり）が認められたが、眼瞼開裂、胃重量及び卵巣（単位面積当たりの総
5 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
6 められなかった。

7 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
8 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。
9 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。膣開口、臓器
10 重量（卵巣及び子宮）及び卵巣組織において、いずれの投与群においても検体投
11 与の影響は認められなかった。

12 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
13 で本検体を強制経口した結果、母動物及び児動物の卵巣及び子宮に影響は認めら
14 れなかった。（参照 77）
15

1 III. 食品健康影響評価

2 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
3 た。今回、急性神経毒性試験（ラット）、90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）、
4 作物残留試験（水稻、かぶ等）等が新たに提出された。

5 ¹⁴C 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、低用
6 量群における吸収率は 49.4～49.8%、高用量群における吸収率は 4.7～4.9%と算出
7 された。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
8 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
9 中に速やかに排泄された。また、腸肝循環が示唆された。

10 植物体内運命試験の結果、ぶどう、ばれいしょ及びトマトでは標識したアミスル
11 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
12 検出され、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。
13 水稻では可食部への移行は少なかった。

14 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
15 が実施され、アミスルブロムの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したほうれん
16 そうの 22.5 mg/kg であった。上路専門委員修文

17 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（小葉中心
18 性肝細胞肥大等）、腎臓（皮質尿細管リポフスチン沈着等）及び胃（前胃扁平上皮
19 乳頭腫等）に認められた。神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

20 急性神経毒性試験において、接近反応の消失が認められた。亜急性神経毒性は認
21 められなかった。長野専門委員、三枝専門委員のご意見を踏まえ事務局修文

【事務局より】

神経毒性に係る記載については、急性神経毒性試験（ラット）[8. (2)] の審議結果を踏
まえ、必要に応じて修正。

22
23 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
24 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
25 が推察された。

26 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
27 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
28 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
29 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
30 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、
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 た二次的作用によるものであると考えられた。

6 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
7 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
8 ズムとは考え難く、アミスルブロムの評価に当たり閾値を設定することは可能であ
9 ると考えられた。

10 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ブロム（親化合物の
11 み）と設定した。

12 各試験における無毒性量等は表 50 に示されている。

13 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量のうち最小値はイヌを用い
14 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、
15 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。
16

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

1

表 50 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 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2,000、6,300、 20,000 ppm 雄：0、171、525、 1,720 雌：0、187、587、 1,880	雄：171 雌：587	雄：525 雌：1,880	雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、300、3,000、10,000 ppm 雄：0、22.9、246、860 雌：0、29.0、313、1,130	雄：22.9 雌：29.0	雄：246 雌：313	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められな い)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200 ²⁾ 、2,000、 10,000、20,000 ppm 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	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
	2 世代 繁殖試験	0、120、600、3,000、 15,000 ppm P 雄：0、9.8、48.5、 240、1,200 P 雌：0、10.5、53.0、 261、1,290 F ₁ 雄：0、11.7、59.0、 307、1,690 F ₁ 雌：0、13.0、64.6、 338、1,810	親動物及び児動 物 P 雄：48.5 P 雌：53.0 F ₁ 雄：59.0 F ₁ 雌：64.6 繁殖能 P 雄：1,200 P 雌：53.0 F ₁ 雄：1,690 F ₁ 雌：64.6	親動物及び児動 物 P 雄：240 P 雌：261 F ₁ 雄：307 F ₁ 雌：338 繁殖能 P 雄：－ P 雌：261 F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：338	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
	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)
マウス	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)
	18 か月間 発がん性	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 下組織及び粘膜下組織細

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 ¹⁾
	試験	雄：0、11.6、97.8、 494、1,040 雌：0、13.5、121、 594、1,260			静脈壁細胞内色素沈 着増加等
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)

- 1 ー：最小毒性量は設定できなかった。
2 1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
3 2) 200 ppm は慢性毒性群のみ

4
5

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	3-(3-ブロモ-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-ブロモ-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-ブロモ-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-ブロモ-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-ブロモ-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-オキソインドリン-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-ブロモ-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-ブロモ-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-ブロモ-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-ブロモ-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-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)-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-ブロモ-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
Aa	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

