



府 食 第 214 号
平成 25 年 3 月 18 日

農林水産大臣
林 芳正 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 24 年 1 月 20 日付け 23 消安第 5200 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたアラクロール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

アラクロールの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

アラクロール
(第2版)

2013年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要約.....	9
 I. 評価対象農薬の概要.....	 10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット（経口投与）①	11
(2) ラット（経口投与）②	13
(2) ラット（静脈内投与）	16
(3) ラット（反復経口投与）	17
(4) ラット（慢性混餌投与）	17
(5) ラット（代謝物[24]）	18
(6) ラット（代謝物[48]ナトリウム塩）	19
(7) マウス	19
(8) サル（経口投与）	20
(9) サル（静脈内投与）①	20
(10) サル（静脈内投与）②	20
(11) サル（経皮及び筋肉内投与）	21
(12) ヤギ（代謝物）	21
(13) ニワトリ（代謝物）	22
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) だいず	22
(2) とうもろこし	23
(3) ほうれんそう	23
3. 土壌中運命試験.....	23
(1) 好氣的土壌中運命試験①	23

(2) 好氣的土壤中運命試験②	24
(3) 嫌氣的湛水土壤中運命試験	25
(4) 土壤表面光分解試験	25
(5) 土壤吸着試験	25
(6) 土壤吸脱着試験	25
(7) 土壤溶脱性試験	26
4. 水中運命試験	26
(1) 加水分解試験	26
(2) 水中光分解試験	26
5. 土壤残留試験	27
6. 作物等残留試験	27
(1) 作物残留試験	27
(2) 乳汁移行試験	27
(3) 畜産物残留試験	28
(4) 魚介類における最大推定残留値	28
7. 一般薬理試験	28
8. 急性毒性試験	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	31
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	31
(2) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	31
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット及びマウス) <参考資料>	32
(5) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物[48]ナトリウム塩)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	33
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験② (ラット)	35
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③ (ラット)	35
(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①	38
(6) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②	38
12. 生殖発生毒性試験	39
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	39
(2) 発生毒性試験 (ラット)	39
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	40
(4) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物[48]ナトリウム塩)	40
13. 遺伝毒性試験	40
14. その他の試験	43

（１）全身オートラジオグラフィーによる検討	43
（２） <i>in vitro</i> 代謝試験	45
（３）血液との相互作用	50
（４）復帰突然変異試験（ラット尿）	51
（５）復帰突然変異試験（ラット胆汁）	51
（６）肝毒性及び細胞増殖に対する影響（ラット）	52
（７）発がんのメカニズム解明に関する特別試験	53
（８）腫瘍の総合考察	59
 Ⅲ．食品健康影響評価	 61
・別紙１：代謝物/分解物略称	66
・別紙２：検査値等略称	70
・別紙３：作物残留試験成績	72
・別紙４：畜産物残留試験成績	75
・参照	76

＜審議の経緯＞

－第 1 版－

・清涼飲料水関連

1970 年	3 月	7 日	初回農薬登録
2003 年	7 月	1 日	厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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 0701015 号）
2003 年	7 月	3 日	関係書類の接受（参照 1）
2003 年	7 月	18 日	第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
2003 年	10 月	8 日	厚生労働省から追加資料受理（参照 2） （アラクロールを含む要請対象 93 農薬を特定）
2003 年	10 月	27 日	第 1 回農薬専門調査会
2004 年	1 月	28 日	第 6 回農薬専門調査会
2005 年	1 月	12 日	第 22 回農薬専門調査会

・魚介類の残留基準設定及びポジティブリスト制度関連

2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 3）
2007 年	3 月	5 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 0305006 号）
2007 年	3 月	6 日	関係書類の接受（参照 4～6）
2007 年	3 月	8 日	第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年	3 月	27 日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2008 年	4 月	1 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追加要請（厚生労働省発食安第 0401003 号）、関係書類の接受（参照 7、8）
2008 年	4 月	3 日	第 232 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年	2 月	17 日	第 28 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010 年	3 月	18 日	厚生労働省から追加資料受理（参照 9、10）
2010 年	3 月	19 日	第 37 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010 年	8 月	4 日	第 1 回農薬専門調査会評価第二部会
2010 年	10 月	20 日	第 67 回農薬専門調査会幹事会
2011 年	3 月	31 日	第 376 回食品安全委員会（報告）
2011 年	4 月	5 日	から 5 月 4 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011 年	7 月	20 日	第 74 回農薬専門調査会幹事会
2011 年	8 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
2011 年	8 月	25 日	第 396 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 14）

－第2版－

2012年	1月	20日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（23 消安第 5200 号）
2012年	1月	23日	関係書類の接受（参照 15～18）
2012年	1月	26日	第 416 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	10月	5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（適用拡大：えだまめ、ブロッコリー）
2013年	1月	30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 0130 第 1 号）、関係書類の接受（参照 19～21）
2013年	2月	4日	第 462 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	2月	28日	第 91 回農薬専門調査会幹事会
2013年	3月	12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
2013年	3月	18日	第 467 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

（2006年12月20日まで）

寺田雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
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）

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

（2012年6月30日まで）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2011年1月13日から

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

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

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎***

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 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

根岸友恵

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

(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

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*

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

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

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

(2012 年 4 月 1 日から)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)

三枝順三

松本清司

西川秋佳 (座長代理)

永田 清

吉田 緑

赤池昭紀

長野嘉介

上路雅子

本間正充

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)

津田修治

山崎浩史

赤池昭紀 (座長代理)

福井義浩

義澤克彦

相磯成敏

堀本政夫

若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)

桑形麻樹子

藤本成明

松本清司 (座長代理)

腰岡政二

細川正清

泉 啓介

根岸友恵

本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)

小野 敦

永田 清

納屋聖人 (座長代理)

佐々木有

八田稔久

浅野 哲

田村廣人

増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳 (座長)

代田眞理子

森田 健

長野嘉介 (座長代理)

玉井郁巳

山手丈至

川口博明

根本信雄

與語靖洋

< 第 91 回 農薬専門調査会 幹事会 専門参考人名簿 >

小澤正吾

林 真

要 約

酸アミド系除草剤である「アラクロール」(CAS No. 15972-60-8)について、農薬抄録及び米国資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜残留試験(乳牛、ブタ等)、作物残留試験(えだまめ、ブロッコリー)の成績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、マウス、サル、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(だいず、とうもろこし等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、3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、アラクロール投与による主な影響は、肝臓(脂肪化等)、眼(網膜変性等)、鼻腔(炎症)、腺胃(粘膜萎縮)及び甲状腺(ろ胞上皮嚢胞)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄ラットで腺胃、鼻腔及び甲状腺における腫瘍の発生増加が認められたが、遺伝毒性試験、メカニズム試験等の結果から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた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1 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0.01 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：アラクロール

英名：alachlor (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-2',6'-ジエチル-*N*-メトキシメチルアセトアニリド

英名：2-chloro-2',6'-diethyl-*N*-methoxymethylacetanilide

CAS (No. 15972-60-8)

和名：2-クロロ-*N*-(2,6-ジエチルフェニル)-*N*-(メトキシメチル)アセトアミド

英名：2-chloro-*N*-(2,6-diethylphenyl)-*N*-(methoxymethyl)acetamide

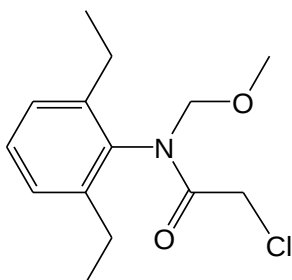
4. 分子式

C₁₄H₂₀ClNO₂

5. 分子量

269.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

アラクロールは、米国モンサント・カンパニーによって開発された酸アミド系除草剤であり、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられている。

日本においては、1970 年に初めて農薬登録が取得された。海外では米国等で登録が取得されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、飼料中残留基準値設定の要請及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（えだまめ、ブロッコリー）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010 年）及び米国資料（2007 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 4～9、16～18、20、21）

各種運命試験[II. 1～4]に用いたアラクロール及びアラクロール代謝物の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアラクロールに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

略称	標識位置
[phe- ¹⁴ C]アラクロール	アラクロールのフェニル基の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
[car- ¹⁴ C]アラクロール	アラクロールのカルボニル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
¹³ C-アラクロール	アラクロールのアセトアミド基の 2 位の炭素を ¹³ C で標識したもの
¹⁴ C-[13]	代謝物[13]のフェニル基の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
¹⁴ C-[19]	代謝物[19]のフェニル基の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
¹⁴ C-[24]	代謝物[24]のフェニル基の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
¹⁴ C-[31]	代謝物[31]のフェニル基の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの
¹⁴ C-[33]	代謝物[33]のフェニル基の炭素を ¹⁴ C で均一に標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット（経口投与）①

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロール及び ¹³C-アラクロールの混合物を 7 若しくは 700 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は非標識体を 7 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、[phe-¹⁴C]アラクロール及び ¹³C-アラクロールの混合物を 6 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収率

排泄試験[1. (1)④]の結果より、尿中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織中残留率の合計から吸収率を計算すると、少なくとも雄で 40.4%、雌で 46.1%と算出された。（参照 5、9）

② 分布

いずれの投与群でも、投与 240 時間後（反復投与群では標識体投与 240 時間後）で、ほとんどの組織中において、放射能濃度が血漿中の放射能濃度より高

く、特に脾臓、腎臓及び肝臓において、放射能濃度が高かった。

7 mg/kg 体重単回経口投与群では、血球における放射能濃度は測定されなかった。雌雄とも放射能濃度が高かったのは脾臓（0.33～0.49 µg/g）、腎臓（0.23～0.36 µg/g）、肝臓（0.23～0.26 µg/g）及び心臓（0.18 µg/g）であった。

700 mg/kg 体重単回経口投与群では、雌雄で血球中放射能濃度が 402～529 µg/g と最も高く、脾臓（34.8～48.7 µg/g）、腎臓（18.6～23.2 µg/g）、肝臓（12.7～18.5 µg/g）、心臓（13.5～16.2 µg/g）、胸骨（11.3～16.9 µg/g）等で比較的放射能濃度が高かった。また、眼に 10.1～10.5 µg/g の放射能が存在し、雌では卵巣における放射能濃度が 19.4 µg/g であった。

反復経口投与群では、血球における放射能濃度は 3.0～3.7 µg/g であった。雌雄とも脾臓（0.27～0.42 µg/g）、腎臓（0.18～0.21 µg/g）、肝臓（0.13～0.15 µg/g）及び心臓（0.11～0.15 µg/g）で比較的放射能濃度が高かった。（参照 5、9）

③ 代謝

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿中及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

アラクロールは広範に代謝され、多数の代謝物画分が存在した。

未変化のアラクロールは糞中にのみ存在したが、700 mg/kg 体重投与群において 2.0% TAR 存在したのが最大であった。

尿中で同定された代謝物は 15 種類存在した。主要代謝物は[15]（1.1～10.3% TAR）、[35]（2.9～4.9% TAR）、[20]（1.8～3.6% TAR）、[32]（1.4～3.2% TAR）であり、ほかは 3% TAR 未満であった。尿中の主要代謝物は投与 12 時間後より尿中出现し、代謝が速やかであることが示唆された。

糞中で同定された代謝物は 13 種類存在した。主要代謝物は[7]（4.0～5.0% TAR）及び[5]（3.0% TAR）であり、ほかは 0.7% TAR 以下であった。代謝物[7]（グルクロン酸抱合体）、[5]及び[15]（いずれもメルカプツール酸抱合体）は尿中及び糞中に共通して存在した。（参照 5、9）

④ 排泄

投与後（反復経口投与群では標識体投与後）48、96 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率は表 1 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 2 に示されている。

アラクロールは、投与後 48 時間で尿及び糞中に、雄 82.9～86.2% TAR、雌で 83.0～83.7% TAR 排泄され、排泄は速やかであると考えられた。

7 mg/kg 体重単回経口投与群及び反復経口投与群では、雄では糞中排泄が、雌では尿中排泄が主要排泄経路であったが、700 mg/kg 体重単回経口投与群では、雌雄とも糞中排泄が尿中排泄より多かった。（参照 5、9）

表 1 投与後 48、96 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

投与法	単回経口								反復経口			
投与量	7 mg/kg 体重				700 mg/kg 体重				6 mg/kg 体重**			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	40.9	44.8	49.4	33.6	34.4	48.5	38.9	44.3	41.9	44.4	47.0	36.7
96 時間	43.8*	47.8	53.1*	35.8	37.9*	50.7	43.4*	48.4	44.1	46.8	49.1	38.7
240 時間	44.9*	49.1	54.4*	37.0	39.1*	51.6	44.6*	49.3	45.9*	47.8	51.6*	39.5

注) * : ケージ洗浄液を含む。

** : 7 mg/kg 体重/日で 14 日間非標識体を投与後、6 mg/kg 体重で標識体を単回経口投与した。

表 2 試験終了時（投与後 240 時間）の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率 (%TAR)

投与法	単回経口				反復経口	
投与量	7 mg/kg 体重		700 mg/kg 体重		6 mg/kg 体重**	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	43.6	53.2	37.6	42.5	45.0	50.3
糞	49.1	37.0	51.6	49.3	47.8	39.5
カーカス	1.08	1.15	0.95	1.27	0.66	0.65
ケージ洗浄液	1.29	1.19	1.55	2.05	0.84	1.33
組織	0.31	0.22	0.25	0.29	0.24	0.23

(2) ラット（経口投与）②

Long-Evans ラット（一群雌 3 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロール及び ¹³C-アラクロールの混合物を 7、70 又は 700 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血中薬物動態学的パラメータは表 3 に、血球、全血及び血漿の $T_{1/2}$ は表 4 に示されている。

7 及び 70 mg/kg 体重投与群では、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ は同程度であったが、700 mg/kg 体重投与群では T_{max} 及び $T_{1/2}$ とも、7 及び 70 mg/kg 体重投与群よりも大きい値となった。（参照 5、9）

表 3 血中薬物動態学的パラメータ

	全血 ¹⁾			血漿		
投与量	7 mg/kg 体重	70 mg/kg 体重	700 mg/kg 体重	7 mg/kg 体重	70 mg/kg 体重	700 mg/kg 体重
T _{max} (hr)	8	8	48	8	8	24
C _{max} (μg/g)	3.33	36.3	284	1.17	16.9	58.7
T _{1/2} (hr)	437	446	553	62.6	57.1	52.8
AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	2,200	23,100	234,000	55.3	611	4,720

1) β相の値

表 4 血球、全血及び血漿における T_{1/2} (hr)

	7 mg/kg 体重		70 mg/kg 体重		700 mg/kg 体重	
	α相	β相	α相	β相	α相	β相
血球	—	502	—	425	—	737
全血	—	437	—	446	—	553
血漿	14.9	160	37.9	237	46.2	335

注) —：不検出

② 分布

単回投与群では、血液（全血、血漿及び血球）を除く各組織¹中の放射能濃度は、投与 8 時間後までに最高濃度に達し、その後減少した。いずれの投与群でも、前胃、腺胃及びカーカス²を除くと、最も放射能濃度が高かったのは血球であった。投与 24～48 時間後に最高値に達し、最高濃度は 7、70 及び 700 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 5.13、59.1 及び 409 μg/g であった。また、投与 40 日後にも、それぞれ 1.26、11.3 及び 150 μg/g の放射能が血球中に存在した。血漿中放射能濃度は、7、70 及び 700 mg/kg 体重投与群における最高濃度がそれぞれ 1.17、16.9 及び 58.7 μg/g であり、投与 40 日後にはいずれの投与群でも 0.2 μg/g 以下であったことから、血球への結合性が示唆された。血球に次いで甲状腺及び鼻甲介の放射能濃度が高く、7、70 及び 700 mg/kg 体重投与群における最高濃度が、甲状腺ではそれぞれ 1.37、63.1 及び 373 μg/g、鼻甲介ではそれぞれ 2.91、61.6 及び 260 μg/g であった。700 mg/kg 体重投与群では、投与 40 日後にも甲状腺及び鼻甲介にそれぞれ 25.9 及び 29.3 μg/g の放射能が存在した。

反復投与群では、最終投与 2 日後の血漿及び血球中放射能濃度がそれぞれ 34.7 及び 1,280 μg/g であり、700 mg/kg 体重単回投与群の投与 2 日後の血漿及

¹ 脳、肝臓、甲状腺、鼻甲介、眼、胃（前胃及び腺胃）、消化管内容物について測定した。

² 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）。

び血球中放射能濃度 30.4 及び 409 $\mu\text{g/g}$ と比較すると、血球中濃度は約 3 倍であったが、血漿中濃度は同程度であった。その他の組織中の放射能濃度に、単回投与との差は認められず、反復投与による蓄積は認められなかった。

単回投与群では、多くの組織（血液を除く。）で放射能の減衰は二相性を示し、 α 相及び β 相における $T_{1/2}$ はそれぞれ 7～18 時間及び 318～573 時間であった。（参照 5、9）

③ 代謝

SD ラットと Long-Evans ラットにおける代謝を比較検討するため、排泄試験 [1. (2) ④] で得られた尿及び糞、体内分布試験 [1. (2) ②] で得られた消化管内容物及び血液を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、胆管カニューレを挿入した Long-Evans ラット（雌 1 匹）に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$] アラクロール及び ^{13}C -アラクロールの混合物を 7.9 mg/kg 体重で単回静脈内投与した後、投与 5 時間後まで採取した胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

未変化のアラクロールは糞中にのみ存在し、1.8～2.2% TAR 存在した。

尿中で同定された代謝物は少なくとも 15 種類存在した。その多くは SD ラットの尿中に同定されたものと共通していた。主要代謝物は [35] (2.9～6.6% TAR)、[15] (1.1～5.2% TAR)、[18][36][38] (合計で 0.7～3.3% TAR)、[32][37] (合計で 1.5～3.1% TAR) 及び [27] (1.3～3.1% TAR) であり、ほかは 2.3% TAR 以下であった。

