

(案)

## 農薬評価書

# アラクロール

(第3版)

令和8年(2026年)3月

食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 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
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	9
○ 要 約.....	11
I. 評価対象農薬の概要.....	12
1. 用途.....	12
2. 有効成分の一般名.....	12
3. 化学名.....	12
4. 分子式.....	12
5. 分子量.....	12
6. 構造式.....	12
7. 物理的・化学的性状.....	12
8. 開発の経緯.....	13
II. 安全性に係る試験の概要.....	14
1. 土壌中動態試験.....	14
(1) 好氣的土壌中動態試験①.....	14
(2) 好氣的土壌中動態試験②.....	15
(3) 嫌氣的湛水土壌中動態試験.....	15
(4) 土壌表面光分解試験.....	16
(5) 土壌吸着試験.....	16
(6) 土壌吸脱着試験.....	16
(7) 土壌溶脱試験.....	16
2. 水中動態試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験①.....	17
(3) 水中光分解試験②<参考資料>.....	18
3. 土壌残留試験.....	18
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	19
(1) 植物代謝試験.....	19
(2) 作物残留試験.....	20
(3) 家畜代謝試験.....	21
(4) 畜産物残留試験.....	22
(5) 魚介類における最大推定残留値.....	22

5. 動物体内動態試験	23
(1) ラット（経口投与）①	23
(2) ラット（経口投与）②	25
(3) ラット（静脈内投与）	28
(4) ラット（反復経口投与）	29
(5) ラット（混餌投与）	29
(6) マウス	30
(7) サル（経口投与）	31
(8) サル（静脈内投与）①	32
(9) サル（静脈内投与）②	32
(10) サル（経皮及び筋肉内投与）	32
(11) 全身オートラジオグラフィによる検討	33
(12) <i>In vitro</i> 代謝試験	34
(13) 血液との相互作用	39
6. 急性毒性試験等	40
(1) 急性毒性試験（経口投与）	40
(2) 一般薬理試験	41
7. 亜急性毒性試験	43
(1) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	43
(2) 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）	44
(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット及びマウス）＜参考資料＞	45
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	46
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	46
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①	46
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②	48
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③	49
(5) 18か月間発がん性試験（マウス）①	51
(6) 18か月間発がん性試験（マウス）②	52
9. 生殖発生毒性試験	53
(1) 3世代繁殖試験（ラット）	53
(2) 発生毒性試験（ラット）	53
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	54
10. 遺伝毒性試験	54
(1) 分析用標準品	54
(2) 原体	55
11. 経皮投与、吸入ばく露等試験	58
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	58
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	58

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) .....	58
1 2. その他の試験 .....	59
(1) 肝毒性及び細胞増殖に対する影響 (ラット) .....	59
(2) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験 .....	59
(3) 腫瘍の総合考察 .....	65
(4) 内分泌かく乱作用に関する検討 ( <i>in vitro</i> ) .....	67
(5) 公表文献における研究結果 .....	68
1 3. ヒトにおける知見 .....	68
(1) 疫学研究 .....	68
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物/分解物) .....	74
1. 動物体内動態試験 .....	74
(1) ラット (代謝物[24]) .....	74
(2) ラット (代謝物[48]ナトリウム塩) .....	74
(3) 全身オートラジオグラフィによる検討 .....	74
2. 急性毒性試験 .....	75
(1) 急性毒性試験 (経口投与) (代謝物[48]ナトリウム塩) .....	75
3. 亜急性毒性試験 .....	75
(1) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物[48]ナトリウム塩) .....	75
4. 生殖発生毒性試験 .....	76
(1) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物[48]ナトリウム塩) .....	76
5. 遺伝毒性試験 (代謝物[19]、[24]、[25]、[26]、[27]、[33]、[34]、[35]、[48]、 [55]、[57]及び[59]並びに代謝中間体[31]及びA) .....	76
6. その他の試験 .....	78
(1) ラット尿に対する復帰突然変異試験 .....	78
(2) ラット胆汁に対する復帰突然変異試験 .....	79
(3) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験 .....	80
IV. 食品健康影響評価 .....	81
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称 .....	88
・ 別紙 2 : 検査値等略称 .....	93
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績 .....	95
・ 別紙 4 : 畜産物残留試験成績 .....	99
・ 参照 .....	100

## ＜審議の経緯＞

### －第1版関係－

#### ・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 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 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版関係－

- 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）（参照 22）
- 2013年 5月 15日 残留農薬基準告示（参照 23）

－第 3 版関係－

- 2020年 4月 1日 再評価農薬に係る農林水産省告示（参照 24）
- 2025年 3月 5日 農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（6 消安第 7030 号）、関係書類の接受（参照 25～174 等）
- 2025年 3月 11日 第 975 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 4月 16日 内閣総理大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請（消食基第 265 号）（参照 175）
- 2025年 4月 22日 第 981 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 8月 12日 追加資料受理（参照 177～186）
- 2025年 9月 26日 第 41 回農薬第五専門調査会
- 2025年 10月 24日 追加資料受理（参照 187）
- 2025年 10月 29日 追加資料受理（参照 188）
- 2025年 11月 7日 第 42 回農薬第五専門調査会
- 2025年 12月 19日 第 43 回農薬第五専門調査会
- 2026年 3月 3日 第 1016 回食品安全委員会（報告）

＜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  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

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

(2015年6月30日まで)

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

(2026年1月6日まで)

山本茂貴 (委員長)  
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)  
祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)  
頭金正博 (委員長代理 第三順位)  
小島登貴子  
杉山久仁子  
松永和紀

(2026年1月7日から)

祖父江友孝 (委員長)  
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)  
頭金正博 (委員長代理 第二順位)  
春日文子 (委員長代理 第三順位)  
小島登貴子  
杉山久仁子  
松永和紀

### <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)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
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)  
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

佐々木有  
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  
布柴達男

林 眞  
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

(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

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司

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\*\*\*

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

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  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
栗形麻樹子\*\*\*  
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