1 <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
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C _{max}	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- <i>O</i> -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 <i>S</i> -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 ₅₀	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 ₅₀	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- <i>O</i> -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- <i>O</i> -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 _{1/2}	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 _{max}	最高血中薬物濃度到達時間
T-OH	テストステロン 6 β -水酸化
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
URE	尿素
WBC	白血球数

1 <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
水稲 [露地] (玄米) 2009年	0.025 g ai/箱 WDG	1	1	161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	135	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (稲わら) 2009年		1	1	161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	135	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
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
だいず [露地] (乾燥子実) 2009年	5 g ai/kg FL	1	1	149	<0.01	<0.01		
		1	1	115	<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
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2008年	1,250 WDG + 177 FL	1	5	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	5	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎)	1,250 WDG + 88.5 FL	1	5	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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
てんさい [露地] (根部) 2008年		1	5	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい [露地] (根部) 2007年	15 g ai/m ² + 500 WDG	1	4	42	0.07	0.07	0.08	0.08
		1	4	42	0.17	0.16	0.21	0.20
てんさい [露地] (根部) 2009年	10 g ai/kg FL	1	1	210	<0.01	<0.01		
		1	1	208	<0.01	<0.01		
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		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
かぶ [施設] (根部) 2009年	1,500 WDG + 8.85~11.8 FL	1	4	3	0.03	0.03	0.03	0.03
			4	7	0.04	0.04	0.03	0.02
			4	14	0.02	0.02	0.02	0.02
		1	4	3	0.16	0.16	0.08	0.08
			4	7	0.07	0.07	0.11	0.10
			4	14	0.07	0.07	0.06	0.06
かぶ [施設] (葉部) 2009年		1	4	3	21.0	20.8	20.9	20.2
			4	7	15.3	15.2	18.9	18.2
			4	14	15.2	15.2	14.1	14.0
		1	4	3	12.0	11.5	10.4	10.2
			4	7	6.07	5.95	6.01	5.80
			4	14	4.88	4.78	2.96	2.91
はくさい [露地] (茎葉) 2007年	1.25 g ai/箱 WDG + 1,500 D +	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

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha) 使用方法 266 FL	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
			6	21	0.96	0.94	0.96	0.96
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 + 70.8~266 FL	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
		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	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	3	3	11.2	11.0		
			3	7	6.30	6.30		
			3	14	1.39	1.38		
カリフラワー [露地] (花蕾) 2009年	1,500 D + 1.25 g ai/セルトレイ + 192~252 FL	1	6	6	0.57	0.56	0.52	0.50
			6	14	0.21	0.20	0.13	0.13
			6	21	0.03	0.03	0.06	0.06
		1	6	7	0.03	0.03	0.02	0.02
			6	14	0.02	0.02	0.01	0.01
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
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

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	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
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 + 266 FL	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
		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
			3	21	0.18	0.18	0.19	0.19
		1	3	3	1.57	1.53	2.28	2.22
			3	7	0.97	0.94	1.64	1.61
			3	14	0.39	0.38	0.76	0.76
			3	21	0.13	0.13	0.04	0.04
サラダ菜 [施設] (茎葉) 2009年	177 FL	1	3	3 ^a	8.81	8.37		
			3	7	5.56	5.42		
			3	14	2.31	2.26		
		1	3	3 ^a	8.00	7.67		
			3	7	3.58	3.48		
			3	14	1.47	1.42		

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
リーフレタス [施設] (茎葉) 2009年	133~177 FL	1	3	3 ^a	11.4	11.1		
			3	7	5.43	5.41		
			3	14	0.62	0.60		
		1	3	3 ^a	11.0	11.0		
			3	7	1.85	1.84		
			3	14	0.04	0.04		
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2010年	150~154 WDG	1	3	3	<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
		1	3	3	<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
ねぎ [露地] (茎葉) 2009年	170~213 WDG	1	3	3	1.46	1.40	1.22	1.20
			3	7	1.10	1.08	0.97	0.92
			3	14	0.34	0.34	0.33	0.32
		1	3	3	0.93	0.90	0.85	0.84
			3	7	1.36	1.36	1.27	1.26
			3	14	0.31	0.31	0.33	0.32
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) 2005年	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
		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				
			3	14				