糞中で同定された代謝物は少なくとも 14 種類存在した。主要代謝物は [5] (1.5～3.8% TAR) 及び [22] (0.4～3.6% TAR) であり、ほかは 1.8% TAR 以下であった。代謝物 [5]、[7] 及び [15] は本試験における尿中及び糞中にも共通して存在した。

血漿中には、投与 2 時間後には未変化のアラクロール、代謝物 [2]、[4] 及び [5] が、投与 5 時間後にはそれに加え [24]、[25]、[26]、[27]、[33] 及び [34] が存在し、代謝物の生成速度が速いことが示された。

静脈内投与した個体の胆汁中には、代謝物 [2]、[3]、[4]、[5]、[12]、[14] 及び [15] が存在し、ラットにおける代謝の初期においてはメルカプツール酸経路とチトクローム P450 酸化経路が競合しており、P450 により水酸化を受けた代謝物がグルクロン酸抱合を受け、[7] 及び [12] が生成することが示された。（参照 5、9）

④ 排泄

投与後（反復経口投与群では標識体投与後）48 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率は、表 5 に示されている。

700 mg/kg 体重単回経口投与群及び反復経口投与群では、尿中排泄が糞中排泄より少なかったが、7 及び 70 mg/kg 体重単回経口投与群では、尿中排泄が糞

中排泄より多かった。（参照 5、9）

表 5 投与後 48 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率（%TAR）

投与法	単回経口						反復経口	
投与量	7 mg/kg 体重		70 mg/kg 体重		700 mg/kg 体重		700 mg/kg 体重	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	44.6*	40.4	46.9*	35.9	37.1*	37.3	30.3*	50.6
240 時間**	49.8*	42.0	52.9*	45.8	37.9*	49.5	34.0*	49.5

注) *：ケージ洗浄液を含む

**：反復経口投与群では、最終投与後 40 日間

（2）ラット（静脈内投与）

Long-Evans ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロール及び ¹³C-アラクロールの混合物を 7 又は 70 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 及び 96 時間の尿中及び糞中排泄率は、表 6 に示されている。

投与量、性別にかかわらず糞中排泄より尿中排泄が多かったが、雌では雄よりも尿中排泄と糞中排泄の差が大きかった。

表 6 投与後 48 及び 96 時間の尿中及び糞中排泄率（%TAR）

投与法	静脈内							
投与量	7 mg/kg 体重				70 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	36.9	31.2	46.5	21.5	39.9	28.9	49.9	20.2
96 時間	39.5	33.5	48.9	22.4	42.3	30.8	55.1	22.4

尿中で同定された代謝物は少なくとも 16 種類存在した。その多くは Long-Evans ラットの経口投与による試験の尿中に同定されたものと共通していた（[1. (2)③] 参照）。雌雄とも多く存在した代謝物は、[35]（5.4～7.4%TAR）、[32]及び[37]（合計で 2.9～4.9%TAR）又は[18]、[36]及び[38]（合計で 2.1～3.6%TAR）であった。また、雌では[5]、[15]及び[27]がそれぞれ 8.7～9.9、1.8～5.9 及び 2.5～2.9%TAR 存在したが、雄ではそれぞれ 0.4～0.6、0.8～2.1 及び 1.2～1.3%TAR であった。ほかは 1.8%TAR 以下であった。

糞中で同定された代謝物は少なくとも 6 種類存在した。そのうち少なくとも 4 種類は、Long-Evans ラットの経口投与による試験の糞中に同定されたものと共通していた（[1. (2)③] 参照）。主要代謝物は[22]（0.8～3.3%TAR）及び[5]

(1.0～2.1%TAR) であり、ほかは 1.1%TAR 以下であった。代謝物[5]、[7]及び[35]は本試験における尿中及び糞中に共通して存在した。(参照 9)

(3) ラット (反復経口投与)

Long-Evans ラット (一群雄 5 匹) に[phe-¹⁴C]アラクロールを 0.5、2.5、15、42 又は 126 mg/kg 体重/日で 9 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与開始 4 日後に、尿及び糞中の排泄率がほぼ定常状態に達した。投与開始 9 日後までの累積排泄率は、尿中に 31.1～34.6%TAR、糞中に 41.9～50.7%TAR であり、尿中排泄と糞中排泄の差は大きくなかった。糞中排泄率は高用量群ほど高くなる傾向が認められた。

尿中及び糞中代謝物の組成は、経時的変動はほとんど認められなかった。

尿中の主要代謝物は、いずれの投与群も[35] (11.6～15.5%TAR) 及び[32] (10.5～13.1%TAR) であった。各代謝物の存在量を%TAR で示した場合、用量相関性に増加傾向を示したのは[18]、[28]及び[29]であり、減少傾向を示したのは[7]、[15]、[20]及び[35]であった。いずれも低用量群と高用量群で存在量の比は 3～4 倍以内であった。

糞中の主要代謝物は、[35] (3.7～7.1%TAR) であった。[22]が 0.4～12.4%TAR 存在したが、用量相関性に増加する傾向が認められ、低用量群と高用量群で存在量の比が 10～12 倍であった。また、42 mg/kg 体重/日以下の投与群では存在しなかった代謝物[24]が、126 mg/kg 体重/日投与群では 2.4～3.5%TAR 存在した。(参照 5、9)

(4) ラット (慢性混餌投与)

Long-Evans ラット (一群雄 5 匹) に非標識アラクロールを 16 か月間混餌 (純度 99.9% : 0、0.5、14 又は 126 mg/kg 体重/日) 投与した後、各用量群で[phe-¹⁴C]アラクロール及び¹³C-アラクロールの混合物を 0.5 又は 126 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

また、Long-Evans ラット (一群雌雄各 5 匹) に[phe-¹⁴C]アラクロール及び¹³C-アラクロールの混合物を 0.5 又は 126 mg/kg 体重で単回経口投与する試験も実施された。

標識体投与時のラットの月齢は、混餌投与群では約 18 か月齢、単回投与群では約 3 か月齢であった。

各試験群の投与量及びラット月齢は表 7 に示されている。

表 7 各試験群の投与量及びラット月齢

試験群	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
非標識体 16 か月混餌投与量 (mg/kg 体重/日)	0		0.5		14		126			
標識体単回投与量 (mg/kg 体重)	0.5	126	0.5	126	0.5	126	0.5	126	0.5	126
ラット月齢 (標識体投与時)	約 18 か月齢								約 3 か月齢	

注) 斜線：混餌投与せず

標識体投与後 5 日間の尿及び糞中排泄率は、混餌投与群では尿中に 49.8～55.0%TAR、糞中に 30.8～40.2%TAR であり、尿中排泄が糞中排泄よりやや多かった。投与量による排泄率の差は認められなかった。単回投与群では、尿中排泄率が雄で 31.4～33.9%TAR、雌で 36.5～38.7%TAR、糞中排泄率が雄で 52.8～55.2%TAR、雌で 38.9～39.0%TAR と、雌では尿中排泄が糞中排泄より多くなる傾向が認められた。投与量による排泄率の差は認められなかった。

基礎飼料を 16 か月間給餌した後、0.5 又は 126 mg/kg 体重で単回経口投与した群 (I 及び II 群) では、尿中排泄が 51.7～52.0%TAR、糞中排泄が 30.9～33.3%TAR であり、IX 群の雄 (約 3 か月齢) と比較すると、I 及び II 群では尿中排泄が増加し、糞中排泄が減少していることが示された。

尿中には 12 種類、糞中には 1 種類 (代謝物[22]) の代謝物が同定された。尿中では、主要代謝物は[32] (2.1～4.1%TAR) 及び[35] (2.1～4.9%TAR) であった。また、単回投与時に 0.5 mg/kg 体重で投与した群 (I、III、V 及び VII 群) では、代謝物[15]が 2.3～7.9%TAR 存在し、その生成量は混餌投与時の投与量が高いほど少なくなる傾向が認められたのに対し、単回投与時に 126 mg/kg 体重で投与した群 (II、IV、VI 及び VIII 群) では、[15]は 2.4～3.1%TAR であり、混餌投与時の投与量によって差は認められなかった。また、代謝物[12]は単回投与時に 0.5 mg/kg 体重で投与した群 (I、III、V 及び VII 群) では 0.4～0.9%TAR であったが、単回投与時に 126 mg/kg 体重で投与した群 (II、IV、VI 及び VIII 群) では 2.9～3.9%TAR 存在した。(参照 5、9)

(5) ラット (代謝物[24])

Long-Evans ラット (一群雌 4 匹) に ^{14}C -[24]を 0.73 又は 7.93 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

0.73 mg/kg 体重投与群における投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 37.2～50.6 及び 19.8～26.2%TAR、投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 47.1 及び 30.6%TAR であった。

7.93 mg/kg 体重投与群における投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 39.0～58.1 及び 10.6～24.9%TAR、投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 64.2～65.2 及び 21.9～27.9%TAR であった。いずれの投与群も、投与

後 24 時間で大部分が排泄され、糞中排泄より尿中排泄がやや多かった。

尿中には、代謝物[20]及び[35]が同定された。投与後 120 時間の[20]及び[35]の尿中排泄率は、0.73 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.9 及び 11.4%TAR、7.93 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 1.6～1.9 及び 15.2～16.1%TAR であった。（参照 9）

（6）ラット（代謝物[48]ナトリウム塩）

Long-Evans ラット（一群雌雄各 2 匹）に代謝物[48]ナトリウム塩を 70 mg/kg 体重で強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

排泄は速やかで、投与後 24 時間で放射能成分の大部分が排泄された。主要排泄経路は糞中で、71～82%TAR が糞中に排泄された。

尿及び糞中の主要成分は代謝物[48]であり、そのほか 3 種の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 2%TAR 未満であった。

全身オートラジオグラフィーの結果、投与 14 時間後に、主に胃内容物、盲腸、腸内容物、膀胱への放射能の分布が認められた。

経口投与された代謝物[48]ナトリウム塩はほとんど吸収及び代謝されず、速やかに排泄されることが示唆された。（参照 18）

（7）マウス

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）に、[phe-¹⁴C]アラクロール及び ¹³C-アラクロールの混合物を 819～890 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間で、雄では尿及び糞中にそれぞれ 16.8 及び 61.2%TAR、雌では尿及び糞中にそれぞれ 20.9 及び 46.3%TAR 排泄された。投与後 168 時間では、尿及び糞中排泄率は雄でそれぞれ 66.5 及び 19.0%TAR、雌でそれぞれ 53.6 及び 25.8%TAR（尿中排泄には洗浄液を含む）であり、主要排泄経路は糞中であった。

未変化のアラクロールは、尿中には存在せず、糞中に雄で 1.8%TAR、雌で 2.2%TAR 存在した。

尿及び糞中の代謝物は、ほとんどが Long-Evans ラットを用いた代謝試験 [1. (2)④]の尿及び糞試料中にも存在したものであった。

尿中では 14 種類の代謝物が同定され、最も多かったのは代謝物[12]であり、雄で 1.9%TAR、雌で 3.2%TAR 存在した。次いで代謝物[7]が雄及び雌でそれぞれ 0.9 及び 1.1%TAR 存在したが、それ以外に 1%TAR を超える代謝物はなかった。

糞中では 9 種類の代謝物が同定され、最も多く存在したのは[12][56]（合計で 3.7～5.0%TAR）、次いで[5]（3.3～4.1%TAR）、[7]（1.0～2.1%TAR）[58]（0.9～1.2%TAR）、[22]（0.6～1.0%TAR）であり、それ以外に 1%TAR を超

える代謝物はなかった。（参照 8、9）

投与 7 日後の血中放射能は、雄及び雌でそれぞれ 0.08 及び 0.10%TAR であった。

Long-Evans ラット（一群雌 3 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロール及び ¹³C-アラクロールの混合物を 700 mg/kg 体重で単回経口投与した試験[1. (2)]においては、投与 10 日後に血中に 2.3%TAR の放射能が存在したが、ラットとマウスでは血液との親和性に種差があることが示唆された。（参照 5、9）

（8）サル（経口投与）

アカゲザル（一群雄 3 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロール単独又は[phe-¹⁴C]アラクロール及び ¹³C-アラクロールの混合物を 0.1 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

全血中及び血漿中の放射能濃度は、投与 9 時間後に最高値に達した。血漿中の放射能は全血中より速やかに減衰し、血球成分中に放射能が取り込まれていることが示唆された。

投与後 168 時間で、尿中に 78.7%TAR、糞中に 17.1%TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 168 時間で 95.9%TAR であつた。

尿中には、主要代謝物として[5]（7.5%TAR）、[15]（4.1%TAR）及び[20]（2.5%TAR）が同定された。糞中では、未変化のアラクロールが 96%TRR 以上を占めていた。（参照 9、11）

（9）サル（静脈内投与）①

アカゲザル（一群雌雄各 2 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロールを 0.23 又は 2.4 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

血中 T_{1/2} は、0.23 mg/kg 体重投与群で 3.53 時間、2.4 mg/kg 体重投与群で 6.47 時間であつた。

投与後 24 時間の排泄率は、0.23 mg/kg 体重投与群では尿中（洗浄液を含む）に 73.0%TAR、糞中に 5.4%TAR、2.4 mg/kg 体重投与群では尿中に 84.0%TAR、糞中に 3.4%TAR であり、主要排泄経路は尿中であつた。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 48 時間で 88.9～95.1%TAR に達し、投与後 10 日間の総排泄率（93.3～99.6%TAR）の 95%以上を占めた。（参照 5、9）

（10）サル（静脈内投与）②

アカゲザル（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-¹⁴C]アラクロール及び ¹³C-アラクロールの混合物を 0.7 又は 7 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、サルにおける動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間の排泄率は、0.7 mg/kg 体重投与群では尿中（洗浄液を含む）

に 80.8%TAR、糞中に 4.6%TAR、70 mg/kg 体重投与群では尿中に 83.4%TAR、糞中に 6.1%TAR であり、主要排泄経路は尿中であつた。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 48 時間で 93.5～96.0%TAR に達し、投与後 5 日間の総排泄率 (96.4～98.4%TAR) の 97%以上を占めた。

尿中には代謝物[4]、[5]、[12]、[15]及び[58]が同定され、この 5 種類の代謝物の合計で尿中の 51～52% TRR を占めた。最も多かったのは[15]であり、0.7 mg/kg 体重投与群で 16.4～19.8%TAR、7 mg/kg 体重投与群で 13.3～15.4%TAR 存在した。また、[4]は 0.7 mg/kg 体重投与群では 2.5～2.9%TAR であったが、7 mg/kg 体重投与群では 9.5～12.5%TAR 存在した。

アラクロールのサルにおける主要代謝経路は、主としてグルタチオン抱合体[2]が生成され、メルカプツール酸経路を経てメルカプツール酸抱合体[5]及びシステイン抱合体[4]が生成されるものと考えられた。また、チトクローム P450 による酸化代謝を経てグルタチオン抱合された後 2 級アミドメルカプツール酸抱合体[15]を生成するものと考えられた。(参照 5、9)

(1 1) サル (経皮及び筋肉内投与)

アカゲザル (一群雄 6 匹) に[phe-¹⁴C]アラクロールを大腿部筋肉内投与 (3 mg/個体) 又は経皮投与 (乳剤: 11.8 mg/個体) し、動物体内運命試験が実施された。

筋肉内投与後 120 時間で、尿中に 71.4%TAR、糞中に 5.7%TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。

経皮投与後 240 時間で、尿中に 17.8%TAR が排泄された (糞中排泄率は測定されなかった)。筋肉内投与及び経皮投与時の排泄率から、経皮投与後 120 時間の経皮浸透率は 15.6%と算出された。

筋肉内及び経皮投与時いずれの尿中にも、代謝物[5]、[15]及び[58]が同定され、これら 3 種類の合計は尿中で 60%TRR 以上を占めた。(参照 9)

(1 2) ヤギ (代謝物)

泌乳期ヤギ (品種: Toggenberg 種、Alpine 種又はそれらと Nubian 種の交雑種、投与群 4 頭、対照群 1 頭) に放射標識したアラクロールの植物代謝物の前駆体[27]、[39]、[48]及び[59]並びに植物代謝物[55]の混合物³を連続 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与量は、[27]が 0.07～0.09 mg/kg 体重、そのほかは 0.04～0.05 mg/kg 体重であつた。

最終投与後 24 時間～4 日間に、尿中及び糞中に排泄された放射能は、合計で 81.8%TAR であり、尿中に 42.3%TAR、糞中に 38.7%TAR が排泄された。

³ いずれもフェニル基の炭素を均一に ¹⁴C で標識したものとアセトアミドの C-2 炭素を ¹³C で標識したものの混合物。なお、[48]、[55]及び[59]は、ナトリウム塩を用いた (ニワトリの試験も同じ)。

最終投与 24 時間後又は 4 日間後の乳汁及び組織中の放射能は 0.5%**TAR** 未満であり、排泄は速やかであると考えられた。

最終投与後 24 時間～4 日間の尿中には 7 種類、糞中に 4 種類の代謝物が同定された。尿中の主要代謝物は[39]のグルクロン酸抱合体 (11.0%**TAR**) 及び[27]のグルクロン酸抱合体 (10.4%**TAR**) であった。また、[55]はチオ乳酸抱合体 [58-OH]を通じて数種の極性代謝物へと変換された。糞中の主要代謝物は[59] (11.4%**TAR**) 及び[48] (11.0%**TAR**) であった。(参照 9)

(13) ニワトリ (代謝物)