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳 (座長代理)

三枝順三  
永田 清

松本清司  
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）	栗形麻樹子	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

### <食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

(2024年4月1日から)

本間正充（座長）	籠橋有紀子	玉井郁巳
美谷島克宏（座長代理）	川口博明	古濱彩子
乾 秀之	久米利明	松下幸平
宇田川潤	高橋祐次	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

### <第41回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

池原賢代（農薬第一専門調査会専門委員）  
加藤美紀（名城大学薬学部准教授）  
和田恵子（農薬第一専門調査会専門委員）

### <第42回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

池原賢代（農薬第一専門調査会専門委員）  
加藤美紀（名城大学薬学部准教授）  
和田恵子（農薬第一専門調査会専門委員）

**<第 43 回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>**

池原賢代（農薬第一専門調査会専門委員）

加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

和田恵子（農薬第一専門調査会専門委員）

## 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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、リスク管理機関から、急性毒性試験(経口投与、ラット)及び復帰突然変異試験の成績、文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(だいず、とうもろこし等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(ラット、マウス及びサル)、亜急性毒性(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おいて問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄ラットで腺胃及び鼻腔における腫瘍、雄ラットで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。

疫学研究について、アラクロールの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中のばく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/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、アラクロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の150 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1.5 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)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-(methoxymethyl)acetanilide

#### 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

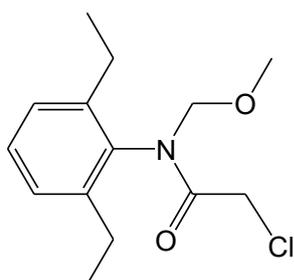
### 4. 分子式

$C_{14}H_{20}ClNO_2$

### 5. 分子量

269.8

### 6. 構造式



### 7. 物理的・化学的性状

融点	: 40.5~41.5℃
沸点	: 201~203℃ (1,330 Pa)
密度	: 1.12 g/cm <sup>3</sup> (45℃ : 融解時)
蒸気圧	: 2.1×10 <sup>-3</sup> Pa (21℃)
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色結晶性固体、無臭
水溶解度	: 200 mg/L (20℃)

オクタノール/水分配係数 :  $\log P_{ow} = 3.09$  (25°C)  
解離定数 : 測定可能な解離定数なし

## 8. 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。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験[II. 1、2、4及び5並びにIII. 1]は、表1に示す標識化合物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比放射能(質量放射能)からアラクロールの濃度(mg/kg又はµg/g)に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

表1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[phe- <sup>14</sup> C]アラクロール	アラクロールのフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[car- <sup>14</sup> C]アラクロール	アラクロールのカルボニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
<sup>13</sup> 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 <sup>13</sup> Cで標識したもの
<sup>14</sup> C-[2]	代謝物[2]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[13]	代謝物[13]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[19]	代謝物[19]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[24]	代謝物[24]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[26]	代謝物[26]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[27]	代謝物[27]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[31]	代謝物[31]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[33]	代謝物[33]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[39]	代謝物[39]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[48]	代謝物[48]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[55]	代謝物[55]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[59]	代謝物[59]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[68]	代謝物[68]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの

### 1. 土壌中動態試験

#### (1) 好氣的土壌中動態試験①

[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表2に示されている。(参照9、26、27)

表 2 好氣的土壤中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
2 mg/kg 乾土(約 2,240 g ai/ha 相当)、ほ場容水量の 75%、25°C、暗所、最長 175 日間 インキュベート	シルト質壤土(米国)	[59]、[48]、[65]、[50]、[39]、[26]、[25]、[51]、[52]、[62]、[24]、[71]、[34]	9.7 日
	埴壤土(米国)	[59]、[48]、[65]、[50]、[39]、[26]、[25]、[51]、[52]、[62]、[24]、[71]、[34]	21.4 日
	砂壤土(米国)	[59]、[48]、[65]、[50]、[39]、[26]、[25]、[51]、[52]、[62]、[24]、[71]、[34]	14.2 日

(2) 好氣的土壤中動態試験②

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 9、26、28)

表 3 好氣的土壤中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期	
3.36 mg/kg 乾土 (3.36 kg ai/ha 相当)、最大容水量の約 40%、暗所、試験開始前 2 又は 3 週間 20°C でプレインキュベート後、最長 120 日間 インキュベート	10±2°C	シルト質壤土(フランス)	[48]、[59]、[50]、[13]、[39]、[26]、[64]、[51]、[25]、[65]、[54]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	46.8 日
	20±2°C	シルト質壤土(フランス)	[48]、[59]、[50]、[13]、[39]、[26]、[64]、[51]、[25]、[65]、[54]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	15.3 日
		埴壤土(フランス)	[48]、[59]、[50]、[13]、[39]、[26]、[64]、[51]、[25]、[65]、[54]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	17.1 日
		壤土(スペイン)	[48]、[59]、[50]、[13]、[39]、[26]、[64]、[51]、[25]、[65]、[54]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	7.8 日
		砂壤土(スイス)	[48]、[59]、[50]、[13]、[39]、[26]、[64]、[51]、[25]、[65]、[54]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	10.9 日

(3) 嫌氣的湛水土壤中動態試験

[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを用いて、嫌氣的湛水土壤中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 9、26、27)

表 4 嫌氣的湛水土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
1.67 mg/kg、窒素ガス封入下、30 日間プレインキュベーション後、最長 140 日間 インキュベート	湖水/湖水底土(米国)	[52]、[24]、[59]/[48]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	3~4 日

#### (4) 土壌表面光分解試験

[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを用いて、土壌表面光分解試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 9、26、27)

表 5 土壌表面光分解試験の概要及び結果

試験条件	土壌 <sup>a</sup>	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
3,360 g ai/ha 相当、太陽光ランプ (光強度：1,500 W/m <sup>2</sup> 、光源の高さ：15 cm)、72 時間連続照射	滅菌シルト質壤土 (pH 8.1、米国)	[71]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	80 日