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
			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
かぼちゃ [施設] (果実) 2009年	177~266 FL	1	4	1	0.56	0.56	0.63	0.61
			4	7	0.35	0.34	0.45	0.45
			4	14	0.17	0.16	0.12	0.11
			4	21	0.16	0.16	0.10	0.10
		1	4	1	0.09	0.09	0.15	0.14
			4	7	0.10	0.10	0.11	0.10
			4	14	0.08	0.08	0.05	0.05
			4	21	0.09	0.08	0.05	0.05
すいか [施設] (果実) 2009年	266 FL	1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
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	7	2.52	2.46	2.94	2.91

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
		1	1	14	1.31	1.29	1.92	1.92
			1	21	0.20	0.20	0.36	0.36
			2	7	4.22	4.10	5.30	5.14
			2	14	1.38	1.38	1.89	1.88
しょうが [露地] (塊茎) 2009年	2,500 WDG	1	3	3	0.01	0.01	0.02	0.02
			3	7	0.03	0.03	0.04	0.04
			3	14	0.04	0.04	0.02	0.02
		1	3	3	0.24	0.24	0.30	0.30
			3	7	0.30	0.30	0.19	0.19
			3	14	0.20	0.20	0.16	0.16
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
えだまめ [露地] (さや) 2010年	5 g ai/kg FL	1	1	79			<0.01	<0.01
		1	1	74			<0.01	<0.01
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		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

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
			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
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
		1	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

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
いちじく [露地] (果実) 2009年	165～236 FL	1	3	1	0.27	0.27		
			3	7	0.16	0.16		
			3	14	0.12	0.12		
		1	3	1	0.31	0.30		
			3	7	0.39	0.39		
			3	14	0.28	0.27		

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、WDG : 顆粒水和剤、D : 粉剤

・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。

・農薬の使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に^aを付した。

1 <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※効用品	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
かぶ類(根)	0.16	2.6	0.42	0.7	0.11	0.7	0.11	4.2	0.67
かぶ類(葉)	20.8	0.5	10.4	0.1	2.08	0.3	6.24	1.1	22.9
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	5.9	51.2
みずな	11.0	0.3	3.3	0.1	1.1	0.1	1.1	0.3	3.3
カリフラワー	0.56	0.4	0.22	0.1	0.06	0.1	0.06	0.4	0.22
ブロッコリー	0.98	4.5	4.41	2.8	2.74	4.7	4.61	4.1	4.02
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	5.42	6.1	33.1	2.5	13.6	6.4	34.7	4.2	22.8
ねぎ	1.4	11.3	15.8	4.5	6.30	8.2	11.5	13.5	18.9
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
かぼちゃ	0.61	9.4	5.73	5.8	3.54	6.9	4.21	11.5	7.02
ほうれんそう	22.4	18.7	419	10.1	226	17.4	390	21.7	486
しょうが	0.3	0.6	0.18	0.2	0.06	0.7	0.21	0.7	0.21
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
なつみかんの果実全体	0.78	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
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
その他の果実	0.39	3.9	1.52	5.9	2.30	1.4	0.55	1.7	0.66
合 計			846		435		681		954

2 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

- 1 紙 3 参照)。
- 2 ・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)。
- 3 ・摂取量: 残留値及び農産物摂取量から求めたアミスルブロムの推定摂取量 (μg/人/日)。
- 4 ・その他のアブラナ科野菜はのぎわなの値を用いた。
- 5 ・その他の野菜はみょうがの値を用いた。
- 6 ・その他のかんきつはすだちの値を用いた。
- 7 ・トマトの残留値はミニトマトの値を用いた。
- 8 ・ぶどうの残留値は、小粒種の値を用いた。
- 9 ・その他の果実はいちじくの値を用いた。
- 10 ・水稻、ばれいしょ、たまねぎ、すいか、メロン及びいちごについては、残留値が定量限界未満
- 11 であったため、摂取量の計算はしていない。
- 12
- 13
- 14