産卵期ニワトリ (品種不明、一群 5 羽) に放射標識したアラクロールの植物代謝物の前駆体[27]、[39]、[48]及び[59]並びに植物代謝物[55]の混合物を連続 6 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与量は、6 日間合計で 11.3 ppm 混餌相当量とした。

最終投与 10 日間後までに排泄物中に排泄された放射能は、86.5～95.6%**TAR** であり、卵中の放射能は 0.05～0.1%**TAR** であった。

最終投与 24 時間後の各組織中では、盲腸内容物で残留放射能が最も高かった (0.23～0.47%**TAR**) が、その他の組織では 0.03%**TAR** 以下であった。最終投与 10 日間後には、各組織中の放射能は検出限界 (0.02%**TAR**) 未満であった。

排泄物中には 6 種類の代謝物が検出された。主要代謝物は[48] (20.2%**TAR**)、[59] (18.6%**TAR**) であった。また、[59]由来と推定される[65]も 7.5%**TAR** 検出された。(参照 9)

2. 植物体内運命試験

(1) だいず

[phe-¹⁴C]アラクロール、¹³C-アラクロール及び非標識アラクロールの混合物を播種直後のだいず (品種: Williams) に 4,480 g ai/ha の処理量で処理し、温室内で栽培して播種 130 日後に採取した茎葉部、可食部 (子実) 及び外皮を試料として、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部、可食部 (子実) 及び外皮に存在した放射能は、それぞれ 4.3、0.14 及び 0.50%**TAR** であり、可食部への放射能の移行はごく僅かであると考えられた。

茎葉部及び可食部から、未変化のアラクロールは検出されなかった。

茎葉部からは 7 種類の代謝物が同定され、[69]が 13.0%**TRR** (4.4 mg/kg) と最も多く、[63]、[61]、[49]及び[60]がそれぞれ 10.0、8.9、7.8 及び 4.2%**TRR** (それぞれ 3.4、3.0、2.7 及び 1.4 mg/kg)、[48]及び[59]が 0.9～1.0%**TRR** であった。

可食部で同定された代謝物は、[63]、[67]及び[59]であり、それぞれ 10.0、5.0 及び 3.2%**TRR** (それぞれ 0.04、0.02 及び 0.01 mg/kg) であった。そのほ

か、茎葉部及び可食部には同定されない微量の代謝物が多数存在した。（参照 9）

（２）とうもろこし

[phe-¹⁴C]アラクロール、¹³C-アラクロール及び非標識アラクロールの混合物を 2,240 g ai/ha の処理量で処理した土壌にとうもろこし（品種：Pioneer hybrid 3780 系）を播種し、温室内で栽培して播種 90 日後に採取した茎葉部、子実、花梗及び芯を試料として、植物体内運命試験が実施された。

播種 90 日後の茎葉部、子実、花梗及び芯に存在した放射能は、それぞれ 3.49、0.01、0.45 及び 0.03%TRR であり、可食部への放射能の移行はごく僅かであると考えられた。

茎葉部では未変化のアラクロールは検出されず、主要代謝物として[55]及び[60]がそれぞれ 1.1 及び 0.7 mg/kg（茎葉部の 9.3 及び 6.1%TRR）存在した。また、[66]、[48]及び[54]が 0.1～0.3 mg/kg（0.6～2.2%TRR）存在した。子実における代謝物は分析されなかったが、未変化のアラクロールは検出されなかった。（参照 9）

（３）ほうれんそう

乳剤に調製した[phe-¹⁴C]アラクロールを 593 g ai/ha の処理量で処理した土壌に、ほうれんそう（品種：ランドマーク）を播種し、温室内で栽培して播種 63 日後に採取した可食部（茎葉部）を試料として、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部に存在した放射性残留物は、0.19 mg/kg であった。

未変化のアラクロールは検出されず、代謝物として[48]、[49]、[54]及び[59]がそれぞれ 4.6、7.5、8.6 及び 7.9 %TRR（0.01～0.02 mg/kg）存在した。

植物におけるアラクロールの主要代謝経路は、アラクロールが急速にグルタチオン抱合を受け、さらにスルフィニル酢酸及びスルホン酸へ代謝される経路、もう一つは酸化脱塩酸化を介してのオキサニル酸へ代謝される経路と考えられた。さらに、エチル基の水酸化も認められた。（参照 9）

3. 土壌中運命試験

（１）好氣的土壌中運命試験①

[car-¹⁴C]アラクロールを 3 種類の海外土壌〔シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土（米国）〕に 2 mg/kg の濃度で添加し、25℃、暗条件で 175 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌から抽出された放射能は、処理直後の 99.1～99.5%TRR から、試験終了時の 7.4～8.9%TRR にまで減少した。試験終了時までに発生した ¹⁴CO₂ は、シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 26.5、30.3 及び 16.2%TRR であり、

試験終了時には 17.6～19.5%**TAR** の放射能が土壌結合性であった。

土壌中の未変化のアラクロールは、いずれの土壌中も経時的に減少し、試験終了時に 0.7～2.5%**TAR** であった。主要分解物はいずれの土壌でも[48]及び[59]で、最大値は、シルト質壤土では試験開始 28 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 14.9 及び 22.4%**TAR**、埴壤土では試験開始 50 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 24.9 及び 12.7%**TAR**、砂壤土では試験開始 28～50 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 16.6 及び 19.7%**TAR** であった。[48]及び[59]は、最大値に達した後減少し、試験終了時には[48]が 11.2～18.6%**TAR**、[59]が 2.9～13.4%**TAR** であった。

そのほかでは、[65]のシルト質壤土、埴壤土及び砂壤土における最大値がそれぞれ 17.0、5.3 及び 15.8%**TAR**、[50]の最大値がそれぞれ 4.8、4.5 及び 1.9%**TAR**、[39]の最大値がそれぞれ 9.5、6.7 及び 10.2%**TAR** であり、また、[26]及び[25]が最大 1.4～3.7%**TAR**、そのほか少量分解物が 7 種類確認された。

アラクロールのシルト質壤土、埴壤土及び砂壤土における推定半減期は、それぞれ 9.7、21.4 及び 14.2 日と算出された。（参照 9）

（２）好氣的土壌中運命試験②

[phe-¹⁴C]アラクロールを 4 種類の海外土壌〔シルト質壤土（フランス）、埴壤土（フランス）、壤土（スペイン）及び砂壤土（スイス）〕に 3.36 mg/kg 乾土で混和し、20±2℃、暗条件で 120 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。シルト質壤土のみ、10±2℃で 120 日間インキュベートする試験も併せて実施された。

20℃における試験では、土壌から抽出された放射能は、処理直後に 95.9～98.6%**TAR** であったが、試験終了時には 23.3～43.0%**TAR** であった。試験終了時までには発生した ¹⁴CO₂ は、シルト質壤土、埴壤土、壤土及び砂壤土でそれぞれ 6.9、28.6、30.9 及び 22.0%**TAR** であり、試験終了時には 33.0～49.9%**TAR** の放射能が土壌結合性であった。

土壌中の未変化のアラクロールは、いずれの土壌中も経時的に減少し、試験終了時に 1.4～2.7%**TAR** であった。少なくとも 22 種類の分解物が存在すると考えられ、主要分解物は[48]、[50]及び[59]であった。10%**TAR** を超えた分解物は、シルト質壤土で[59]が最大 14.3%**TAR**、壤土で[48]及び[59]がそれぞれ最大 12.2 及び 10.8%**TAR**、砂壤土で[48]、[50]及び[59]がそれぞれ最大 18.0、13.2 及び 10.6%**TAR** であった。埴壤土では、いずれの分解物も 10%**TAR** を超えなかった。

そのほか、[13]、[25]、[26]、[39]、[54]、[64]及び[65]が同定されたが、いずれも 10%**TAR** を超えなかった。

シルト質壤土を用いた 10℃における試験では、試験終了時に土壌から抽出された放射能は 64.9%**TAR** であった。試験終了時までには発生した ¹⁴CO₂ は 1.1%**TAR** であり、28.7%**TAR** の放射能が土壌結合性であった。

アラクロールは試験終了時に 13.6%**TAR** 存在した。最も多い分解物は[59]であり、経時的に増加して試験終了時に 19.3%**TAR** 存在した。20℃における試験と同じ分解物が同定されたが、いずれも 10%**TAR** を超えなかった。

20℃におけるアラクロールの推定半減期は、シルト質壤土、埴壤土、壤土及び砂壤土でそれぞれ 15.3、17.1、7.8 及び 10.9 日、10℃のシルト質壤土における推定半減期は 46.8 日と算出された。（参照 9）

（３）嫌氣的湛水土壌中運命試験

[car-¹⁴C]アラクロールを湖水/湖水底土（米国）の水/底質系に 1.67 mg/kg の用量で添加し、140 日間インキュベートする嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

試験終了時までには発生した ¹⁴CO₂ は 0.4%**TAR** であった。アラクロールは速やかに分解され、試験開始 1 日後に 67%**TAR**、試験終了時に 1.3%**TAR** であった。分解物は、[52]が試験開始 21 日に最大 35.3%**TAR** に達し、その後減少して試験終了時に 12.7%**TAR** となったが、それ以外には分解物として確認された成分はなかった。

アラクロールの推定半減期は 3～4 日と算出された。（参照 9）

（４）土壌表面光分解試験

[car-¹⁴C]アラクロールをシルト質壤土（pH 8.1、米国）に処理（3,360 g ai/ha）し、人工太陽光線（詳細不明）を 72 時間連続照射する、土壌表面光分解試験が実施された。

アラクロールは試験終了時に 85.4%**TAR** 存在した。分解物としては[71]のみ同定されたが、試験終了時の存在量は 4.5%**TAR** であった。

自然太陽光下（日照時間を 1 日 10 時間とした場合）におけるアラクロールの推定半減期は 80 日と算出された。（参照 9）

（５）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌〔軽埴土（石川）、砂質埴輪壤土（岡山）、シルト質埴壤土（熊本）、砂土（宮崎）〕を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.9～20.0 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 61～789 であった。（参照 9）

（６）土壌吸脱着試験

2 種類の海外土壌〔シルト質壤土及び湖水底土（米国）〕を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は、シルト質壤土及び底土でそれぞれ 1.5 及び 12.8 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は、それぞれ 122 及

び 916 であった。

脱着試験では、吸着されたアラクロールのうち、シルト質壤土では 84～94%、底土では 19～55%が水に溶脱した。（参照 9）

（7）土壌溶脱性試験

4 種類の海外土壌〔シルト質壤土、埴壤土並びに砂壤土①及び②（いずれも採取地確認中）〕を充填したカラム（内径 3.8 cm、長さ 40 cm）に[car-¹⁴C]アラクロールを 3,920 g ai/ha の用量で処理し、土壌溶脱性試験が実施された。

浸出液中には、シルト質壤土、埴壤土並びに砂壤土①及び②で、それぞれ 80.2、0.6、91.8 及び 42.2%**TAR** の放射能が存在した。シルト質壤土並びに砂壤土①及び②では、浸出液中の放射能の 99%以上が未変化のアラクロール及び分解物[52]であった。埴壤土では、浸出液中の放射能のうち、23%が分解物[52]、19%が[13]、5%が[24]であった。

また、砂壤土②については、アラクロール処理後 30 日間エージングした後、溶脱させた試験も実施された。

浸出液中の放射能は 30.3%**TAR** であった。浸出液中には未変化のアラクロールを含め 7 種類の成分が同定されたが、いずれも 0.7%**TAR** を超えるものではなかった。土壌中には、未変化のアラクロールを含め 9 種類の成分が存在した。（参照 9）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

[car-¹⁴C]アラクロールを pH 3（フタル酸緩衝液）、pH 6（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液、滅菌脱イオン水並びに滅菌自然水（湖水）に 50 mg/L の濃度で添加し、25℃、暗所条件で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

アラクロールはいずれの試料中でも安定であり、試験終了時に 97.9～98.3%**TAR** 存在した。（参照 9）

（2）水中光分解試験

[phe-¹⁴C]アラクロールを、滅菌蒸留水（pH 6.6）及び自然水（河川水、茨城、pH 7.9、滅菌）に 1 mg/L の濃度で添加し、25±2℃でキセノンランプ光（光強度：425 W/m²、測定波長：300～800 nm）を 7 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時には、未変化のアラクロールは蒸留水中及び自然水中でそれぞれ 90.4 及び 80.1%**TAR** であった。分解物は[39]が同定されたが、蒸留水中及び自然水中でそれぞれ最大 0.5 及び 2.6%**TAR** であった。暗対照区でアラクロールの分解は認められなかった。

推定半減期は、蒸留水中及び河川水中でそれぞれ 58 及び 27 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算するとそれぞれ 250 及び 116 日と算出された。（参照 9）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（①茨城、②埼玉）、洪積土・壤土（高知）、火山灰土・砂壤土（北海道）、沖積土・壤土（佐賀）及び洪積土・砂壤土（三重）を用い、アラクロールを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 8 に示されている。（参照 9）

表 8 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	アラクロール
容器内試験	5.2 mg/kg	火山灰土・壤土①	69 日
	4.72 mg/kg	洪積土・壤土	42 日
	5 mg/kg	火山灰土・砂壤土	20～25 日
		沖積土・壤土	2～3 日
圃場試験	2,000 g ai/ha	火山灰土・壤土②	16 日
	1,720 g ai/ha	火山灰土・壤土①	16 日
		洪積土・砂壤土	15 日
	4,300 g ai/ha	火山灰土・砂壤土	15～20 日
		沖積土・壤土	10～15 日

注）*：容器内試験では純品、圃場試験では乳剤を使用

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

野菜及び果実等を用い、アラクロール、アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計又は 2'-エチル-6'-（1-ヒドロキシエチル）アセトアニリド系代謝物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。

アラクロールの可食部における最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.013 mg/kg であった。アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計の可食部における最大残留値は、最終散布 45 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.49 mg/kg、2'-エチル-6'-（1-ヒドロキシエチル）アセトアニリド系代謝物は、いずれも定量限界未満であった。（参照 9、20、21）

（2）乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（3 頭）に、アラクロールを 5.0 ppm の濃度で 4 週間混餌投与して乳汁移行試験が実施された。投与終了後 7 日間の休薬期間が設けられた。

投与期間及び休薬期間を通じて、乳汁中のアラクロールは検出限界（0.01

μg/g) 未満であった。(参照 16)

(3) 畜産物残留試験

① ブタ、ブロイラー及び採卵鶏

LW 種ブタ (1 群 3 頭)、ブロイラー (1 群 6 羽) 及び白色レグホン種採卵鶏 (1 群 6 羽) に、アラクロールを 0.5、2.0、5.0 及び 20.0 ppm の濃度で、ブタ及び採卵鶏は 4 週間、ブロイラーは 8 週間混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

アラクロールの残留量は、20.0 ppm 投与群ブロイラーの脂肪で 0.03 μg/g 検出されたほかは、いずれも検出限界 (0.02 μg/g) 未満であった。(参照 17)

② 乳牛及び家禽

乳牛及び家禽 (品種不明、頭数・匹数不明) に、2',6'-ジエチルアニリド系代謝物及び 2'-エチル-6'- (1-ヒドロキシエチル) アニリド系代謝物の混合物を 4、12 及び 40 ppm で混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。

主要組織における各代謝物の最大残留値は別紙 4 に示されている。(参照 18)

(4) 魚介類における最大推定残留値

アラクロールの公共用水域における予測濃度である水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

アラクロールの水産 PEC は 0.020 μg/L、BCF は 519 (試験魚種：ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 0.052 mg/kg であった。(参照 8)

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 9)

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /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)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (腹腔内)	78.1	313	中枢神経系の興奮、行動の非特異的な抑制 1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡

試験の種類		動物種	動物数 /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
		日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	行動、体性神経 系項目、自律神 経系項目に非特 異的な抑制性の 異常 1,250 mg/kg 体重 以上投与群で全 例死亡
	睡眠延長作 用	ICR マウス	雄 10	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	睡眠時間延長 1,250 mg/kg 体重 以上投与群で全 例死亡
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、 313、1,250 (経口)	313	1,250	電気活性低下 1,250 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡
	正常体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、 313、1,250 (経口)	313	1,250	体温低下 1,250 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡
自律神 経系	摘出輸精管	Hartley モルモッ ト	雄 4	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	直接作用は認め られず NA 及び高濃度カ リウム惹起収縮 はそれぞれ 10 ⁻⁴ 及び 10 ⁻⁵ g/mL で 抑制
循環器 系	呼吸、血圧、 心電図、心拍 数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250 (経口)	313	1,250	呼吸数減少、血 圧低下、心拍数 増加 1,250 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡
消化器 系	炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、19.5、 78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	313	78.1	炭末輸送能抑制 1,250 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡
	摘出回腸	Hartley モルモッ ト	雄 4	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	自動運動抑制 ACh、His 及び高 濃度カリウム収 縮の抑制
骨格筋	横隔膜 神経筋 標本	SD ラット	雄 4	0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/ml (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	筋刺激及び神経 刺激による収縮 の抑制

試験の種類		動物種	動物数/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
血液	溶血 凝固	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250 (経口)	313	1,250	血漿 Hb 濃度及び PT 時間の極軽微 な増加

注) 検体は、経口投与試験及び腹腔内投与試験では 5%Tween80 水溶液に懸濁して用いた。

8. 急性毒性試験

アラクロール（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 8）

表 10 急性毒性試験結果概要（原体）

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,500	1,150	鼻汁、流涎、眼分泌物、糞尿による着染、運動失調、軟便、摂餌量減少 雌雄：930 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雄 10 匹	1,100		運動低下、呼吸促迫、横転、振戦、痙攣 845 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 2 匹	13,300	13,300	浮腫を伴った紅斑、活動低下、運動失調、鼻汁 雌雄：11,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雄 10 匹	>3,000		症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		分泌性刺激、軽度の呼吸刺激作用 死亡例なし
		>1.04	>1.04	