<sup>a</sup>：自然太陽光下（日照時間を 1 日 10 時間とした場合）における推定半減期

#### (5) 土壌吸着試験

アラクロールを用いて、土壌吸着試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 6 に示されている。(参照 9、26、29)

表 6 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 $K_{ads}$	有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$
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)	0.9~20.0	61~789

#### (6) 土壌吸脱着試験

アラクロールを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 7 に示されている。(参照 9、26、27)

表 7 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 $K_{ads}$	有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$	脱着率
シルト質壤土(米国)、湖水底土(米国)	1.5~12.8	122~916	19%~94%

#### (7) 土壌溶脱試験

[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを用いて、土壌溶脱試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 8 に示されている。(参照 9、26、27)

表 8 土壌溶脱試験の概要及び結果

試験条件	土壌 <sup>a</sup>	溶出液中の放射能(%TAR)	溶出液中に認められた分解物	土壌中に認められた分解物
3,920 g ai/ha、処理土壌積層後、540 mL の処理水を浸透速度よりも遅い速度で滴下	シルト質壤土 (pH 8.1、米国)	80.2	[52]	—
	埴壤土 (pH 6.2、米国)	0.6	[52]、[13]、[24]	—
	砂壤土 (pH 6.5、米国)	91.8	[52]	—
	砂壤土 (pH 4.7、米国)	42.2	[52]	—
3,920 g ai/ha、処理後、30 日間エージングした後、週 2 回 0.5 インチ/日降雨量相当の水で 45 日間溶出	砂壤土 (pH 4.7、米国)	30.3	[52]、[13]、[39]、[24]、[25]/[26]	[52]、[13]、[24]、[51]、[39]、[33]、[25]/[26]

<sup>a</sup> : いずれも滅菌されたものを使用

— : 分析されず

## 2. 水中動態試験

### (1) 加水分解試験

[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 9 に示されている。(参照 9、26、27)

表 9 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水 <sup>a</sup>	認められた分解物	推定半減期
50 mg/L、25°C、暗所、最長 30 日間インキュベート	pH 3	[52]	24 か月以上
	pH 6		
	pH 9		
	脱イオン水		
	自然水(湖水、米国)		

<sup>a</sup> : いずれも滅菌されたものを使用

### (2) 水中光分解試験①

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 10 に示されている。(参照 9、26、30)

表 10 水中光分解試験①の概要及び結果

試験条件	供試水 <sup>a</sup>	認められた分解物	推定半減期 <sup>b</sup>
1 mg/L、25±2℃、キセノンランプ(光強度：425 W/m <sup>2</sup> )、最長7日間照射	蒸留水(pH 6.6)	[39]、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	58日 (250日)
	自然水(河川水、茨城、pH 7.9)		27日 (116日)

a：いずれも滅菌されたものを使用

b：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

・供試水のどちらの暗所対照区でも分解物は認められなかった。

### (3) 水中光分解試験②<参考資料<sup>1</sup>>

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 11 に示されている。（参照 26、27）

表 11 水中光分解試験②の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期
150 mg/L、蛍光灯(ブラックライト)、最長 60 時間照射 <sup>a</sup>	蒸留水 <sup>b</sup>	[39]	12～18 時間

a：48 時間照射はカリフォルニアでの自然太陽光 16 日間ばく露に相当

b：光増感剤であるアセトンを 2%含有、滅菌の有無不明

### 3. 土壌残留試験

アラクロールを分析対象化合物とした、土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 12 に示されている。（参照 9、26、31～34）

表 12 土壌残留試験の概要及び成績

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期
容器内試験 (畑地状態)	5.2 mg/kg	火山灰土・壤土(茨城)	69日
	4.72 mg/kg	洪積土・壤土(高知)	42日
	5 mg/kg	火山灰土・砂壤土(北海道)	20～25日
		沖積土・埴土(佐賀)	2～3日
ほ場試験 (畑地)	860 g ai/ha	火山灰土・埴壤土(埼玉)	16日
	1,720 g ai/ha	沖積土・埴壤土(茨城)	16日
		火山灰土・砂壤土(三重)	15日
	4,520 g ai/ha	火山灰土・砂壤土(北海道)	15～20日
		沖積土・埴土(佐賀)	10～15日

a：容器内試験では純品、ほ場試験では乳剤を使用

<sup>1</sup> 試験条件等の詳細が不明なことから、参考資料とした。

#### 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

##### (1) 植物代謝試験

###### ① だいず

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール、<sup>13</sup>C-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 の用量で処理し、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、植物代謝試験が実施された。

だいず試料中の代謝物及び残留放射能は表 13 に示されている。

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 4.25%TAR、0.14%TAR 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、主要代謝物は[69]及び[63]であった。可食部からは 3 種類の代謝物が同定され、主要代謝物は[63]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、26、35）

表 13 だいず試料中の代謝物及び残留放射能

代謝物	茎葉部		可食部(子実)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
アラクロール	—	—	—	—
[69]	13.0	4.4	—	—
[63]	10.0	3.4	10.0	0.04
[61]	8.9	3.0	—	—
[49]	7.8	2.7	—	—
[60]	4.2	1.4	—	—
[48]	1.0	0.3	—	—
[59]	0.9	0.3	3.2	0.01
[67]	—	—	5.0	0.02

—：同定又は検出されず

###### ② とうもろこし

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール、<sup>13</sup>C-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 の用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、植物代謝試験が実施された。

とうもろこし試料中の代謝物及び残留放射能は表 14 に示されている。

茎葉部、子実、花梗及び芯の残留放射能は、それぞれ 3.49%TAR、

0.0097%TRR、0.45%TRR 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。

茎葉部及び子実部から未変化のアラクロールは検出されなかった。

茎葉部の主要代謝物として[55]、[60]、[66]、[48]及び[54]が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。子実部における残留放射能は極めて低いため、代謝物の同定には至らなかった。（参照 9、26、36）