1 <参照>

- 2 1 農薬抄録アミスルプロム：日産化学工業株式会社、2005 年、一部公表
- 3
- 4 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.、
- 5 2004 年、未公表
- 6 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.、
- 7 2005 年、未公表
- 8 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
- 9 5 ぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 10 6 ばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未
- 11 公表
- 12 7 トマトにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 13 8 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 14 9 土壌表面光分解試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 15 10 NC-224 の土壌吸脱着試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 16 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
- 17 年、未公表
- 18 12 加水分解運命試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 19 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
- 20 Ltd.、2004 年、未公表
- 21 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、
- 22 2004 年、未公表
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 全性評価センター、2005 年、未公表
- 27 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、
- 28 未公表
- 29 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、
- 30 未公表
- 31 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、
- 32 未公表
- 33 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
- 34 Ltd.、2005 年、未公表
- 35 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
- 36 Ltd.、2005 年、未公表
- 37 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
- 38 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

- 1 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
2 表
- 3 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
4 Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 5 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
6 Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 7 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
8 Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 9 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.、
10 2004 年、未公表
- 11 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
12 年、未公表
- 13 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
- 14 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
15 Ltd.、2005 年、未公表
- 16 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、
17 未公表
- 18 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
- 19 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
- 20 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
- 21 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
- 22 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
23 年、未公表
- 24 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.、
25 2004 年、未公表
- 26 40 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 27 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
28 学安全科学研究所、2005 年、未公表
- 29 42 土壌中主要代謝物 D の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.、
30 2005 年、未公表
- 31 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）：Safeparm Laboratories Ltd.、
32 2005 年、未公表
- 33 44 土壌中主要代謝物 D のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.、2005
34 年、未公表
- 35 45 植物固有代謝物 G のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Safeparm Laboratories Ltd.、2005
36 年、未公表
- 37 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
38 公表

- 1 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
- 2 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
- 3 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
- 4 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、
- 5 未公表
- 6 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、
- 7 未公表
- 8 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
- 9 年、未公表
- 10 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
- 11 年、未公表
- 12 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
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 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
- 18 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
- 19 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
- 20 62 食品健康影響評価について（平成 18 年 4 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0403001 号）
- 21
- 22 63 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
- 23 64 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
- 24 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
- 25 65 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
- 26 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
- 27 66 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
- 28 年、未公表
- 29 67 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
- 30 年、未公表
- 31 68 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
- 32 公表
- 33 69 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
- 34 公表
- 35 70 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 10 月 25 日付け府食第 1055 号）
- 36 71 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
- 37 年厚生労働省告示第 296 号）
- 38 72 食品健康影響評価について（平成 21 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120001 号）

- 1 73 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
- 2 74 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
- 3 75 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
- 4 76 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
- 5 77 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
- 6 78 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
- 7 79 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
- 8 80 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
- 9 81 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 9 月 10 日付け府食第 872 号）
- 10 82 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 22
- 11 年厚生労働省告示第 372 号）
- 12 83 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省食安 1006 第 11 号）
- 13 84 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2011 年 2 月 3 日改訂、一部公表予定
- 14 85 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
- 15 86 水稻における代謝試験：日産化学工業株式会社、2010 年、非公表
- 16 87 好氣的湛水土壤中運命試験：日産化学工業株式会社、2004 年、非公表
- 17 88 好氣的湛水土壤中運命試験：日産化学工業株式会社、2009 年、非公表
- 18 89 好氣的湛水土壤中光分解運命試験：日産化学工業株式会社、2009 年、非公表
- 19 90 ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験：日産化学工業株式会社、2006 年、非
- 20 公表
- 21 91 ラットを用いた混餌投与による 13 週間反復神経毒性試験：日産化学工業株式会社、2007 年、
- 22 非公表
- 23