代謝物[48]ナトリウム塩のラット（系統・雌雄不明）を用いた急性経口毒性試験が実施され、LD₅₀は 6,000 mg/kg 体重より高かった。（参照 18）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、アラクロールは眼及び皮膚に対して軽度の刺激性を示した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された結果、アラクロールは皮膚感作性を示した。（参照 5、9）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、1,500、2,000 及び 2,500 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量⁴増加が、それぞれ認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm（274 mg/kg 体重/日）、雌で 2,000 ppm（504 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 9）

(2) 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25、50 及び 75 ⁵mg/kg 体重/日）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。5 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量の増加が認められたが、対応する病理組織学的所見及び血液生化学的検査項目の変化が観察されなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で死亡率増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 5、9）

表 11 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 mg/kg 体重/日	・ 全動物死亡	
50 mg/kg 体重/日以上	・ TP 減少 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝胆管増生	・ 肝脂肪変性
25 mg/kg 体重/日以上	・ 死亡率の増加 ・ 体重減少、摂餌量及び食餌効率減少 ・ ALT、ALP、BUN 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝脂肪変性	・ 死亡率の増加 ・ 体重減少、摂餌量及び食餌効率減少 ・ ALT、ALP 増加、TP 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝胆管増生
5 mg/kg 体重/日	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（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、200、1,000 及び

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

⁵ 試験開始時は、0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日で投与群が設定されたが、試験開始 3 週間後に 100 mg/kg 体重/日投与群で重篤な臨床症状が観察されたため、最高用量が 75 mg/kg 体重/日とされた。また、投与開始後 7 週間で、無毒性量が設定できないことが明らかとなったため、5 mg/kg 体重/日投与群が設定された。この群の設定と同時に、新たな対照群が設定された。

4,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

4,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で死亡率の増加が、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で潰瘍性皮膚炎が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット及びマウス) <参考資料>

SD ラット及び ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、200、400 及び 800 ppm、給餌量 : ラット雄 : 25 g/日、ラット雌 : 20 g/日、マウス雌雄 : 5 g/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

ラットでは、検体投与の影響は認められなかった。

マウスでは、400 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量増加が、200 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

(参照 9)

(5) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物[48]ナトリウム塩)

F344 ラット (生物及び匹数不明) を用いた飲料水 (原体 : 0、200、2,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 91 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 91 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物[48]ナトリウム塩) の
平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	157	896
	雌	23	207	1,110

本試験において、10,000 ppm 投与群雌雄で自発運動減少、呼吸促進、浅呼吸、糞減少、脱水、尿汚染、削瘦、円背、粗毛、眼の分泌物、眼周囲の脱毛並びに前肢、眼、口及び鼻周囲の汚れが、同投与群雄ではこれらの所見に加え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 2,000 ppm (雄 : 157 mg/kg 体重/日、雌 : 207 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 18)

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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、3 及び 10 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 13 に示されている。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で下痢、粘液便、流涎等

が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 5、9)

表 13 1 年間慢性毒性試験試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少、網状赤血球数及び MCV 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝門脈又は脈管周辺肝細胞へモジデリン沈着	・ 死亡（1 例）
3 mg/kg 体重/日 以上	・ 下痢、粘液便、流涎 ・ 脾臓及び腎臓のへモジデリン沈着	・ 下痢、粘液便、流涎
1 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）①

Long-Evans ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、14、42 及び 126 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間（雄：27 か月間、雌：25 か月間）慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 14 に、投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 15 に示されている。

胃で認められた腫瘍について、パネルミーティング⁶による再評価が実施された。結果は表 16 に示されている。胃で認められた腫瘍の多くは神経内分泌細胞（ECL 細胞）由来の悪性神経内分泌細胞腫と診断され、126 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄において腺胃腫瘍発生動物数及び悪性神経内分泌細胞腫発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、14 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でぶどう膜の障害等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 14 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

（胃腫瘍の再評価については[14. (7) ⑨]参照、胃、鼻腔及び甲状腺の腫瘍発生機序については[14. (7)]参照）（参照 5、9、12）

⁶ アラクロール及び類似物質ブタクロールで認められた胃腫瘍について、一貫性のある診断を実施し、腫瘍がどのような細胞を起源としたものか明らかにするために、病理学専門家によるパネルミーティングが開催された（2009 年 5 月）。ミーティングでは既存の HE 染色、NSE 染色及びクロモグラミン A 染色標本を用い、アラクロール及びブタクロールにおける長期試験で認められた胃腫瘍について再評価が実施された[11. (2) 及び (4) 並びに 14. (7)]。

表 14 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
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
126 mg/kg 体重/日	・角膜混濁 ・肝絶対及び比重量増加、脾比重量増加 ・白内障、網膜変性、虹彩萎縮 ・膀胱移行上皮過形成	・角膜混濁 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・白内障、網膜変性、虹彩萎縮 ・肝細胞細胞質層状構造 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・肝表面（Dimpling of liver surface）の陥凹 ・膀胱移行上皮過形成
42 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞細胞質すりガラス様変性 ・肝細胞細胞質層状構造 ・小葉中心性肝細胞壊死	・甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞細胞質すりガラス様変性
14 mg/kg 体重/日以上	・死亡率増加 ・ぶどう膜の障害	・死亡率増加（42 mg/kg 体重/日投与群を除く） ・飲水量減少 ・ぶどう膜の障害

表 15 腫瘍性病変の発生頻度（全動物）

	雄				雌			
投与群(mg/kg 体重/日)	0	14	42	126	0	14	42	126
腺胃 検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	49
平滑筋腫	0	0	0	1	0	0	0	1
骨肉腫	0	0	0	3	0	0	0	4
胃腺癌	0	0	0	2	0	0	0	1
悪性混合胃腫瘍	0	0	0	11**	0	0	1	17**
鼻腔 検査動物数	46	46	41	42	49	47	45	48
腺腫(呼吸上皮)	0	0	10**	23**	0	0	4*	10**
腺癌(呼吸上皮)	0	0	1	0	0	0	1	0
甲状腺 検査動物数	48	50	49	50	49	44	46	49
ろ胞腺腫	1	0	1	11**	0	0	2	2
ろ胞腺癌	0	0	0	2	0	0	0	2

Fisher の直接確率法、* : p<0.05、** : p<0.01

表 16 パネルミーティングの再評価による胃腫瘍診断名及び発生頻度

	雄				雌			
投与群(mg/kg 体重/日)	0	14	42	126	0	14	42	126
胃: 検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	49
・限局性粘膜過形成を伴った胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0
・神経内分泌細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
腺胃腫瘍発生動物数	0	0	0	15**	0	0	1	23**
・骨肉腫	0	0	0	1 [#]	0	0	0	2 [#]
・悪性混合胃腫瘍	0	0	0	4 [#]	0	0	1 [#]	1 [#]
・悪性神経内分泌細胞腫	0	0	0	10*	0	0	0	20**

注) 8 例については再評価できなかったため、オリジナルの診断名で分類した。

#：再評価できず、オリジナルの診断名で分類
Fisher の直接確率検定法 *：p<0.01、**：p<0.001

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②（ラット）

先に実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[12. (2)]において雌雄とも無毒性量が設定できなかったため、Long-Evans ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、2.5 及び 15 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の追加試験）が実施された。

15 mg/kg 体重/日投与群の雌で死亡率増加傾向及びぶどう膜変性が認められた。

病理組織学的検査において、非腫瘍性病変として、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で鼻粘膜下腺過形成及び鼻腔の炎症が認められた。

鼻腔呼吸上皮腺腫及び胃の腺癌の発生頻度については、表 17 に示されている。

中間用量群である 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に胃の腺癌が認められたが、高用量群（15 mg/kg 体重/日）では同腫瘍の発生はなく、また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[11. (2)]の低用量群（14 mg/kg 体重/日）で認められなかったことから、投与に関連しないと考えられた。また、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で呼吸上皮腺腫が認められたが、同群では鼻腔の炎症又は過形成が認められないことから、投与に関連しないと考えられた。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で鼻腔の腫瘍等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、9）

表 17 鼻腔呼吸上皮腺腫及び胃腺癌の発生頻度（全動物）

投与群(mg/kg 体重/日)	雄				雌			
	0	0.5	2.5	15	0	0.5	2.5	15
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	49
鼻腔呼吸上皮腺腫	0	0	0	11**	0	0	1	9**
胃腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率法、**：p<0.01

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験③（ラット）

先に実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①[12. (2)]において雌雄で認められた腫瘍及び眼病変について、回復効果及び潜伏期間を検討するため、Long-Evans ラット（投与群：雌雄各 100 匹、対照群：雌雄各 6 匹）を用いた最長 2 年間混餌（原体：0 及び 126 mg/kg 体重/日）投与による慢性毒性/発がん性併合試験（追加試験）が実施された。各試験群及び試験条件は表 18 に示されている。

表 18 試験群及び試験条件

試験群	試験条件	個体数
I 群	試験終了時まで検体を混餌投与。8～24 か月後に死亡又はと殺した動物	雄 70 匹、雌 31 匹
II 群	試験開始時から 8 か月後まで検体を混餌投与。混餌投与開始 5～8 か月後に死亡又はと殺した動物	雄 10 匹、雌 20 匹
III 群	試験開始から 5～6 か月間混餌投与後、試験終了時まで基礎飼料を給餌した動物	雄 20 匹、雌 49 匹

I ～III 群の死亡率は表 19 に示されている。

I 群の雌は、III 群の雌に比べて、体重増加抑制が認められた。

I 群雄において同系統の背景データと比較して副腎、肝及び甲状腺絶対重量の増加が認められた。雌は背景データが少なく、比較できなかった。

各試験群で認められた病理所見は、表 20 に示されている。

III 群の雌雄で眼の病変が認められたことから、アラクロール投与による眼の変化は、投与を停止しても回復しないことが示唆された。

病理組織学的検査において、非腫瘍性病変として、III 群の雌の約半数、I 群の雌全例に眼の網膜症が認められた。雄では、眼の病変に関しては雌より罹患率が低かった。I 群及びIII 群の雌雄で骨髓球系細胞過形成が、I 群の雄及びIII 群の雌雄で変異肝細胞巣及び鼻甲介粘膜下腺過形成等も認められた。

腫瘍の発生頻度は表 21 に示されている。I 群では雌雄とも腺胃の癌肉腫が認められたことから、腺胃の腫瘍は長期投与によって発生したものと考えられた。また、甲状腺腺腫及び腺癌も、投与期間の長期化により発生が増加すると考えられた。

また、胃腫瘍に関するパネルミーティングによる再評価結果は表 22 に示されている。（参照 5、9、12）

表 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③（ラット）における死亡率

	雄			雌		
	I 群	II 群	III 群	I 群	II 群	III 群
個体数（匹）	70	10	20	31	20	49
死亡率（％）	74	—	70	87	—	67

表 20 各群で認められた病理所見（非腫瘍性病変）

投与量	試験群	雄	雌
126 mg/kg 体重/ 日	I 群	・眼両眼房への血漿の漏出 ・鼻粘膜下腺増生、前胃及び膀胱粘膜の増生 ・甲状腺ろ胞上皮嚢胞/腺腫様嚢胞	・眼小型化及び角膜混濁 ・眼虹彩、網膜内のメラニン色素過剰 ・眼球萎縮及び崩壊 ・網膜変性及び剥離 ・白内障/水晶体線維変性 ・水晶体鉍質化/眼房への漏出
	II 群	・眼変性性病変	・眼変性性病変
	III 群	・眼変性性病変 ・肝変異肝細胞巣 ・鼻粘膜下腺の増生	・眼変性性病変 ・肝退色、変性巣及び腫瘤 ・胃及び鼻の腫瘤 ・甲状腺肥大 ・鼻粘膜下腺の増生

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③（ラット）における腫瘍の発生頻度

		I 群				III 群			
		雄		雌		雄		雌	
投与量 (mg/kg 体重/日)		0	126	0	126	0	126	0	126
鼻腔/ 鼻 甲 介	検査匹数	4	61	4	25	4	17	4	46
	乳頭状腺腫	0	42*	0	11	0	10	0	19*
	腺癌	0	7	0	2	0	0	0	1
胃	検査匹数	4	68	4	31	4	20	4	48
	腺胃腫瘍発生動物数	0	3	0	19*	0	0	0	1
	混合癌肉腫 (Mixed Carcinosarcoma)	0	2	0	6	0	0	0	0
	退形成肉腫 (Anaplastic Sarcoma)	0	1	0	1	0	0	0	0
	腺癌	0	0	0	3	0	0	0	0
	平滑筋肉腫	0	0	0	3	0	0	0	0
	未分化の肉腫	0	0	0	5	0	0	0	0
	未分化の癌	0	0	0	1	0	0	0	1
甲 状 腺	検査匹数	4	68	4	31	4	10 ¹⁾	4	49
	ろ胞腺腫	1	8	0	4	1	1	0	2
	ろ胞腺癌	0	10	0	0	0	1	0	2

Fisher の直接確率法 * : $p < 0.05$

1) : 甲状腺小胞状腺癌に関しては、検査匹数は 20 例

表 22 パネルミーティングの再評価による胃腫瘍診断名及び発生頻度

		雄		雌	
投与量 (mg/kg 体重/日)		0	126	0	126
I 群	再評価動物数 ¹⁾	0	3	0	17*
	・悪性神経内分泌細胞腫	0	3	0	17*
III 群	再評価動物数	0	0	0	1
	・悪性神経内分泌細胞腫	0	0	0	1

Fisher の直接確率法 * : $p < 0.05$

注) 1) : I 群又はIII群において胃に腫瘍が認められた個体のうち、パネルミーティングによる再評価に供された動物数。I 群の 126 mg/kg 体重投与群の雌で、未分化の肉腫と診断されたうち 2 例は、再評価に供されなかった。

(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、400 及び 1,600 ppm) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。肺の細気管支・肺胞腺腫が 400 ppm 投与群の雄において統計学的に有意な増加を示した。しかし、1,600 ppm 投与群の雄では発生頻度に対照群と有意な差は認められなかったため、用量相関性は認められなかったことから、400 ppm 群における増加は、検体投与によるものとは考えられなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、1,600 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (16.4 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (90.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 5、9)

表 23 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・鼻甲介嗅上皮好酸性化 ・慢性腎炎 ・腎尿細管上皮鉍質沈着	・肝絶対及び比重量増加 ・胸骨線維性骨異栄養症
400 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	400 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

(6) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、26、78 及び 260 mg/kg 体重/日) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、78 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎絶対及び比重量増加が、260 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 26 mg/kg 体重/日、雌で 78 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 9）

表 24 18 か月間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
260 mg/kg 体重/日	・ 飲水量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 飲水量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
78 mg/kg 体重/日以上	・ 腎絶対及び比重量増加	78 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なし
26 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄各 12 匹、雌 24 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。各世代とも 2 回交配及び出産させ、2 回目の出産による児動物（F_{1b} 及び F_{2b}）を次世代の親動物とした。

親動物では、死亡率、体重変化に検体投与の影響は認められなかった。30 mg/kg 体重/日投与群の雄（F₂ 世代）で腎絶対及び比重量増加並びに慢性腎炎増加が、同群の雌で卵巣絶対重量及び対脳重量比の減少（P 世代）並びに腎絶対重量増加（F₂ 世代）が認められた。

児動物では、30 mg/kg 体重/日投与群（F_{3b} 世代雄）において腎比重量増加が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物の雌雄及び児動物で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 9）

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、50、150 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で死亡（4 例）、肛門及び生殖器周辺の被毛のもつれ、着色、脱毛、鼻口部及び前肢の乾性赤色物質、軟便並びに体重増加抑制が認められた。

胎児では 400 mg/kg 体重/日投与群で初期及び後期胚吸収の軽微な増加による平均着床後死胚数の軽微な増加並びに平均生存胎児数減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 150 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 5、9）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 150 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 5、9）

（4）発生毒性試験（ラット）（代謝物[48]ナトリウム塩）

SD ラット（匹数不明）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、150、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量である 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 18）

1 3. 遺伝毒性試験

アラクロール（分析用標準品及び原体）の遺伝毒性に関しては、標準的な試験を始め、多くの種類の試験が実施されており、結果は表 25 に示されている。DNA 傷害誘発性に関しては、枯草菌を用いる試験で陰性、*in vivo/in vitro* の UDS 試験においても総合判断として陰性、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメットアッセイでも陰性であり、DNA に直接傷を付けるものではないものと考えられた。細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる *Hgp_{rt}* 試験の結果は陰性であり、遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。一方、*in vitro* における染色体異常誘発性に関しては、複数の試験で陽性が確認された。ただし、ラット及びマウスを用いて、最大耐量まで実施された、*in vivo* における染色体異常誘発性を検出する試験系においては全て陰性であり、*in vitro* で観察された染色体異常誘発が生体内で起こることは考え難い。また、鼻部腫瘍が遺伝毒性に起因するとも考え難い。以上を総合的に判断すると、アラクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 5、9）