表 14 とうもろこし試料中の代謝物及び残留放射能

代謝物	茎葉部		可食部(子実)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
アラクロール	—	—	—	—
[55]	9.3	1.1	—	—
[60]	6.1	0.7	—	—
[66]	2.2	0.3	—	—
[48]	1.0	0.1	—	—
[54]	0.6	0.1	—	—

—：同定又は検出されず

### ③ ほうれんそう

乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを 593 g ai/ha の用量で処理した土壤に、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、植物代謝試験が実施された。

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、同定された代謝物として[48]が 4.6%TRR、[49]が 7.5%TRR、[54]が 8.6%TRR、[59]が 7.9%TRR（いずれも 0.01~0.02 mg/kg）存在した。（参照 9、26、37）

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、又は酸化的脱塩素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。

## （2）作物残留試験

野菜、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。

アラクロールの最大残留値は、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最大残留値は、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（0.02 mg/kg）未満であった。（参照 9、20、21、26、38～69）

### （3）家畜代謝試験

#### ① ヤギ（代謝物[27]、[39]、[48]、[55]及び[59]）

泌乳ヤギ（品種：Toggenberg 種、Alpine 種及びそれらと Nubian 種の交雑種、投与群：雌 3 頭、対照群：雌 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<sup>2</sup>を連続 5 日間カプセル経口投与し、家畜代謝試験が実施された。投与量は、[27]が 0.07～0.09 mg/kg 体重/日、そのほかは 0.04～0.05 mg/kg 体重/日であった。

最終投与 24 時間後又は 4 日後までに回収された投与放射能は平均 81.8% TAR であり、尿中に 42.3% TAR、糞中に 38.7% TAR が排泄された。乳汁、臓器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。

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（10.7% 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。なお、乳汁及び肝臓では、代謝物の同定には至らなかった。（参照 9、26、70、71）

#### ② ニワトリ（代謝物[27]、[39]、[48]、[55]及び[59]）

産卵鶏（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、家畜代謝試験が実施された。投与量は、代謝物 5 種類の合計で 11.3 mg/kg 飼料相当量とした。

最終投与 10 日後までに排泄物中に排泄された放射能は、86.5% TAR～95.6% TAR であり、卵中の放射能は 0.05% TAR～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% TAR～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 7 種類の代謝物が検出された。主要代謝物は [48]（20.2% TAR）及び [59]（16.7% TAR）であった。また、[59] 由来と推定される [65] も 7.5% TAR

<sup>2</sup> いずれもフェニル基の炭素を均一に <sup>14</sup>C で標識したものとアセトアミドの C-2 炭素を <sup>13</sup>C 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）。

検出された。なお、卵及び肝臓では、代謝物の同定には至らなかった。（参照 9、26、72、73）

アラクロールの代表的な植物代謝物は、経口投与後ヤギ及びニワトリの組織中に蓄積せず、そのまま排泄されるか、あるいは水溶性の抱合体又はオキサニル酸系代謝物として排泄されると考えられた。

#### **(4) 畜産物残留試験**

##### **① ウシー乳汁移行試験**

ホルスタイン種泌乳牛（3頭）に、アラクロールを 5.0 mg/kg 飼料の用量で 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）

##### **② ブタ、ブロイラー及び採卵鶏**

LW ブタ（1群3頭）、アーバーエーカーブロイラー（1群6羽）及びジュリア採卵鶏（1群6羽）に、アラクロールを 0.5、2.0、5.0 及び 20.0 mg/kg 飼料の用量で、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値は、20.0 mg/kg 飼料投与群の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）

##### **③ 乳牛及び家きん**

乳牛（品種不明、一群雌 4 頭）及び家きん（品種不明、一群雌 25 羽）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（それぞれ 60%及び 40%）を乳牛には 4.2、12.6 及び 42 mg/kg 飼料の用量でカプセル経口投与、家きんには 4、12 及び 40 mg/kg 飼料の用量で 28 日間混餌投与し、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。

2',6'-ジエチルアニリド系代謝物又は 2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アニリド系代謝物の最大残留値は、乳汁で 0.0037 µg/g、組織では腎臓（乳牛）で 0.022 µg/g、卵で 0.0078 µg/g であった。（参照 18、178、179）

#### **(5) 魚介類における最大推定残留値**

アラクロールの水域環境中予測濃度（水域 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）

を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

アラクロールの水域 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、26、74）

## 5. 動物体内動態試験

### (1) ラット（経口投与）①

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-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、又は反復経口投与（非標識体を 7 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、[phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-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、動物体内動態試験が実施された。

#### ① 吸収率

排泄試験 [5.(1)④] の結果より、尿中排泄率並びに血液、カーカス<sup>3</sup>、ケージ洗浄液並びに臓器及び組織中の残留率の合計から、吸収率は少なくとも雄で 41.9%、雌で 48.4% と算出された。（参照 5、9、26、75、76）

#### 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。なお、予備試験において、呼気中の放射能は 800 mg/kg 体重単回経口投与後 48 時間で雌雄とも 0.02% TAR に満たなかったことから、本試験では呼気中の放射能測定は行われなかった。

7 mg/kg 体重単回経口投与群では、雌雄とも放射能濃度が高かったのは全血（1.65～2.37 µg/g）、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。血球における放射能濃度は測定されなかった。

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

<sup>3</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

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、26、75、76)

### ③ 代謝

排泄試験 [5.(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% TAR~10.3% TAR)、[35] (2.9% TAR~4.9% TAR)、[20] (1.8% TAR~3.6% TAR)、[32] (1.4% TAR~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 時間後より尿中に出現し、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% TAR~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、26、75、76)

### 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 時間の尿及び糞中排泄率は表 15 に、試験終了時の各試料における残留放射能は表 16 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、雄で 82.9% TAR~86.2% TAR、雌で 83.0% TAR~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 6 mg/kg 体重反復経口投与群では、雄では主に糞中に排泄され、雌では主に尿中に排泄されたが、700 mg/kg 体重単回経口投与群では、雌雄とも糞中への排泄が尿中への排泄より多かった。(参照 5、9、26、75、76)

表 15 投与後 48、96 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		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 <sup>b</sup>			
性別		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後時間 (hr)	48	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	43.8 <sup>a</sup>	47.8	53.1 <sup>a</sup>	35.8	37.9 <sup>a</sup>	50.7	43.4 <sup>a</sup>	48.4	44.1	46.8	49.1	38.7
	240	44.9 <sup>a</sup>	49.1	54.4 <sup>a</sup>	37.0	39.1 <sup>a</sup>	51.6	44.6 <sup>a</sup>	49.3	45.9 <sup>a</sup>	47.7	51.6 <sup>a</sup>	39.6

<sup>a</sup>: ケージ洗浄液を含む。

<sup>b</sup>: 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 16 試験終了時 (投与後 240 時間) の各試料における残留放射能 (%TAR)

投与方法	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 <sup>a</sup>	
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	47.7	39.6
血液	1.56	2.22	1.53	2.23	1.63	1.31
カーカス	1.08	1.15	0.95	1.27	0.66	0.65
ケージ洗浄液	1.30	1.19	1.60	2.10	0.84	1.33
臓器及び組織	0.31	0.32	0.25	0.29	0.24	0.23

<sup>a</sup>: 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。

## (2) ラット (経口投与) ②

Long-Evans ラット (一群雌 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 7、70 若しくは 700 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 750 mg/kg 体重/日で 15 日間反復経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

### ① 血中濃度推移

血中薬物動態学的パラメータは表 17 に、血球、全血及び血漿の  $T_{1/2}$  は表 18 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、26、77、78)

表 17 血中薬物動態学的パラメータ

試料	全血			血漿		
	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
投与量						
T <sub>max</sub> (hr)	8	8	48	8	8	24
C <sub>max</sub> (μg/g)	3.33	36.3	284	1.17	16.9	58.7
T <sub>1/2</sub> (hr)	437	446	553	62.6	57.1	52.8
AUC <sub>0-∞</sub> (hr・μg/g)	2,200	23,100	234,000	55.3	611	4,720

・全血及び血漿のT<sub>1/2</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の算出は、モーメント解析法 (Moment.xlsver.1.0) を用いた。

表 18 血球、全血及び血漿における T<sub>1/2</sub> (hr)

投与量	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	—	436	—	456	—	559
血漿	14.9	160	37.9	237	46.2	335

—：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<sup>4</sup>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 日後の血漿及び血球中放射能濃度 30.4 及び 409 μg/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。

<sup>4</sup> 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。

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、 $\alpha$ 相及び $\beta$ 相における  $T_{1/2}$  はそれぞれ 5～18 時間及び 196～693 時間であった。（参照 5、9、26、77、78）

### 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 [5.(2)④] で得られた尿及び糞、体内分布試験 [5.(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 [phe- $^{14}$ C] アラクロール及び  $^{13}$ C-アラクロールの混合物を 7.9 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%**TAR**～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%**TAR**～6.6%**TAR**)、[15] (1.1%**TAR**～5.2%**TAR**)、[18]、[36] 及び [38] (合計で 0.7%**TAR**～3.3%**TAR**)、[32] 及び [37] (合計で 1.5%**TAR**～3.1%**TAR**) 並びに [27] (1.3%**TAR**～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%**TAR**～3.8%**TAR**) 及び [22] (0.4%**TAR**～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 CYP 酸化経路が競合しており、CYP 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、26、77、78）

### ④ 排泄

投与後（反復経口投与群では標識体最終投与後）48 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率は、表 19 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、尿中への排泄が糞中への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、尿中への排泄が糞中への排泄より多かった。（参照 5、9、26、77、78）

表 19 投与後 48 及び 240 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		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		750 mg/kg 体重/日	
試料		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 時間(hr)	48	44.6 <sup>a</sup>	40.4	46.9 <sup>a</sup>	35.9	37.1 <sup>a</sup>	37.3	30.3 <sup>a</sup>	50.6
	240 <sup>b</sup>	49.8 <sup>a</sup>	42.0	52.9 <sup>a</sup>	45.8	37.9 <sup>a</sup>	49.5	34.0 <sup>a</sup>	49.5

a : ケージ洗浄液を含む

b : 反復経口投与群では、最終投与後 40 日間

### (3) ラット (静脈内投与)

Long-Evans ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-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、動物体内動態試験が実施された。

投与後 48 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率は、表 20 に示されている。

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

表 20 投与後 48 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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 時間 (hr)	48	39.9	28.9	49.9	20.2	36.9	31.2	46.5	21.5
	96	42.3	30.8	55.1	22.4	39.5	33.5	48.9	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 ([5. (2) ③] 参照)。雌雄とも多く存在した代謝物は、[35] (5.4%TAR~7.4%TAR)、[32]及び[37] (合計で 2.9%TAR~4.9%TAR) 又は[18]、[36]及び[38] (合計で 2.1%TAR~3.6%TAR) であった。また、雌では[5]、[15]及び[27]がそれぞれ 8.7%TAR~9.9%TAR、1.8%TAR~5.9%TAR 及び 2.5%TAR~2.9%TAR 存在したが、雄ではそれぞれ 0.4%TAR~0.6%TAR、0.8%TAR~2.1%TAR 及び 1.2%TAR~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 ([5. (2) ③] 参照)。主要代謝物は[22] (0.8%TAR~3.3%TAR) 及び[5] (1.0%TAR~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及び糞中に共通して存在した。(参照 9、26、79、80)

#### (4) ラット（反復経口投与）

Long-Evans ラット（一群雄 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]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、動物体内動態試験が実施された。

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%TAR～34.6%TAR、糞中に 41.9%TAR～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%TAR～15.5%TAR）及び[32]（10.5%TAR～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代謝物[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%TAR～7.1%TAR）であった。代謝物[22]が 0.4%TAR～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%TAR～3.5%TAR 存在した。（参照 5、9、26、81）