表 25 遺伝毒性試験概要（分析用標準品及び原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験*	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験*	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	50～5,000 µg/プレート (+/-S9) ラット、マウス、サル nasal turbinate S9 使用	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgprt</i> 遺伝子座)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	①15～200 µg/mL (+S9 2%) 15～150 µg/mL (-S9) ②30～330 µg/mL (+S9 5%)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL/IL)	①5～20 µg/mL (+/-S9) ②20～80 µg/mL (+/-S9) マウス S9	陽性
		チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	1.25～20 µg/mL (+/-S9)	陽性
		ヒトリンパ球	1～40 µg/mL	陽性
		ヒトリンパ球	1～20 µg/mL	陽性
		ヒトリンパ球	①1～20 µg/mL (-S9) ②40～320 µg/mL (+/-S9) 動物由来 S9	陽性
		ヒトリンパ球	5～20 µg/mL	陽性
		ヒトリンパ球	1～20 µg/mL	陽性
in vivo/ in vitro	UDS 試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	50、200、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 2 及び 12 時間後にと殺)	陽性 ¹⁾
	UDS 試験*	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、200、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 2 及び 12 時間後にと殺)	陰性 ²⁾
in vivo	小核試験	Long-Evans ラット (骨 髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) (処理 24、48 及び 72 時間後にと殺)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (処理 24 及び 48 時間後にと殺)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 24 匹)	100、330、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 6、12 及び 24 時間後にと殺)	陰性
	コメット アッセイ	Wistar ラット (鼻部上皮 細胞) (雄、使用匹数不明)	126 mg/kg 体重/日 (1 週間混餌投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下（特に記載の内場合はラット肝）

*：分析用標準品を用いて試験が実施された。他の試験は原体が用いられた。

1)1,000 mg/kg 体重投与群で UDS が誘発されたが、LD₅₀ 値に相当する用量群であり、動物個体差が大きく、また用量相関性も認められなかった。

2)1,000 mg/kg 体重投与群では、個々のラット数例においては、弱い UDS 反応が誘発された可能性があった。

代謝物[19]（動物由来）、[24]（動物及び土壌由来）、[25]（動物、植物及び土壌由来）、[26]（動物、植物及び土壌由来）、[27]（動物及び植物由来）、[33]（動物及び土壌由来）、[34]（動物、植物及び土壌由来）、[35]（動物及び植物由来）、[39]（動物、土壌及び水中由来）、[48]（植物及び土壌由来）、[55]（植物由来）、[57]（植物由来）、[59]（植物及び土壌由来）並びに代謝中間体[31]及び A の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物[27]及び[48]のマウスを用いた小核試験が実施された⁷。

結果は表 26 に示されている。代謝物[27]、[35]及び代謝中間体 A は、細菌を用いた復帰突然変異試験において、*S. typhimurium*TA100 株に対し代謝活性化存在下及び非存在下で復帰突然変異誘発性を示した。代謝中間体 A は最高濃度で溶媒対照の 2 倍程度の弱い陽性反応であった。また、ラットの尿中の主要代謝物である代謝物[27]及び[35]についても、非常に高用量で溶媒対照の 2 倍程度の弱い陽性反応であったこと、アカゲザルによる体内運命試験では尿中の主要代謝物ではなかったこと、原体では陰性の結果であったこと等、これらの代謝物等に関して、生体にとって特段問題となる遺伝毒性があるとは考えがたい。代謝物[19]及び代謝中間体[31]は、細菌を用いた復帰突然変異試験において弱陽性の結果となっているが、アカゲザルによる体内運命試験では尿中の主要代謝物としては検出されていないこと、原体の結果等から、これらの代謝物では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性があるとは考えがたい。その他の代謝物の試験結果は全て陰性であった。（参照 5、9、18）

表 26 遺伝毒性試験概要（代謝物）

試験		対象	処理濃度	結果
代謝物[19]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	20～10,000 µg/7° レート (+/-S9) マウス nasal turbinate S 9 使用	弱 陽性
代謝物[24]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10～10,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物[25]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10～10,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物[26]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10～10,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

⁷ [48]、[55]及び[59]は、ナトリウム塩を用いた。

試験		対象	処理濃度	結果
代謝物[27]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陽性 ¹⁾
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	1,250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) (投与 24 及び 48 時間後に と殺)	陰性
代謝物[33]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
代謝物[34]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
代謝物[35]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陽性 ¹⁾
代謝物[39]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
代謝物[48]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
	小核試験	CD-1 マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24 及び 48 時間後に と殺)	陰性
代謝物[55]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
代謝物[57]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
代謝物[59]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
代謝中間体 [31]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	20～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9) マウス nasal turbinate S 9 使用	弱 陽性
代謝中間体 A	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10～10,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陽性 ²⁾

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1)TA100 に対し、代謝活性下系存在下及び非存在下で陽性

2)TA100 に対し、代謝活性下系存在下最高用量のみで陽性

1 4. その他の試験

(1) 全身オートラジオグラフィーによる検討

アラクロールの組織中の局在及び蓄積性について種差を検討する目的で、全身オートラジオグラフィーを実施した。

① ラット、マウス及びサル

Long-Evans ラット（一群雌 2 匹）、ICR マウス（一群雌 2 匹）及びリスザル（一群雄 2 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロールを 7、70 若しくは 700 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Long-Evans ラット（一群雌 2 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロール（乳剤に調製）を 7 若しくは 70 mg/kg 体重で単回経皮投与して、全身オートラジオグラフィーが実施された。

経口投与群では、投与 24 時間後にはどの動物においても、血液中に放射能が存在し、ラット及びマウスで放射能の残存が認められた組織は、肝臓、腎臓、鼻毛、体毛、口唇部、舌の表面、歯外面及び歯根、眼窩周囲脂肪並びに眼窩周囲のハーダー腺であった。また、ラット及びマウスで腸及び鼻甲介に放射能の蓄積が認められたが、ラットにおいて特に顕著であった。投与 120 時間後には、血液中にラット及びマウスでは放射能が存在したが、サルでは検出されなかった。サルではラット及びマウスよりも組織中放射能濃度は低く、排泄が速やかで排泄率が高いことが示唆された。

経皮投与群では、経口投与群のラットと放射能の分布の違いは認められなかった。（参照 5、9）

② ラット及びハムスター

アラクロールの鼻部への局在を検討するために、Long-Evans ラット、SD ラット、Fischer ラット及びゴールデンハムスター（いずれも一群雌 2 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロールを 7 又は 70 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーが実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 27 に示されており、ラットでは系統により僅かな差が認められた。また、ゴールデンハムスターでは、主要排泄経路は尿中であった。

ラットでは、投与 24 時間後には、肝臓、肺、心臓、腎臓、副腎及び脾臓で放射能濃度が高く、また、放射能が鼻部に局在することが認められた。局在化は、Long-Evans ラットで最も顕著であり、SD ラット及び Fischer ラットでは Long-Evans ラットほどではなかった。

投与 120 時間後には、肝臓、腎臓、副腎、心臓及び肺で放射能濃度が高く、系統による差は認められなかった。SD ラット及び Fischer ラットでも鼻部への放射能の局在化が顕著となった。

ゴールデンハムスターでは、投与 24 時間後では糞、胃内容物、膀胱及び肝臓に放射能が分布し、投与 120 時間後では肝臓で放射能濃度が高かった。いずれの用量及び測定時期でも、鼻部組織への放射能の局在化は認められなかった。

（参照 5、9）

表 27 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物	Long-Evans ラット		SD ラット		Fischer ラット		ゴールデンハムスター	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
排泄率	34.6	46.7	37.6	46.8	44.2	35.6	65.9	13.8

③ ラット（代謝物[24]）

Long-Evans ラット（一群雌 2 匹）に ^{14}C -[24] を 0.7 又は 7.9 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーが実施された。

投与 24 時間後に、放射能濃度が最も高かったのは鼻甲介であった。また、投与量にかかわらず、胃、腸、肝臓、腎臓、眼窩及びハーダー腺に放射能が検出された。投与 120 時間後においても、放射能の鼻甲介への局在化は顕著であった。（参照 5、9）

④ ラット及びマウス（代謝物[19]）

SD ラット及び ICR マウス（いずれも一群雌 2 匹）に ^{14}C -[19]（ジエチルアニリン）を 7 又は 70 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーが実施された。

ラットでは、投与 24 時間後に、鼻部への放射能の局在化が顕著に認められた。また、腸内容物、舌表面、食道内壁、肝臓、腎臓、心臓、肺、ハーダー腺等で放射能濃度が高かった。胃内壁にも放射能の局在化が認められたが、70 mg/kg 体重投与群よりも 7 mg/kg 体重投与群でより顕著であった。

マウスでは、投与 24 時間後に、いずれの投与群でも鼻部への局在化は認められなかった。胆嚢、舌の表面、食道内壁、腸内容物、肝臓、胃の内容物及び内壁、心臓、肺並びに腎臓で放射能濃度が高かった。マウスでは、ラットに比べ、肝臓への局在化がより顕著であった。（参照 5、9）

（2）*in vitro* 代謝試験

アラクロールの代謝経路をより詳細に検討し、また代謝に関する種差を明確化する目的で、*in vitro* 代謝試験が実施された。

① ラット（肝臓及び腎臓）

ラット（系統不明）腎から調製した S9 画分又は肝サイトソーム及びミクロソーム画分を、アラクロール又はアラクロール代謝物存在下、37℃でインキュベートする試験が実施された。

反応の基質、反応系及び生成物は表 28 に示されている。（参照 9）

表 28 *in vitro* 代謝試験における基質、反応系及び生成物

基質	反応系	生成物
アラクロール	ラット肝サイトソール	[2]
	ラット肝ミクロソーム	[8]、[13]、[16]、[72]
	ラット肝ミクロソーム	[7]、[8]、[12]、[13]、[16]、[40]、[72]、[73]
代謝物[2]	ラット腎S9	[3]、[4]、[5]
代謝物[13]	ラット肝ミクロソーム	[19]
代謝物[19]	ラット肝ミクロソーム	[68]、[74]
代謝物[68]	ラット肝サイトソール	[20]、[75]
代謝物[24]	ラット肝ミクロソーム	[25]、[26]、[27]、[30]
代謝物[26]	ラット肝ミクロソーム	[27]、[43]

② ラット（反復及び単回投与による影響）

アラクロールを 0 及び 700 mg/kg 体重で単回経口投与したラット 0 及び 350 mg/kg 体重/日で 15 日間反復経口投与したラット（系統、性別及び匹数不明）よりそれぞれ調製した、肝サイトソール及びミクロソーム画分を、アラクロール存在下、37℃でインキュベートする試験が実施された。

単回投与群では、サイトソール画分の代謝反応速度が増加したが、ミクロソーム画分は代謝反応速度に投与の影響は認められなかった。

反復投与群では、サイトソール画分及びミクロソーム画分とも、代謝反応速度が 1.5～2.1 倍増加した。

単回投与群及び反復投与群のラットの肝臓 GSH 濃度を測定したところ、単回投与群では対照群に比べやや減少した（対照群の約 58%）が、反復投与群では増加した（対照群の約 181%）。（参照 9）

③ ラット、マウス及びサル（肝臓及び腎臓）

Long-Evans ラット（雄 1 匹、雌 2 匹）、ICR マウス（雌雄各 1 匹）及びアカゲザル（雄 2 匹、雌 1 匹）から調製した肝サイトソール及び肝ミクロソーム画分を、アラクロール存在下、37℃でインキュベートする試験が実施された。

肝サイトソール（GST が含まれる）による反応速度は、雌雄マウスで最も大きく（59.8～68.8 nmol/分/mg タンパク）、次いで雄ラット（54.2 nmol/分/mg タンパク）、雌ラット（24.2～24.3 nmol/分/mg タンパク）、雌雄サル（11.0～16.0 nmol/分/mg タンパク）の順であった。

肝ミクロソーム（CYP が含まれる）による反応速度は、ラットでは雄で 17.5 nmol/分/mg タンパク、雌で 1.1～1.2 nmol/分/mg タンパクと、性差が大きかった。最も速度が大きかったのは雌マウス（23.2 nmol/分/mg タンパク）で、次いで雄ラット、雄マウス（10.2 nmol/分/mg タンパク）、雌雄サル（5.5～9.7 nmol/分/mg タンパク）、雌ラットの順であった。

また、雄ラット及びサルから調製した腎 S9 画分を、アラクロール存在下でインキュベートした試験では、ラットとサルに種差は認められなかった。しかし、腎及び肝 S9 画分をアラクロール及びアセチル CoA 存在下でインキュベートした試験では、ラットでは肝臓、腎臓ともに高い活性を示したのに対し、サルでは腎臓で僅かに活性を示し、肝臓ではほとんど活性がなかった。（参照 9）

④ ラット（肝臓、腎臓、肺、鼻部及び胃）

Long-Evans ラット（雄、匹数不明）から調製した肝臓、腎臓、肺、鼻甲介及び胃（前胃及び腺胃）の S9、ミクロソーム及びサイトソール画分を、アラクロール存在下、37℃でインキュベートする試験が実施された。

各組織における S9 画分（GST が含まれる）及びミクロソーム画分（CYP が含まれる）によるアラクロールとの反応活性を比較したところ、肝臓及び鼻甲介組織においては活性が高かったが（S9 画分、NADPH 存在下での反応初速度が、肝臓及び鼻甲介でそれぞれ 3.25 及び 1.41 nmol/分/mg タンパク）、ほかの組織では有意な反応は認められなかった（反応初速度が<0.1 nmol/分/mg タンパク）。腎組織でのみ、アラクロールのグルタチオン抱合体を分解する GGT 活性が認められた。

また、肝臓及び鼻甲介における様々な基質を用いた反応速度が比較された。結果は表 29 に示されている。

[19]から[68]が生成される速度は、肝臓より鼻甲介で大きかった。このことから、[19]から[68]を生成する CYP 活性が鼻甲介において肝臓より高いことが示唆された。[68]は更に酸化を受け、活性中間体 2,6-ジエチルベンゾキノニンミン（DEBQI、代謝物[76]）が生成されることが知られている。（参照 5、9）

表 29 *in vitro*代謝試験における肝臓及び鼻甲介の反応速度の比較

基質	生成物	画分	反応速度 (nmol/分/mgタンパク)	
			肝臓	鼻甲介
代謝物[8]	[7]	ミクロソーム	0.38	0.01
代謝物[68]	[46]	ミクロソーム	0.49	5.83
代謝物[13]	[19]	ミクロソーム	0.12	0.14
代謝物[19]	[68]	ミクロソーム	0.22	11.5
代謝物[24]	[27][35]	ミクロソーム	6.43	1.78
代謝物[68]	[20]	サイトソール	0.16	0.02

⑤ ラット及びマウス（肝臓及び鼻部）

Long-Evans ラット（雄 20 匹）及び ICR マウス（雄 100 匹）から調製した肝臓及び鼻甲介のミクロソーム及びサイトソール画分を、アラクロール存在下

でインキュベートする試験が実施された。

鼻甲介組織では、アラクロールの酸化による[8]の生成、[13]及び[24]からの[19]の生成、[19]からの[68]の生成に関しては、ラットでの反応初速度がマウスの2.2～63.9倍であった。

[68]は、主として[20]に代謝されて排泄されると考えられているが、[68]から[20]が生成される反応初速度は、マウスでは肝臓及び鼻部で同程度であったが、ラットでは肝臓での反応初速度が鼻部の8倍に達した。

以上から、ラットでは[76]の前駆体である[68]がマウスより多く生成し、さらに肝臓では[20]に代謝され排泄されやすいが、鼻部では滞留する可能性が示唆された。（参照5、9）

⑥ ラット、マウス及びサル（肝臓）

Long-Evans ラット（雄）、ICR マウス（雌）及びアカゲザル（雄2匹、雌1匹）から調製した肝切片（0.2 mm 厚）を、[phe-¹⁴C]アラクロール存在下（0.05 及び 0.5 mM）、37℃で4時間インキュベートする試験が実施された。

試験開始後2時間のアラクロール代謝速度は、ラット、マウス及びサルでそれぞれ0.17、0.19 及び 0.19 nmol/分/mg タンパクであった。0.05 mM 添加群では、試験開始後2時間で、ラット、マウス及び雄サルで81～87%TAR、雌サルで98%TARのアラクロールが、試験開始後4時間では、全動物種で94.7～99.4%TARのアラクロールが、それぞれ代謝された。0.5 mM 添加群では、試験開始後2時間で、ラット、マウス、雄サル及び雌サルでそれぞれ36.9、47.8、44.2 及び 53%TARのアラクロールが、4時間で45.3～50.3%TARのアラクロールが代謝された。

試験開始4時間後に、0.5 mM 添加群では、未変化のアラクロールが51.9～54.7%TAR 存在し、最も多い代謝物は、[8]（14.8～21.3%TAR）であったのに対し、0.05 mM 添加群では、未変化のアラクロールは3.1～5.9%TAR 存在し、最も多かったのは極性代謝物（31.9～54.2%TAR）及び2種類の未同定代謝物（17.6～24.2 及び 6.7～13.4%TAR）であったことから、0.05 mM 添加群の方が、より広範に代謝されたと考えられた。代謝物[2]、[8]及び[13]は、生成量は異なるものの、0.5 及び 0.05 mM 添加群両方に存在した。

ラット、マウス及びサルで代謝物[2]の生成量は、それぞれ7.8、16.0 及び 0.9%TAR、未同定代謝物1の生成量は、それぞれ8.6、13.4 及び 6.7%TAR、極性代謝物の生成量は、それぞれ32.2、31.9 及び 54.2%TARであった。（参照5、9）

⑦ ラット及びサル（肝臓及び鼻部）

Long-Evans ラット（雄）及びリスザル（雄2匹、雌1匹）から調製した肝臓及び鼻甲介のサイトソーム及びミクロソーム画分を、[phe-¹⁴C]アラクロール、

^{14}C -[19]又は ^{14}C -[31]存在下、37℃でインキュベートする試験が実施された。

アラクロールのグルタチオン抱合化（反応 1）、[31]の加水分解による[19]の生成（反応 2）、[19]の水酸化による[68]の生成（反応 3）に関して、ラット及びサルの反応速度が表 30 に示されている。また、ラットとマウスを比較した試験[1. (11)⑤]の結果も表 30 に示されている。