#### (5) ラット（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 か月間混餌投与（純度 99.9% : 0、0.5、14 及び 126 mg/kg 体重/日）した後、各用量群に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び<sup>13</sup>C-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、動物体内動態試験が実施された。

また、Long-Evans ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び<sup>13</sup>C-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 21 に示されている。

表 21 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		
ラット月齢(標識体投与時)	約 18 か月齢								約 3 か月齢	

/: 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%**TAR**～55.0%**TAR**、糞中に 30.8%**TAR**～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%**TAR**～33.9%**TAR**、雌で 36.5%**TAR**～38.7%**TAR**、糞中排泄率が雄で 52.8%**TAR**～55.2%**TAR**、雌で 38.9%**TAR**～39.0%**TAR** と、雌では尿中への排泄が糞中への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、尿中排泄率が 51.7%**TAR**～52.0%**TAR**、糞中排泄率が 30.9%**TAR**～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 群では尿中への排泄が増加し、糞中への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。尿中の主要代謝物は [32] (2.1%**TAR**～4.1%**TAR**) 及び [35] (2.1%**TAR**～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%**TAR**～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%**TAR**～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%**TAR**～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%**TAR**～3.9%**TAR** 存在した。(参照 5、9、26、82、83)

## (6) マウス

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び <sup>13</sup>C-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、動物体内動態試験が実施された。

投与後 48 時間で、雄では尿及び糞中にそれぞれ 16.8%**TAR** 及び 61.2%**TAR**、雌では尿及び糞中にそれぞれ 20.9%**TAR** 及び 46.3%**TAR** 排泄された。投与後

168 時間では、尿（ケージ洗浄液を含む。）及び糞中排泄率は雄でそれぞれ 19.0%TAR 及び 66.5%TAR、雌でそれぞれ 25.8%TAR 及び 53.6%TAR であり、主に糞中に排泄されることが示された。

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 [5. (2)③] の尿及び糞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%TAR 及び 1.1%TAR 存在し、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代謝物[12]及び [56]（合計で 3.7%TAR～5.0%TAR）、次いで[5]（3.3%TAR～4.1%TAR）、[7]（1.0%TAR～2.1%TAR）、[58]（0.9%TAR～1.2%TAR）、[22]（0.6%TAR～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。

投与 7 日後の血中放射能は、雄で 0.08%TAR、雌で 0.10%TAR であった。一方、Long-Evans ラットに 700 mg/kg 体重で単回経口投与した試験[5. (2)]において、投与 10 日後の血中残留放射能は 2.3%TAR であったことから、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。

マウスにおけるアラクロールの主要代謝経路は、ラットにおける代謝経路と基本的に同じで、グルタチオン抱合とそれに続くメルカプトツール酸経路を介して代謝されるものと考えられた。これに CYP により酸化が組み合わさるものと考えられた。（参照 5、9、26、84、85）

## （7）サル（経口投与）

アカゲザル（一群雄 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール単独又は[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び <sup>13</sup>C-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、動物体内動態試験が実施された。

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、主に尿中に排泄されることが示された。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 168 時間で 95.9%TAR であった。

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、26、86）

### (8) サル（静脈内投与）①

アカゲザル（一群雌雄各 2 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] 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、動物体内動態試験が実施された。

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 時間であった。

投与後 24 時間の排泄率は、0.23 mg/kg 体重投与群では尿中（ケージ洗浄液を含む。）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、放射能標識体は主に尿中に排泄された。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 48 時間で 88.9% TAR～95.1% TAR に達し、投与後 10 日間の総排泄率（93.3% TAR～99.6% TAR）の 95% 以上を占めた。（参照 5、9、26、87）

### (9) サル（静脈内投与）②

アカゲザル（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-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動態試験が実施された。

投与後 24 時間の排泄率は、0.7 mg/kg 体重投与群では尿中（ケージ洗浄液を含む。）に 80.8% TAR、糞中に 4.6% TAR、7 mg/kg 体重投与群では尿中に 83.4% TAR、糞中に 6.1% TAR であり、放射能標識体は主に尿中に排泄された。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 48 時間で 93.5% TAR～96.0% TAR に達し、投与後 5 日間の総排泄率（96.4% TAR～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% TRR～52% TRR を占めた。最も多かったのは代謝物[15]であり、0.7 mg/kg 体重投与群で 16.4% TAR～19.8% TAR、7 mg/kg 体重投与群で 13.3% TAR～15.4% TAR 存在した。また、代謝物[4]は 0.7 mg/kg 体重投与群では 2.5% TAR～2.9% TAR であったが、7 mg/kg 体重投与群では 9.5% TAR～12.5% TAR 存在した。（参照 5、9、26、88、89）

### (10) サル（経皮及び筋肉内投与）

アカゲザル（一群雄 6 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロールを大腿部単回筋肉内投与（3 mg/匹）又は単回経皮投与（乳剤：11.8 mg/匹）し、動物体内動態試験が実施された。

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、主に尿中に排泄されることが示された。

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、26、90、91)

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介し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、CYP 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。

### (11) 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が実施された。

#### 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-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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、26、92)

#### 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 ラット及び Fischer ラット並びにゴールデンハムスター (いずれも一群雌 2 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] 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 22 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、主に尿中に排泄された。

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、26、93)

表 22 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	
	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

## (12) *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) 腎臓から調製した S9 画分又は肝サイトゾル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 (いずれも [phe-<sup>14</sup>C] 標識体) 存在下、37°C 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 23 に示されている。(参照 9、26、94)

表 23 *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	ラット肝サイトゾル	[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]	ラット肝サイトゾル	[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 又は 700 mg/kg 体重で単回経口投与したラット及びアラクロールを 0 又は 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、肝サイトゾル及びミクロソーム画分を、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール存在下、37°C 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、サイトゾ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、サイトゾ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 倍に増加した。

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、26、94）

## 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ゾル及び肝ミクロソーム画分を、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール存在下、37°C でインキュベートする試験が実施された。

肝サイトゾル（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な活性にとどまり、肝臓ではほとんど活性がなかった。（参照 9、26、94）

## 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ゾル画分を、[phe-<sup>14</sup>C]ア

ラクロール存在下、37°C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 24 に示されている。

代謝物[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。代謝物[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、26、95、96)

表 24 *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]	サイトゾル	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ゾル画分を、アラクロール又は代謝物 [13]、[19]、[31]若しくは[68] (いずれも [phe-<sup>14</sup>C]標識体) 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代謝物[8]の生成、[13]及び[31]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 1.9~63.9 倍であった。

代謝物[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、ラットでは代謝物[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、26、97)

## 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-<sup>14</sup>C]アラクロール存在下 (0.05 及び 0.5 mmol/L)、37°C 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 mmol/L 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 81.0%TAR ~ 87.1%TAR、雌サルで 98.0%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%TAR ~ 99.4%TAR のアラクロールが、それぞれ代謝された。0.5 mmol/L 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%TAR、47.8%TAR、44.2%TAR 及び 53.0%TAR のアラクロールが、4 時間で 45.3%TAR ~ 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 mmol/L 添加群では、未変化のアラクロールが 51.9%TAR ~ 54.7%TAR 存在し、最も多い代謝物は、[8] (14.8%TAR ~ 21.3%TAR) であったのに対し、0.05 mmol/L 添加群では、未変化のアラクロールは 3.1%TAR ~ 5.9%TAR 存在し、最も多かったのは極性代謝物 (31.9%TAR ~ 54.2%TAR) 及び 2 種類の未同定代謝物 (17.6%TAR ~ 24.2%TAR 及び 6.7%TAR ~ 13.4%TAR) であったことから、0.05 mmol/L 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 mmol/L 添加群両方に存在した。

0.05 mmol/L 添加群におけるラット、マウス及びサルで代謝物[2]の生成量は、それぞれ 7.8%TAR、16.0%TAR 及び 0.9%TAR、未同定代謝物 1 の生成量は、それぞれ 8.6%TAR、13.4%TAR 及び 6.7%TAR、極性代謝物の生成量は、それぞれ 32.2%TAR、31.9%TAR 及び 54.2%TAR であった。(参照 5、9、26、98)

## 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ゾル及びミクロソーム画分を、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール、<sup>14</sup>C-[19]又は <sup>14</sup>C-[31]存在下、37°C 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、代謝物[31]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、ラット及びサルの反応速度が表 25 に示されている。参考として、ラットとマウスを比較した試験[5. (12) ⑤]の結果も表 25 に示されている。

なお、熱変性処理した肝臓及び鼻部のサイトゾ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[5.(12)⑤]の結果より、代謝物[31]から[19]を経由した[68]の生成速度を推定したところ、ラット鼻部組織ではマウス鼻部組織の38倍、サル鼻部組織の30倍と算出された。この結果から、アラクロールから代謝物[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、サルでは代謝物[76]の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、26、99)

表 25 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 <sup>a</sup>
		ラット	サル		
アラクロールのグルタチオン抱合化	肝臓	19.5	4.98	3.9	0.5
	鼻部	3.43	0.03	114	0.8
代謝物[31]の加水分解による[19]の生成	肝臓	0.170	0.189	0.9	2.2
	鼻部	0.008	0.002	4.0	20.0
代謝物[19]の水酸化による[68]の生成	肝臓	0.802	0.268	3.0	0.3
	鼻部	1.54	0.20	7.6	1.9

<sup>a</sup>: ラット及びマウスの比較試験[5.(12)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ゾル及びミクロソーム画分を、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール、<sup>14</sup>C-[13]、<sup>14</sup>C-[19]又は <sup>14</sup>C-[31]存在下、37°C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%の活性であった。

アラクロールのグルタチオン抱合化、代謝物[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初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で、[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3.7～7.5であった。

本試験の結果より、鼻部組織における、代謝物[31]から[19]を経由した[68]の変換能力を推定したところ、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[5.(12)⑤及び⑦]の結果と併せ、アラクロールから代謝物[68]が生成される変換能力を推定したところ、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、26、100)

#### 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マイクロソーム画分、ヒト（外科手術による 12 例）より調製した鼻部組織の S9 又はマイクロソーム画分を、 $^{14}\text{C}$ -[33]存在下（0.025 mmol/L）、37°Cで 0.5～1.5 時間インキュベートする試験が実施された。

ラット鼻部組織のマイクロソーム画分によって  $^{14}\text{C}$ -[33]は代謝され、[33]のパラヒドロキシ誘導体が生成された。一方、ラット肝臓及びヒト鼻部組織では、代謝物は検出されなかった。(参照 9、26、101)

### (13) 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- $^{14}\text{C}$ ]アラクロール及び  $^{13}\text{C}$ -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、26、102、103)

#### 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）

Long-Evans 及び SD ラット（両系統とも雌雄）、B6C3F1 及び ICR マウス（両系統とも雌雄）、アカゲザル（雌）並びにヒト（男女）から採取した血液に[phe- $^{14}\text{C}$ ]アラクロールを添加し、37°Cで最大 24 時間インキュベートした後、血液の各画分における放射能の分布が検討された。

24 時間インキュベーション後のラット、マウス、サル及びヒト血液の各画分の放射能分布は表 26 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、26、102、103)

表 26 ラット、マウス、サル及びヒト血液の各画分の放射能分布 (%)

血液の各画分	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	0.9	1.8	0.6
洗浄食塩水中 <sup>a</sup>	19.8	23.4	28.4	20.3
可溶性ヘモグロビン画分 <sup>b</sup>	55.3	15.9	19.8	15.8
細胞膜片 <sup>c</sup>	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分布 (%)

a: 血液を遠心分離した後の血球を洗浄した生理食塩水

b: 血球溶血後の上清

c: 残渣

## 6. 急性毒性試験等

### (1) 急性毒性試験 (経口投与)

アラクロール (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験 (経口投与) が実施された。

結果は表 27 に示されている。(参照 9、26、104~106)