また、熱変性処理した肝臓及び鼻部のサイトソール画分を用いた試験では、アラクロールがグルタチオンと非酵素的に反応した。

本試験及びラット及びマウスの比較試験[1. (11)⑤]の結果より、[31]から[19]を経由した[68]の生成速度を推定したところ、ラット鼻部組織でマウス鼻部組織の 38 倍、サル鼻部組織の 30 倍と算出された。この結果から、アラクロールから[76]が生成される速度が、ラットにおいてマウス及びサルよりも特異的に高いことが示唆された。また、サルでは[76]生成量が少ないために、ラットで観察された鼻部の腫瘍発生機序が霊長類には当てはまらないと考えられた。（参照 5、9）

表 30 ラット及びサルの肝臓及び鼻部の反応速度の比較

反応	組織	反応初速度 (nmol/分/mgタンパク)		ラット/サル比	ラット/マウス比*
		ラット	サル		
反応1	肝臓	19.5	4.98	3.9	0.5
	鼻部	3.43	0.03	114	0.8
反応2	肝臓	0.170	0.189	0.9	2.2
	鼻部	0.008	0.002	4.0	20.0
反応3	肝臓	0.802	0.268	3.0	0.3
	鼻部	1.54	0.20	7.6	1.9

注) *: ラット及びマウスの比較試験[1. (11)⑤]から得られた値

⑧ ラット及びヒト（肝臓及び鼻部）

Long-Evans ラット（雄）及びヒト（死亡した男性及び女性）から調製した肝臓及び鼻甲介のサイトソール及びミクロソーム画分を、[phe- ^{14}C]アラクロール、 ^{14}C -[13]、 ^{14}C -[19]又は ^{14}C -[31]存在下、37℃でインキュベートする試験が実施された。

ラット及びヒトの肝臓及び鼻甲介における GST 及び CYP の酵素活性を測定した。両酵素とも、ヒトでは鼻甲介よりも肝臓で活性が高かった。ヒトとラットの比較では、GST は、肝臓及び鼻甲介とも、ヒトとラットでほぼ同等の活性を示した。CYP は、ヒトの方が低く、肝臓ではラットの 5.3%、鼻甲介ではラットの 0.15%であった。

アラクロールのグルタチオン抱合化、[31]の加水分解による[19]の生成、[13]

の加水分解による[19]の生成、[19]の水酸化による[68]の生成に関して、ラット及びヒトの反応速度を比較した場合、いずれもヒトよりラットで大きかった。特に、鼻甲介におけるアラクロールのグルタチオン抱合化に関しては、ラット/ヒト比が 33、[19]から[68]の生成に関しては、ラット/ヒト比が 130 であった。それ以外の反応初速度は、ラット/ヒト比が 4.0～7.5 であった。

本試験の結果より、鼻部組織における、[31]から[19]を経由した[68]の生成速度を推定したところ、ラット/ヒト比は 753 と算出された。また、ラットとマウス又はサルとの比較試験[1. (11)⑤及び⑦]の結果と併せ、アラクロールから[68]が生成される速度を推定したところ、ラット/マウス比、ラット/サル比及びラット/ヒト比は、それぞれ 30、3,480、24,500 と算出された。（参照 5、9）

⑨ ラット及びヒト（鼻部、代謝物[33]）

SD ラット（雄 24 匹）から調製した肝臓及び鼻部組織のミクロソーム画分、ヒト（12 例）より調製した鼻部組織の S9 又はミクロソーム画分を、 ^{14}C -[33]存在下（0.025 mM）、37℃で 4 時間インキュベートする試験が実施された。

鼻部組織のミクロソーム画分によって ^{14}C -[33]は代謝され、[33]のパラヒドロキシ誘導体が生成された。ラット肝臓、ヒト鼻部組織では、代謝物は検出されなかった。（参照 9）

（3）血液との相互作用

① 各血液画分におけるアラクロール分布（ラット）

Long-Evans ラット（一群雄 5 匹）に[phe- ^{14}C]アラクロール及び ^{13}C -アラクロールの混合物を 7.4 若しくは 780 mg/kg 体重で単回経口投与し、8.04 若しくは 852 mg/kg 体重で単回経皮投与し、又は 219 mg/kg 体重/日で反復経口投与（1 日 1 回、10 日間）して、各血液画分におけるアラクロールの分布が検討された。

単回経口及び経皮投与群では、投与 1 時間後より血液中に放射能が認められ、単回経口投与群では、投与 6～24 時間後に血漿及び血球中で $C_{\max}$ に達し、その後血漿中の放射能濃度は減少した。 $C_{\max}$ は投与量とほぼ比例関係にあった。単回経皮投与群では、血漿中の放射能濃度は減少せず、皮膚からの吸収が持続していることが示唆された。いずれの投与群も、血漿中より血球中の放射能濃度が高く、また、血球中の放射能濃度は減少が認められなかった。反復経口投与群では、初回投与 240 時間後に血漿中で $C_{\max}$ に達した後、血漿中放射能濃度は減少したが、血球中放射能濃度は減少しなかった。（参照 9）

② 各血液画分におけるアラクロール分布（ラット、マウス、サル及びヒト）

アラクロールを投与した Long-Evans ラット、マウス、サル及びヒト（ラット及びマウスの系統、サルの種、性別、例数、アラクロール投与法等詳細不

明) の血液を分画し、各画分における放射能の存在比率を検討された。

結果は表 31 に示されている。

ラットのヘモグロビンでは、ほかの動物種と比べ特異的にアラクロールの結合量が多いことが示された。(参照 9)

表 31 ラット、マウス、サル及びヒト血液の各画分ごとの放射能存在比率 (%)

	ラット	マウス	サル	ヒト
血漿画分	19.5	58.3	45.5	60.9
血漿のヘキササン抽出物	0.1	0.3	1.8	0.6
洗浄食塩水中	19.8	23.4	28.4	20.3
可溶性ヘモグロビン画分	55.3	15.9	19.8	15.8
細胞膜片	5.3	1.5	4.6	2.3

注) 血液中の全放射能に対する、各画分における放射能存在比率

(4) 復帰突然変異試験 (ラット尿)

Long-Evans ラット (一群雌 20 匹) にアラクロールを単回強制経口投与 (純度 99.7% : 0 及び 700 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) し、投与後 24 時間採取した尿を検体として、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また陽性対照として、2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) を単回静脈内投与したラットの尿を検体とした試験も実施された。

試験の概要は表 32 に示されている。

試験 I では、代謝活性化系 (S9) 及び抱合体分解酵素系 (β -グルクロニダーゼ/スルファターゼ) の存在下及び非存在下について試験を実施し、試験 II では、ヒスチジン (0.2 及び 0.3 mM) 添加区を設けてヒスチジンの影響が検討された。

試験 I 及び II の結果、アラクロール投与ラットの尿の復帰突然変異誘発性は陰性であった。2-AAF 投与ラットの尿は、TA98 株に対し、復帰突然変異誘発性陽性を示した。(参照 9)

表 32 復帰突然変異試験概要 (ラット尿)

試験	投与検体 (投与量)	動物数	対象	尿処理量
I	アラクロール (700 mg/kg 体重)	雌 4 匹	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	5~500 μ L/プレート
	2-AAF (20 mg/kg 体重)	雌 2 匹		
	溶媒 : コーン油	雌 4 匹		
II	アラクロール (700 mg/kg 体重)	雌 20 匹		

(5) 復帰突然変異試験 (ラット胆汁)

胆管カニューレを挿入した Long-Evans ラットにアラクロールを単回静脈内 (純度 99%以上 : 0 及び 70 mg/kg 体重、溶媒 : 80%エタノール水溶液) 投与し、

投与後 3 時間採取した胆汁を検体として、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また、陽性対照として、2-AAF を単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）したラットの胆汁を検体とした試験も実施された。

試験の概要は表 33 に示されている。

試験は、代謝活性化系（S9）及び抱合体分解酵素系（ β -グルクロニダーゼ/スルファターゼ）の存在下及び非存在下において実施された。

本試験の結果、アラクロール投与ラットの胆汁は、復帰突然変異誘発性陰性であった。2-AAF 投与ラットの胆汁は、TA98 株に対し、復帰突然変異誘発性陽性を示した。（参照 9）

表 33 復帰突然変異試験概要（ラット胆汁）

投与検体（投与量）	動物数	対象	胆汁処理量
アラクロール（70 mg/kg 体重）	雌 4 匹	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、 TA1537 株)	①TA98、TA100： 10～200 μ L/プレート
2-AAF（5 mg/kg 体重）	雌 2 匹		②TA98、TA100
溶媒：80%エタノール水溶液	雌 3 匹		TA1535、TA1537： 100、200 μ L/プレート

（6）肝毒性及び細胞増殖に対する影響（ラット）

ラットにアラクロールを急性投与した後の肝毒性、細胞増殖及び肝臓のグルタチオン（GSH）濃度への影響を検討するために、Fischer ラット（一群雄 5 匹）にアラクロールを単回強制経口（分析用標準品：0、50、200、500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与し、投与 12 時間後の肝及び血清を試料として、試験が実施された。

50 mg/kg 体重以上投与群で、肝 GSH 濃度及び非タンパクスルフィドリル濃度がそれぞれ対照群の 44～90 及び 36～70%に減少した。1,000 mg/kg 体重投与群では、血清中 ALT、AST 及び LDH が増加し、500 mg/kg 体重投与群でも増加傾向が認められた。

肝組織における細胞増殖活性を、増殖性細胞核抗原（PCNA）免疫染色の標識率を指標に測定したところ、増殖活性の有意な増加は認められなかった。

肝の病理組織学的検査においては、50 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞空胞化が、500 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞質の好酸球増加、肝細胞変性/壊死等の病変が認められた。

本試験における肝毒性に関する個々の動物間の変動は、Fischer ラットを用いた UDS 試験[14.]における動物間の変動と類似していたため、Fischer ラットで認められた弱い UDS 反応は、肝毒性に関連する可能性が示唆された。（参照 9）

(7) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験

① 二段階発がん試験（ラット）

ラットの胃（腺胃胃底腺領域）における腫瘍発生に関して、アラクロールのプロモーション作用を検討するために、Long-Evans ラット（一群雌雄各 20 匹）を用い、*N*-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン（MNNG : 150 mg/kg 体重）又は DMSO（5 mL/kg 体重）を単回強制経口した後、アラクロール（原体 : 0、15 及び 126 mg/kg 体重/日）又はカテコール（8,000 ppm）を 1 年間混餌投与する二段階発がん試験が実施された。

試験群構成は表 34 に示されている。また、単回経口投与せず、基礎飼料を 1 年間給餌した群を N2 群とした。

表 34 二段階発がん試験（ラット）の試験群構成

単回経口投与検体	MNNG				DMSO	—
投与量	150 mg/kg 体重				5 mL/kg 体重	
混餌投与検体	—	アラクロール		カテコール	アラクロール	基礎飼料のみ
混餌投与量	—	15 mg/kg 体重/日	126 mg/kg 体重/日	8,000 ppm	126 mg/kg 体重/日	
群の名称	N	T1	T2	P	T3	N2

試験期間中 14 例が死亡したが、そのうち 10 例に胃の腫瘍が認められ、その 10 例中 4 例には腺胃に影響が認められた。

T2 及び T3 群の雌雄で眼の混濁が認められ、雄より雌で顕著であった。T3 群の雄を除き、全投与群で腹部の腫大が認められ、この所見が認められたラット全てで、胃又は腸において巨大な又は多数の腫瘍が認められた。P、T2 及び T3 群雌雄で体重増加抑制が認められた。

血清中ガストリン濃度を測定したところ、T3 群の雌雄で対照群に比べ増加し、雄で対照群の約 7 倍、雌で対照群の約 18 倍であった。

胃液分泌量、pH 及び胃酸分泌速度を測定したところ、T3 群の雌雄で胃液分泌量の減少、胃酸分泌速度の減少が認められた。同群の雌で胃液 pH の上昇が認められたが、対照群と統計学的に有意な差はなかった。

肉眼的病理検査では、N、T1、T2 及び P 群で前胃腫瘍の発生頻度が増加した。各群で認められた胃の腫瘍の発生頻度は表 35 に示されている。

本試験の結果より、アラクロールはプロモーション作用を示すことが明らかとなった。このプロモーション作用は、126 mg/kg 体重/日投与群にのみ認められ、15 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。アラクロールのみ混餌投与した群では、腺胃の腫瘍は認められなかった。また、この試験よりアラクロール

ルは神経内分泌細胞だけでなく、胃粘膜上皮の腫瘍も増加させる可能性が示唆された。（参照 9）

（胃粘膜萎縮については [14. (7)⑨] 参照）

表 35 各群で認められた胃の腫瘍の発生頻度

投与群	N		T1		T2		P		T3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胃底腺領域：										
腺腫/腺癌/未分化癌	1	0	0	0	6	12	0	1	0	3
混合腺腫	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
線維腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
幽門腺領域：										
腺腫/腺癌	0	0	3	0	3	4	16	13	0	0
前胃：										
扁平/基底細胞腫瘍 [#]	9	9	12	9	19	14	19	20	0	0
線維腫/線維肉腫	1	0	0	1	0	1	0	4	0	0
平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
担腫瘍動物数										
腺胃（胃底腺領域）	1	0	0	0	6*	14*	0	2*	0	4
前胃	9	9	12	10	19**	15**	19**	20**	0	0

注) [#]：前胃にみられる 1 個以上の下記の腫瘍を含む：

扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、原位置における癌、未分化癌及び基礎細胞癌

Fisher 直接法、片側検定 *： $p \leq 0.05$ **： $p \leq 0.01$

② 甲状腺ホルモンに対する影響（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、雌雄で甲状腺ろ胞腺腫及び腺癌の発生増加が認められたので、アラクロールの甲状腺ホルモンに対する影響を検討するために、Long-Evans ラット（一群雄 14 又は 20 匹）にアラクロールを 120 日間混餌（原体：0 及び 114～157 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施された。また、一部のラットでは、60 日間混餌投与後に 60 日間基礎飼料を給餌し、回復群とされた。

体重に検体投与の影響は認められなかった。

投与開始 7 日後以降試験終了時（投与開始 120 日後）まで、アラクロール投与群で肝絶対重量の増加が、14 日後以降で甲状腺絶対重量の増加（対照群の 121～126%）が認められた。この間、血清 TSH が有意に上昇（対照群の 139～209%）していた。また、血清 T₃ 値は増加（対照群の 109～138%、投与開始 28 日後のみ対照群の 101%）したが、血清中 T₄ は一定の傾向を示さなかった。

回復群では、肝絶対重量、T₃、T₄ 及び TSH は対照群と同等に回復したが、甲状腺絶対重量は対照群より増加していた（対照群の 115%）。

肝 UDPGT 活性を測定したところ、アラクロール投与により活性の増加が認められた。*p*-ニトロフェノールを基質とした場合は、試験期間を通じて有意に増加（対照群の 138～285%）していた。T₄ を基質とした場合は、試験期間を通じて対照群より高かった（対照群の 117～194%）ものの、有意差は投与開始 14 及び 28 日後にのみ認められた。回復群ではいずれの基質を用いた場合でも、活性は対照群と同等であり、又は減少し、有意差は認められなかった。

甲状腺の病理組織学的検査では、アラクロール投与群で甲状腺ろ胞細胞上皮過形成又は肥大性の変化が認められた。これらの変化は投与開始 14 日後以降観察され、投与開始 28 日後に最も高頻度に認められたが、投与開始 60 及び 120 日後には徐々に減少した。回復群でも軽度の変化が認められた。

本試験より、アラクロール投与による甲状腺腫瘍発生には、UDPGT 活性の増加による甲状腺ホルモンの代謝促進に伴う血中 TSH 値の上昇が関与していることが示唆された。（参照 5、9）

③ 細胞増殖に対する影響（ラット及びマウス）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験[11. (2)]において、腺胃、鼻腔及び甲状腺の腫瘍が認められたので、アラクロールの細胞増殖に対する影響を検討するため、Long-Evans ラット（雌、匹数不明）にアラクロール（原体）を 60 日間混餌投与する試験が実施された。また、アラクロール投与により、ラットでは鼻腔に腫瘍が誘発されるが、マウスでは発がん性が認められなかったため、ラットと比較するために、ICR マウス（雌、匹数不明）にアラクロールを 60 日間混餌投与する試験も実施された。

試験群及び試験条件は表 36 に示されている。

表 36 細胞増殖に対する影響試験の試験群及び試験条件

試験群	試験動物	投与量 (mg/kg 体重/日、混餌投与)	投与期間
I	Long-Evans ラット (雌)	0、1、126、252	60 日間
II	Long-Evans ラット (雌)	0、0.5、2.5、15、42、126	
III	ICR マウス (雌)	0、26、78、126、260	

鼻甲介、肝臓、腺胃及び甲状腺（試験 II 及び III では鼻甲介のみ）について、³H-チミジンの取り込みを指標とした細胞増殖活性を測定した。

試験 I では、アラクロール投与開始 10 日後に、全投与群で鼻甲介の増殖活性の増加が認められたが、投与開始 30 及び 60 日後には、アラクロール 1 mg/kg 体重/日投与群は対照群と同等であり、126 mg/kg 体重/日以上投与群で対照群よ

り細胞増殖活性が増加した。肝臓では、アラクロール投与開始 1 日後には 126 mg/kg 体重/日投与群で、投与開始 10 日後には全投与群で、それぞれ細胞増殖活性増加が認められたが、投与開始 30 日以降は、投与群と対照群の細胞増殖活性は同等であった。腺胃では、アラクロール投与開始 10 日後以降、252 mg/kg 体重/日投与群で細胞増殖活性増加が認められた。甲状腺では、対照群のデータが変動が大きく、アラクロールの影響を判定するのは困難であった。

試験Ⅱでは、ラット鼻甲介において、アラクロール投与開始 60 日後に 42 mg/kg 体重/日以上投与群で、対照群に比べ有意な細胞増殖活性増加が認められた。最高用量（126 mg/kg 体重/日）投与群では、対照群の 320 倍に達した。この細胞増殖活性増加は、60 日の回復期間後、対照群と同等に回復した。

試験Ⅲでは、マウス鼻甲介において、アラクロール投与群で有意な細胞増殖活性増加は認められなかった。（参照 5、9）

④ 細胞増殖に対する影響（ラット）

アラクロールの鼻甲介、腺胃及び甲状腺の細胞増殖に対する影響を検討するため、Long-Evans ラット（投与群：一群雌 10 匹、対照群：一群雌 5 匹）にアラクロール（原体）を混餌投与する試験が実施された。

試験群及び試験条件は表 37 に示されている

表 37 細胞増殖に対する影響試験の試験群及び試験条件

試験群	試験動物	投与量（mg/kg 体重/日、混餌投与）	投与期間
I	Long-Evans ラット（雌）	0、0.5、2.5、15	10 日間
II	Long-Evans ラット（雌）	0、42、126	
III	Long-Evans ラット（雌）	0、126	120 日間

鼻甲介、腺胃及び甲状腺について、³H-チミジンの取り込みを指標とした細胞増殖活性を測定した。

死亡例はなく、体重に検体投与の影響は認められなかった。

試験Ⅰ及びⅡでは、鼻甲介の細胞増殖活性に対する影響は判定できず、また腺胃及び甲状腺については、細胞増殖活性に対する影響は認められなかった。

試験Ⅲでは、甲状腺の細胞増殖活性に対し、アラクロール投与の影響は認められなかったが、鼻甲介及び腺胃については、アラクロール投与群で細胞増殖活性増加が認められた（鼻甲介：対照群の 34 倍以上、腺胃：対照群の 1.4 倍以上）。（参照 9）

⑤ 肝臓及び鼻甲介における DNA 共有結合（ラット）

アラクロールの *in vivo* における肝臓及び鼻甲介の DNA への共有結合を測定するため、Long-Evans ラット（一群雄 12 匹）に[phe-¹⁴C]アラクロールを強制経口（純品：0 及び 125 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与する試験が実施された。

肝臓及び鼻甲介でアラクロールと DNA の共有結合は認められなかった。これは、遺伝毒性試験[13.]の所でも述べたように、枯草菌を用いた試験や *in vivo/in vitro* における DNA の修復を指標とした試験が陰性であったこともこの結果を支持している。以上から、ラット鼻甲介における腫瘍発生を遺伝毒性メカニズムで説明することはできなかった。（参照 5、9）

⑥ 鼻甲介におけるタンパク共有結合（ラット）

アラクロールの *in vivo* における鼻甲介のタンパク質への共有結合を測定するため、Long-Evans ラット（一群雌 12 匹）に ¹⁴C-アラクロール（標識位置不明）を 13 日間混餌（原体：0 及び 126 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施された。

投与期間中、鼻甲介のタンパク質へのアラクロール由来 ¹⁴C 結合量は経時的に増加した。また、放射能の結合が認められたタンパク質は、[76]に由来するものであることが示唆された。

本試験及び *in vitro* の代謝試験の結果と合わせ、アラクロールによる発がんメカニズムは、ラットの種特異的なものであると示唆された。（参照 5、9）

⑦ 鼻甲介における細胞ストレス応答遺伝子に対する影響（ラット）

ラットにおけるアラクロール投与による鼻甲介の腫瘍発生メカニズムを検討するため、Long-Evans ラット（投与群：一群雄 5 匹、対照群：一群雄 10 匹）にアラクロールを 60 日間混餌（原体：0 及び 126 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施された。

投与期間終了後、各ラットより摘出した鼻甲介嗅上皮及び呼吸上皮における、熱ショックタンパク 70 (hsp70) 及び NAD(P)H : menadione oxidoreductase1 (nmo) の遺伝子 mRNA 量を分析した。

投与開始 30 日後には、嗅上皮及び呼吸上皮いずれも、hsp70 及び nmo 誘発率は対照群と同等であった。投与開始 60 日後には、嗅上皮及び呼吸上皮で、nmo 誘発率が対照群に比べ約 2～3 倍となり、統計学的に有意に増加した。hsp70 誘発率は、嗅上皮で対照群の 2 倍に達し、有意に増加したが、呼吸上皮では対照群の約 1.5 倍であったものの、有意差はなかった。

本試験から、細胞ストレス応答遺伝子として知られている hsp70 及び nmo が、アラクロール投与により、ラット鼻甲介で発現することが確認された。（参照 5、9）

⑧ 鼻甲介における細胞毒性に対する影響（ラット）

アラクロール及び代謝物がラットの鼻甲介に対し細胞毒性を示すかどうか検討するため、Long-Evans ラット（一群雄 4 匹）から摘出した鼻甲介（嗅部及び呼吸部）組織片を、*in vitro* でアラクロール又はアラクロール代謝物（[13]、[19]又は[31]）存在下で 37℃、2 時間インキュベートする試験が実施された。各検体の濃度は 1 及び 5 mM とした。

培養終了後、培養液中の酸性ホスファターゼ放出率を測定した。アラクロール 1 及び 5 mM 存在下の嗅部並びに代謝物[19]（DEA）5 mM 存在下の嗅部及び呼吸部では、酸性ホスファターゼ放出率が有意に増加したが、それ以外の試験では、増加が認められない、又は測定不能であった。（参照 5、9）

⑨ 胃腫瘍及び胃粘膜の厚さに対する影響（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[12. (2)]で認められた胃の腫瘍がブタクロール⁸によって誘発されたものと同一であるかについて比較検討するため、高用量群（126 mg/kg 体重/日投与群）の胃の組織病理学的再評価が実施された。また、アラクロール投与のラット胃粘膜の厚さに対する影響を評価するため、ラットを用いた二段階発がん性試験[12. (7)①]における胃粘膜の厚さが測定された。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[12. (2)]のアラクロール 126 mg/kg 体重/日投与群の雌 17 例及び雄 3 例の胃腫瘍を再評価した結果、全例に低分化型胃カルチノイド又はその亜型が認められ、ブタクロール投与で報告された胃腫瘍と類似するものであった。

ラットを用いた二段階発がん性試験[12. (7)①]における胃粘膜の厚さを測定したところ、アラクロール 126 mg/kg 体重/日のみを投与した対照群の雌では、胃底腺粘膜の厚さが有意に減少した。結果は表 38 に示されている。これは、ブタクロールを 3,000 ppm で 20 カ月間投与した際に認められたものと同様の所見であった。（参照 9）

表 38 雌ラットの胃粘膜の厚さ（mm）

アラクロール投与量	0 mg/kg 体重/日	126 mg/kg 体重/日
検索動物数（匹）	10	10
胃底腺	0.47	0.21***
幽門腺	0.17	0.17

注）***：p<0.0001

⁸ 酸アミド系除草剤ブタクロール[N-ブトキシメチル-2-クロロ-2',6'-ジエチルアセトアニリド]は、アラクロールの構造類縁体であり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍の発生増加が認められた。

⑩ 嗅部における細胞増殖に対する影響（代謝物[48]ナトリウム塩）

Fischer ラット（雄、匹数不明）に代謝物[48]ナトリウム塩を 91 日間飲水（2,000 ppm（157 mg/kg 体重/日））投与して、嗅部における代謝物[48]ナトリウム塩の細胞増殖に対する影響が検討された。

PCNA 染色細胞数測定の結果、鼻中隔又は鼻甲介において、統計学的に有意な細胞増殖の亢進は認められなかった。（参照 18）

⑪ 腺胃における細胞増殖に対する影響（代謝物[48]ナトリウム塩）

Fischer ラット（雌、匹数不明）に代謝物[48]ナトリウム塩を 91 日間飲水（10,000 ppm）投与して、腺胃における代謝物[48]ナトリウム塩の細胞増殖又は粘膜の厚さに対する影響が検討された。

PCNA 染色の結果、胃底腺頸部において染色細胞数の著しい増加が認められたが、胃底腺底部の染色細胞数及び粘膜の厚さに著しい変化は認められなかった。（参照 18）

（8）腫瘍の総合考察

ラットで認められた腺胃、鼻腔及び甲状腺腫瘍について、以下のように考察した。

① 腺胃腫瘍

各種試験の結果、本腫瘍の発生メカニズムは不明であるが、以下の経路が一つの可能性として推察された。

- a. 胃底腺粘膜の萎縮（腺胃のグルタチオン減少が関与している可能性あり）
- b. 粘膜萎縮に伴う壁細胞の著しい減少による低塩酸症と、その結果引き起こされる胃液 pH の上昇
- c. pH 上昇による血清中のガストリン濃度の上昇、ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖

しかし、粘膜萎縮については再評価として実施された試験以外の一般毒性試験全てにおいて観察されておらず、MNNG を用いた二段階発がん性試験において胃粘膜上皮系の腫瘍が増加したことから、胃粘膜由来の腫瘍の発生の可能性も否定できなかった。本腫瘍の発生機序からヒトへの外挿性も否定できないが、アラクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、また胃腫瘍の発生は 126 mg/kg 体重/日という最大耐量を超える投与により引き起こされ、それ以下の投与では観察されていないことから、明らかな閾値が存在すると結論した。（参照 9、13）

② 鼻部腫瘍

アラクロールの遺伝毒性については、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメットアッセイでも陰性であり、鼻甲介において DNA 結合性は認められなかったことから DNA に直接傷をつけるものではないと考えられた。

その他の遺伝毒性試験を含めて総合的に判断すると、アラクロールは鼻部粘膜に対しても問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

ラットに誘発された鼻部腫瘍は、鼻部嗅上皮細胞において特異的に代謝・生成される反応性の高いジアルキルベンゾキノニンイミン (DABQI) 代謝物が鼻部タンパク質に結合し、酸化ストレスを誘発して鼻部嗅上皮細胞を傷害し、それに対する増殖反応を繰り返すことにより、鼻部に腫瘍を誘発するものと考えられた。ただし、細胞増殖活性には閾値が認められた。

DABQI 代謝物の生成は、グルタチオン抱合後に生成した 2 級メチルスルフィドが 2 級メチルスルホキシドに代謝され、パラ位が水酸化されることにより生成されるものと推察されるが、ラットではマウス及びサルと比較して DABQI 代謝物に至る S-メチル化前駆体がより高い割合で生成されること、これら代謝物はラットの鼻部に特異的に局在化するがマウス及びサルでは認められないこと、鼻部組織中の S-メチル化前駆体から DABQI 代謝物生成に関わる代謝酵素活性はマウス、サル及びヒトに比べラットで高いことが明らかとなった。

また、アラクロールは、ラットにおいて赤血球への結合性が著しく高いことから、マウス、サル及びヒトに比べて鼻部への分布が高い可能性も考えられた。

したがって、DABQI 代謝物生成の代謝経路には種差があり、ヒトの鼻部組織においては DABQI 代謝物生成の可能性が低いと示唆された。(参照 9)

③ 甲状腺腫瘍

アラクロール投与による甲状腺腫瘍の発生機序として、本剤の投与により肝臓の薬物代謝酵素である UDPGT 活性が増加した結果、甲状腺ホルモンが代謝促進され、そのフィードバック機構によって TSH が上昇し、甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成又は肥大を誘発したと考えられる。さらに、TSH の持続刺激によりろ胞上皮細胞の細胞増殖を促し、甲状腺ろ胞上皮由来の腫瘍が増加したと考えられた。げっ歯類はこの機序による甲状腺腫瘍の促進に感受性の高い種であることが知られている。(参照 9、13)

以上から、アラクロール投与によって認められた腫瘍は、いずれも閾値の存在するメカニズムによるものと結論された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アラクロール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜残留試験（乳牛、ブタ等）、作物残留試験（えだまめ、ブロッコリー）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したアラクロールのラットにおける動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも雄で 40.4%、雌で 46.1%であると考えられた。アラクロールは投与後 48 時間で 82.9～86.2%TAR 排泄され、尿及び糞中の排泄率が同程度であった。体内では赤血球への結合性が高く、また、鼻部への局在化も認められた。ラット体内における主要代謝経路は、メルカプツール酸経路及びチトクローム P450 による酸化経路であると考えられた。

マウスでは糞中が、サルでは尿中が主要排泄経路であった。また、マウス及びサルでは、アラクロールの鼻部への局在化は認められなかった。ラットで認められた、アラクロールと血液ヘモグロビンとの高い結合性は、サル、マウス及びヒトの血液では認められず、ラットの種特異的なものと考えられた。

¹⁴C で標識したアラクロールの植物代謝物（混合物）を用いたヤギ及びニワトリにおける体内運命試験の結果、残留放射能は、ヤギの乳汁及びニワトリの卵で、それぞれ 0.5%TAR 未満及び 0.05～0.1%TAR が検出された。

¹⁴C で標識したアラクロールを用いた植物体内運命試験の結果、散布したアラクロールの可食部への移行はごく僅かであると考えられた。主要代謝経路は、グルタチオン抱合を受けた後、スルフィニル酢酸及びスルホン酸へと代謝される経路及び酸化的脱塩酸化を介してオキサニル酸へと代謝される経路と考えられた。

アラクロール、2',6'-ジエチルアニリド系代謝物及び 2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系代謝物を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。アラクロールの可食部における最大残留値は、ほうれんそう（茎葉）の 0.013 mg/kg であった。アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計の可食部における最大残留値は、ほうれんそう（茎葉）の 0.49 mg/kg、2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系代謝物はいずれも定量限界未満であった。畜産物残留試験の結果、アラクロールは、20.0 ppm 投与群ブロイラーの脂肪で 0.03 µg/g 検出されたほかは、いずれも検出限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.052 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アラクロール投与による主な影響は、肝臓（脂肪化等）、眼（網膜変性等）、鼻腔（炎症）、腺胃（粘膜萎縮）及び甲状腺（ろ胞上皮嚢胞）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験①、②及び③において、126 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腺胃における腫瘍、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で鼻腔における腫瘍、126 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺における腫瘍の発生頻度が増加した。これらの腫瘍の発生機序に関する試験が実施され、それらを併せ

て総合的に評価した結果、腺胃における発がん機序については不明な部分は残されているが、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられたことも併せて考えると、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をアラクロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 39 に示されている。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①で雌雄とも無毒性量が得られなかったが、より低い用量で実施された試験②において、無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 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 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.01 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）	混餌
（無毒性量）	1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 39 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、14、42、126	雌雄：－ 雄：肝異常細胞 巢 雌：ぶどう膜変 性及び死亡率増 加 (雌雄で鼻嗅上 皮腺腫/癌増加)	雌雄：－ 雌雄：ぶどう膜 の障害等 (雌雄で腺胃、 鼻腔及び甲状腺 腫瘍増加)	雌雄：－ 雌雄：ぶどう膜 の障害等 (雌雄で腺胃、 鼻腔及び甲状腺 腫瘍増加)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0、0.5、2.5、15	雌雄：2.5 雄：肝異常細胞 巢 雌：ぶどう膜変 性及び死亡率増 加 (雌雄で鼻嗅上 皮腺腫が認めら れた)	雌雄：2.5 雌雄：鼻腔呼吸 上皮腺腫等	雌雄：0.5 雄：腺胃腫瘍 雌：鼻腔上皮腺 腫
	3世代 繁殖試験	0、3、10、30	親動物及び児動 物 雌雄：10 親動物 雌雄：腎の退色 及び腎重量減少 児動物 雌雄：腎の退色 及び腎重量減少 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 雌雄：10 児動物：10 親動物 雄：腎絶対及び 比重量増加等 雌：卵巣絶対重 量及び対脳重量 比の減少 児動物：毒性所 見なし (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 雌雄：10 児動物：10 親動物 雄：腎絶対及び 比重量増加等 雌：卵巣絶対重 量及び対脳重量 比の減少 児動物：腎比重 量増加 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性試 験	0、50、150、400	母動物及び胎 児：150 母動物：体重増 加抑制等 児動物：着床後 胚吸収等 (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：150 母動物：体重増 加抑制等 胎児：初期及び 後期胚吸収増 加 (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：150 母動物：体重増 加抑制等 胎児：初期及び 後期胚吸収増 加 (催奇形性は認 められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、1,500、 2,000、2,500 ppm		雄：274 雌：504	雄：274 雌：235
		雄：0、154、274、 331、446 雌：0、235、357、 504、777		雄：肝絶対及び 比重量増加 雌：肝絶対及び 比重量増加	雄：肝絶対及び 比重量増加 雌：肝比重量増 加
	18 か月間 発がん性 試験①	0、100、400、 1,600 ppm 雄：0、16.4、 65.4、 262 雌：0、23.7、 90.3、 399	雄：16.4 雌：90.3 雄：肝及び腎重 量増加、甲状腺 ろ胞萎縮 雌：死亡率増 加、体重増加抑 制等 (発がん性は認 められない)	雄：16.4 雌：90.3 雄：小葉中心性 肝細胞肥大 雌：肝絶対及び 比重量増加等 (発がん性は認 められない)	雄：16.4 雌：90.3 雄：小葉中心性 肝細胞肥大 雌：肝絶対及び 比重量増加等 (発がん性は認 められない)
	18 か月間 発がん性 試験②	0、26、78、260	雄：26 雌：78 雄：甲状腺ろ胞 萎縮、肝及び腎 重量増加 雌：死亡率増 加、体重増加抑 制等 (発がん性は認 められない)	雄：26 雌：78 雄：腎絶対及び 比重量増加 雌：肝絶対及び 比重量増加 (発がん性は認 められない)	雌雄：26 雄：腎絶対及び 比重量増加 雌：肝比重量増 加 (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性試 験	0、50、100、150	母動物：100 胎児：150 母動物：体重増 加抑制 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：100 胎児：150 母動物：体重増 加抑制及び摂 餌量減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：100 胎児：150 母動物：体重増 加抑制及び摂 餌量減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)
イヌ	6 か月間 亜急性 毒性試験	0、5、25、50、75	5 肝重量増加	雌雄：5 雌雄：死亡率増 加等	雌雄：5 雌雄：死亡率増 加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、3、10	雌雄：1 雌雄：腎/脾ヘモ ジデリン症	雌雄：1 雌雄：下痢、粘 液便、流涎等	雌雄：1 雌雄：下痢、粘 液便、流涎等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ADI			NOAEL : 1 UF : 100 cRfD : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 0.5 SF : 100 ADI : 0.005
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性 毒性試験	イヌ 1 年間 慢性毒性試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん 性併合試験②

注) NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量

1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2)ラット雄の最終体重で算出した概算値

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
[2]	グルタチオン抱合体 3級アミドグルタチオン抱合体	<i>N</i> [<i>N</i> L-γ-グルタミル- <i>S</i> [2- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> ² (メトキシメチル) アミノ]-2-オキシエチル]-L-システイニル]グリシン
[3]	3級アミドシステイニルグリシン抱合体	<i>N</i> [<i>S</i> -[2-[<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> ² (メトキシメチル) アミノ]-2-オキシエチル]-L-システイニル]グリシン
[4]	システイン抱合体 3級アミドシステイン抱合体	<i>S</i> [2-[<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル) アミノ]-2-オキシエチル]システイン
[5]	メルカプツール酸 3級メルカプツール酸 3級アミドメルカプツール酸	<i>N</i> アセチル- <i>S</i> [2-[<i>N</i> ² (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> ² (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエチル]システイン
[7]	ベンジルグルクロニド 3級アミドグルクロン酸	1-[2-[<i>N</i> -(2-クロロアセチル)- <i>N</i> (メトキシメチル) アミノ]-3-エチルフェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[8]	水酸化アラクロール	2-クロロ- <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[12]	カルビノールアミドグルクロニド	<i>N</i> -(2-クロロアセチル)- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アミノメチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[13]	2級アミド	2-クロロ- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[14]	2級アミドグルタチオン抱合体	<i>N</i> [<i>N</i> L-γ-グルタミル- <i>S</i> [2-[<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル) アミノ]-2-オキシエチル]-L-システイニル]グリシン
[15]	2級メルカプツール酸 2級アミドメルカプツール酸	<i>N</i> アセチル- <i>S</i> [2-[<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキシエチル]システイン
[16]	—	2-クロロ- <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アセトアミド
[18]	2級アミドヒドロキシメルカプツール酸	<i>N</i> アセチル- <i>S</i> [2-[<i>N</i> -(2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)アミノ]-2-オキシエチル]システイン
[19]	ジエチルアニリン DEA	2,6-ジエチルアニリン
[20]	フェニル硫酸 硫酸抱合体	4-アミノ-3,5-ジエチルフェニル硫酸
[22]	ジスルフィド 3級アミドジスルフィド	ビス[2-[<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエチル]ジスルフィド
[24]	メチルスルフィド 3級アミドメチルスルフィド	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)-2-(メチルチオ)アセトアミド

記号	略称	化学名
	アラクロールメチルスルフィド	
[25]	3級アミドメチルスルホキシド	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -(メトキシメチル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[26]	—	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -(メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[27]	3級アミド水酸化メチルスルホン	<i>N</i> -[2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> -(メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[28]	3級アミドジヒドロキシメチルスルホン	<i>N</i> -[2,6-[ビス(1-ヒドロキシエチル)]フェニル]- <i>N</i> -(メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[29]	ジヒドロキシエチルスルホン	<i>N</i> -[2,6-[ビス(1-ヒドロキシエチル)]フェニル]-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[30]	アミドジヒドロキシメチルスルホン	<i>N</i> -[2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> -(メトキシメチル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[31]	2級スルフィド 2級アミドメチルスルフィド (代謝中間体)	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルチオ)-アセトアミド
[32]	—	<i>N</i> -[2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[33]	2級アミドメチルスルホキシド アラクロールスルホキシド	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[34]	—	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[35]	スルホン メチルスルホン 2級アミドヒドロキシメチルスルホン	<i>N</i> -[2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[36]	β-ヒドロキシスルホン	<i>N</i> -[2-エチル-6-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[37]	—	1-[3-エチル-2-[2-(メチルスルホニル)アセチルアミノ]フェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[38]	β-カルボン酸	2-[3-エチル-2-[2-(メチルスルホニル)アセチルアミノ]フェニル]酢酸
[39]	アルコール	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> -(メトキシメチル)アセトアミド
[40]	—	1-[2-[[2-(クロロアセチル)アミノ]-3エチル]フェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[43]	—	3,5-ジエチル-4-[2-(メチルスルホニルアセチルアミ

記号	略称	化学名
		ノフェノール
[48]	3級スルホン酸	2-[<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエタンスルホン酸
[49]	—	2-[<i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエタンスルホン酸
[50]	—	2-[<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキシエタンスルホン酸
[52]	—	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[54]	—	2-[2-[<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエチルスルフィニル]酢酸
[55]	—	3-[2-[<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエチルスルフィニル]-2-ヒドロキシ-プロパン酸
[56]	—	3-[2-[<i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチルスルフィニル]アラニン
[57]	—	<i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(ヒドロキシ)アセトアミド
[58]	—	2-[2-[<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエチルチオ]酢酸
[59]	3級オキサニル酸アミド	2',6'-ジエチル- <i>N</i> (メトキシメチル)オキサニル酸 又は 2-[<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシ酢酸 又は <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)オキサミド酸
[60]	3級アミド配糖体	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(ヘキソースピラノシルオキシ)- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[61]	—	<i>N</i> [2-エチル-6-[1-(ヘキソースピラノシルオキシ)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[63]	—	2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)- <i>N</i> (メトキシメチル)オキサニル酸 又は 2-[<i>N</i> [2-エチル-6(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシ酢酸 又は <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド

記号	略称	化学名
		(メトキシメチル)オキサミド酸
[64]	(代謝中間体)	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2- ヒドロキシアセトアミド
[65]	—	2',6'-ジエチルオキサニル酸 又は 2-[<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソ酢酸 又は <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)オキサミド酸
[66]	2級アミド配糖体	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)-2- (ヘキソースピラノシルオキシ)アセトアミド
[67]	—	2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)- <i>N</i> - (メトキシメチル)オキサニル酸 又は 2-[<i>N</i> -(2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)フェニル) アミノ]-2-オキソ酢酸 又は <i>N</i> -(2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)フェニル) オキサミド酸
[68]	フェノール アミノフェノール	4-アミノ-3,5-ジエチルフェノール
[69]	—	<i>N</i> -(2'-エチル-6'-(1-(ヘキソースピラノシルオキシ) エチル)フェニル)- <i>N</i> -(メトキシメチル)-2-(メチルス ルホニル)アセトアミド
[71]	—	<i>N</i> -(2-アセチル-6-エチルフェニル)-2-クロロ- <i>N</i> - (メトキシメチル)アセトアミド
[72]	—	2-クロロ- <i>N</i> -(2,6-ビス(1-ヒドロキシエチル) フェニル)- <i>N</i> -(メトキシメチル)アセトアミド
[73]	—	1-[2-[<i>N</i> -(2-クロロアセチル)- <i>N</i> -(メトキシメチル) アミノ]-3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル -β-D-グルコピラノシドuron酸
[74]	—	<i>N</i> -(4-アセトキシ-2,6-ジエチルフェニル) アセトアミド
[75]	—	4-[(<i>N,N</i> -ジメチルアミノ)メチルイミノ]-3,5-ジエチ ルフェニル硫酸
[76]	DEBQI キノンイミン	2,6-ジエチルベンゾイミノキノン
A	(代謝中間体)	<i>N</i> -(2-エチル-6-(1-アセトキシエチル)-フェニル)-2-(メ チルスルホニル)アセトアミド

—：参照資料中に記載なし

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
2-AAF	2-アセチルアミノフルオレン
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HE	ヘマトキシリン・エオジン
His	ヒスタミン
hsp70	熱ショックタンパク
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
MNNG	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
NA	ノルアドレナリン
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸
NSE	ニューロンスペシフィックエノラーゼ
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度

略称	名称
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アラクロール		(参考値)			
							アラクロール+ 代謝物A群 ^C		代謝物B群 ^C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうもろこし (子実) 1970年度	1	2,000	1	132	0.005	0.005*				
	1			147	<0.005	0.004*				
とうもろこし (子実) 1971年度	1	860	1	86	<0.003	<0.003				
	1			88	<0.003	<0.003				
未成熟 とうもろこし (子実) 1979年度	1	4,520	1	92	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			87	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
とうもろこし (子実) 1979年度	1			117	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			96- 102	<0.005	<0.005	0.05	0.04*		
だいず (子実) 1970年度	1	2,000	1	119	<0.005	<0.005				
	1			144	<0.005	<0.005				
だいず (乾燥子実) 1979年度	1	4,520	1	118	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			106	<0.005	<0.005	0.05	0.04*		
いんげんまめ (子実) 1985年度	1	1,720	1	98	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			109	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
らっかせい (子実) 1979年度	1	4,520	1	108	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			103	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
ばれいしょ (塊茎) 1980年度	1	4,800	1	82	<0.005	<0.005				
	1	4,520	1	75	<0.005	<0.005				
かんしょ (塊根) 1998年度	1	2,580	1	90	<0.005	<0.005				
	1			93	<0.005	<0.005				
てんさい (根部) 1980年度	1	4,800	1	127	<0.005	<0.005				
	1	4,520	1	125	<0.005	<0.005				
てんさい (葉部) 1980年度	1	4,800	1	127	<0.005	<0.005				
	1	4,520	1	125	<0.005	<0.005				
てんさい (根部) 2004年度	1	4,300 ×3	3	60	<0.005	<0.005				
	1			60	<0.005	<0.005				
さとうきび (茎部) 1984年度	1	4,300	1	297	<0.005	<0.005				
	1			314	<0.005	<0.005				
	1	4,300 ×2	2	207	<0.005	<0.005				
	1			223	<0.005	<0.005				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アラクロール		(参考値)			
							アラクロール+ 代謝物A群 ^C		代謝物B群 ^C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (根部) 1971 年度	1	645	1	56	<0.003	<0.003	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			73	<0.003	<0.003	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
だいこん (根部) 1985 年度	1	904	1	57	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	678	1	58	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
だいこん (葉部) 1971 年度	1	645	1	56	<0.003	<0.003				
	1			73	<0.003	<0.003				
だいこん (葉部) 1985 年度	1	904	1	57	<0.01	<0.008				
	1	678	1	58	<0.01	<0.008				
かぶ (根部) 2003 年度	1	860	1	60	<0.002	<0.002				
	1			63	<0.002	<0.002				
かぶ (葉部) 2003 年度	1	860	1	60	<0.002	<0.002				
	1			63	<0.002	<0.002				
はくさい (茎葉) 1980 年度	1	4,520	1	37	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			46	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
キャベツ (葉球) 1971 年度	1	860	1	95	<0.0025	<0.0025				
	1			86	<0.0025	<0.0025				
キャベツ (葉球) 1985 年度	1	860	1	91	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			69	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
こまつな (茎葉) 2004 年度	1	430	1	29	<0.002	<0.002				
	1			32	<0.002	<0.002				
	1			29	<0.002	<0.002				
	1			32	<0.002	<0.002				
ブロッコリー (花蕾) 2010年	1	860	1	55	<0.005	<0.005				
	1		1	77	<0.005	<0.005				
のぎわな (茎葉) 2004 年度	1	645	1	77	<0.002	<0.002				
	1			62	<0.002	<0.002				
ほうれんそう (茎葉) 1980 年度	1	4,520	1	45	<0.005	<0.005	0.49	0.24*		
	1			50	<0.005	<0.005	0.07	0.04*		
ほうれんそう (茎葉) 1984 年度	1	860	1	54	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02		
	1			21	0.013	0.008*				
	1	4,520	1	54	<0.005	<0.005	0.05	0.05		
	1			21	0.010	0.008*				
ほうれんそう (茎葉) 1990 年度	1	645	1	53	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			43	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			41	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アラクロール		(参考値)			
							アラクロール+ 代謝物A群 ^C		代謝物B群 ^C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1			53	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			48	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
えだまめ (豆) 1979 年度	1	4,520	1	88	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			87	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
えだまめ (豆) 1979 年	1	4,520	1	88	<0.005	<0.005				
	1		1	87	<0.005	<0.005				
えだまめ (さや) 1979 年度	1	4,520	1	88	<0.005	<0.005	0.05	0.04*		
	1			87	<0.005	<0.005	0.09	0.05*		
えだまめ (さや) 1979 年	1	4,520	1	88	<0.005	<0.005				
	1		1	87	<0.005	<0.005				
大豆 (乾燥子実) 1979 年	1	4,520	1	118	<0.005	<0.005				
	1		1	106	<0.005	<0.005				
なし (果実) 1983 年度	1	4,300 ×2	2	16	<0.005	<0.005				
	1			15	<0.005	<0.005				
いちご (果実) 1971 年度	1	860×2	2	72	<0.005	<0.004				
	1			77	<0.005	<0.004				
いちご (果実) 1985 年度	1	860	1	110	<0.005	<0.005	0.04	0.03*	<0.02	<0.02
	1	860×2	2	110	<0.005	<0.005	0.07	0.05	<0.02	<0.02
	1	645×2	2	116	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ぶどう (果実) 1983 年度	1	4,300 ×2	2	36	<0.005	<0.005				
	1			34	<0.005	<0.005				

注) 剤型は全て乳剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・全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。
- ・PHI が申請された使用方法よりも短い場合、日数に_bを付した。
- ・複数の試験機関で、検出限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した（例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で<0.008 の場合、<0.008 とした）。

^C: 代謝物の値はアラクロールに換算して記載した。

代謝物 A 群: 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物、代謝物[48]、[54]、[55]、[59]、[60]、[66]等を含む（換算係数 アラクロール/代謝物 A 群=1.81）。

代謝物 B 群: 2'-エチル-6'- (1-ヒドロキシエチル) アセトアニリド系代謝物、代謝物[49]、[61]、[63]、[67]、[69]等を含む（換算係数 アラクロール/代謝物 B 群=1.63）。

<別紙 4：畜産物残留試験成績>

○ ブタ、ブロイラー及び採卵鶏

投与量 (ppm)	臓器、組織及び卵黄へのアラクロールの移行量 (μg/g)						
	ブタ			ブロイラー			採卵鶏
	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	卵黄
0.5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
2.0	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
5.0	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
20.0	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02～0.03	<0.02

○ 乳牛及び家禽

試料	主要組織における各代謝物の最大残留値 (μg/kg)			
	2',6'-ジエチルアニリド系代謝物		2'-エチル-6'- (1-ヒドロキシエチル) アニリド系代謝物	
	乳牛 (12 ppm 投与群)	家禽 (4 ppm 投与群)	乳牛 (12 ppm 投与群)	家禽 (4 ppm 投与群)
卵		1.0		7.8
乳汁	0.9		1.6	
脂肪	1.0	<0.5	1.5	<0.5
腎臓	6.2	1.0	5.4	<1.0
肝臓	3.6	1.1	6.8	<1.0
筋肉	0.8	<0.5	1.1	0.5

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け、厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日付けで厚生労働大臣より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 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 17 年 11 月 29 日付け、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録アラクロール（除草剤）（平成 19 年 3 月 20 日改訂）：日本モンサント株式会社、一部公表
- 5 US EPA : Alachlor:PP#8F05000 and 8F5025. FQPA Human Health Risk Assessment for Section 3 New Uses on Cotton,Sunflower,and for Inadvertent Tolerances on Various Rotational Crops(Cereal Grains and nongrass Animal Feeds). PC Code:090501. DP Barcode D330812,247976 (2007)
- 6 食品健康影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日付け、厚生労働省発食安第 0305006 号）
- 7 食品健康影響評価について（平成 20 年 4 月 1 日付け、厚生労働省発食安第 0401003 号）
- 8 アラクロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 9 農薬抄録アラクロール（除草剤）（平成 20 年 2 月 17 日改訂）：日本モンサント株式会社、一部公表
- 10 アラクロールの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：日本モンサント株式会社、2010 年、未公表
- 11 アラクロールのアカゲザルにおける単回経口投与による代謝物の定量及び同定試験（GLP 対応）：ホワイ ト サンド リサーチセンター、モンサント カンパニー・アグリカルチュラルグループ、1995 年、未公表
- 12 クロロアセトアニリド系除草剤アラクロールおよびブラクロールの投与によりラットにおいて誘発された胃腫瘍について合意された診断とその発生機序の基本的枠組み：日本モンサント株式会社、2010 年、未公表
- 13 食品安全委員会：農薬評価書 ブタクロール、2011 年、公表
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 8 月 25 日付け府食第 693 号）
- 15 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 20 日付け 23 消安第 5200 号）
- 16 平成 8 年度飼料安全性確認調査委託事業 アラクロール等の乳汁への移行試験：社団法人日本科学飼料協会、1997 年、未公表
- 17 平成 3 年度ポストハーベスト農薬等残留防止緊急対策事業 家畜飼養試験による農薬の畜産物への残留調査：社団法人日本科学飼料協会、1992 年、未公表
- 18 U.S.EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) for Alachlor (1998)
- 19 食品健康影響評価について（平成 25 年 1 月 30 日付け厚生労働省食安発 0130 第 1 号）
- 20 農薬抄録アラクロール（除草剤）（平成 24 年 11 月 28 日改訂）：日本モンサント株式会社、一部公表予定

- 21 アラクロールの作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、日本モンサント株式会社、
未公表