表 27 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 104)	1,500	1,150	投与量：650、930、1,330、1,900、 2,720 mg/kg 体重  1,330 mg/kg 体重以上： 雌雄：運動失調 雄：眼分泌物 雌：軟便(投与 1 時間後) 930 mg/kg 体重以上： 雄：低呼吸、眼分泌物、摂餌量減少(投与 4 日以降) 雌：尿による着染 650 mg/kg 体重以上： 雌雄：鼻汁、流涎 雄：糞による着染  雌雄：930 mg/kg 体重以上で死亡例
SD ラット <sup>a</sup> 雌各 3 匹 (参照 105)	/	300~2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重  2,000 mg/kg 体重： 自発運動低下、伏臥位/側臥位(投与 4 時 間後)  2,000 mg/kg 体重で死亡例
dd マウス <sup>b</sup> 雄 10 匹 (参照 106)	1,100	/	投与量：500、650、845、1,100、 1,430、1,860 mg/kg 体重  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

/：実施せず

a：毒性等級法による評価。溶媒は 0.5%メチルセルロース

b：溶媒は 20%キシロール及び 5%ソルポール 800B 含有水溶性懸濁液

## (2) 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 28 に示されている。（参照 9、26、107）

表 28 一般薬理試験概要

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 <sup>a</sup>	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (腹腔内)	78.1	313	認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射及び自律神経系の項目に非特異的な抑制  1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
		日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	1,250 mg/kg 体重以上：自発運動低下、腹ばい、四肢筋緊張低下、腹筋緊張低下、呼吸数減少、体温低下  5,000 mg/kg 体重：散瞳  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	1,250 mg/kg 体重：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	1,250 mg/kg 体重：体温低下  1,250 mg/kg 体重投与群で全例死亡

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
自律 神経系	摘出輸精管	Hartley モルモット 雄 4	0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> 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 <sup>-4</sup> 及 び 10 <sup>-5</sup> 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	1,250 mg/kg 体 重：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 (腹腔内)	78.1	313	炭末輸送能抑制  1,250 mg/kg 体重 以上投与群で全 例死亡
	摘出回腸	Hartley モルモット 雄 4	0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> 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 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	筋刺激及び神経 刺激による収縮 の抑制
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	1,250 mg/kg 体 重：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。

a: マウスの一般状態は Irwin 法に従って観察した。

## 7. 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) を用いた混餌投与 (原体: 0、1,000、1,500、2,000 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群(ppm)		1,000	1,500	2,000	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	154	274	331	446
	雌	235	357	504	777

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌及び 2,000 ppm 以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量<sup>5</sup>増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は本試験の最高用量 2,500 ppm（雄：446 mg/kg 体重/日、雌：777 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 9、26、108）

## （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投与（原体：0、5、25、50 及び 75<sup>6</sup> mg/kg 体重/日）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 30 に示されている。

5 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

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ことから、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、26、109）

---

<sup>5</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

<sup>6</sup> 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。

表 30 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(投与 40 日以降)	
50 mg/kg 体重/日 以上	・TP 減少 <sup>a</sup> ・肝絶対重量増加 ・肝胆管増生	
25 mg/kg 体重/日 以上	・死亡率増加 ・体重(投与 16~19 週) <sup>§1、b</sup> 、摂餌量(投与 13~19 週) <sup>§1、c</sup> 及び食餌効率 <sup>§2、d</sup> 減少 ・ALT 及び ALP 増加 <sup>d</sup> ・肝比重量増加 ・肝脂肪変性	・死亡率増加 ・体重(投与 27 週) <sup>§3、e</sup> 、摂餌量(投与 12~16 週) <sup>f</sup> 及び食餌効率 <sup>§2、g</sup> 減少 ・ALT <sup>h</sup> 及び ALP <sup>h</sup> 増加 ・TP 減少 <sup>h</sup> ・肝比重量増加 ・肝脂肪変性 ・肝胆管増生
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§1: 25 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2: 統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

§3: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a: 全例死亡のため 2 か月以降は測定できず。

b: 50 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 及び 6 週、75 mg/kg 体重/日投与群では投与 4~6 週（全例死亡のため 7 週以降は測定できず。）

c: 50 mg/kg 体重/日投与群では投与 17 週以降、75 mg/kg 体重/日投与群では投与 3~6 週（全例死亡のため 7 週以降は測定できず。）

d: 全例死亡のため 7 週以降は測定できず。

e: 50 mg/kg 体重/日投与群では投与 10 週以降、75 mg/kg 体重/日投与群では投与 6~13 週（17 週以降は 1 匹のみで測定された。）

f: 50 mg/kg 体重/日投与群では投与 13 週、75 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 及び 8~12 週（17 週以降は 1 匹のみで測定された。）

g: 75 mg/kg 体重/日投与群では 17 週以降は 1 匹のみで測定された。

h: 75 mg/kg 体重/日投与群では 4 か月以降は 1 匹のみで測定された。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット及びマウス）〈参考資料<sup>7)</sup>〉

SD ラット及び ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（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）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

ラットでは、雌雄ともに検体投与による毒性影響は認められなかった。

マウスでは、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。200 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。また、400 ppm 以上投与群の雌で腎臓の絶対及び比重量増加が認められた。（参照 9、26、110）

<sup>7)</sup> 90 日間亜急性毒性試験として評価すべき検査項目が著しく不足していることから、参考資料とした。

## 8. 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投与（原体：0、1、3及び10 mg/kg 体重/日）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31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粘液便、流涎等が認められたことから、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、26、111）

表31 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
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与8か月以降)<sup>§1</sup></li> <li>・RBC、Hb<sup>§1</sup>及びHt<sup>§1</sup>減少、網状赤血球数、MCH及びMCV増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝門脈又は脈管周辺肝細胞ヘモジデリン沈着</li> </ul>	
3 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢<sup>§2</sup>、粘液便<sup>§2</sup>及び流涎<sup>§2</sup></li> <li>・脾臓及び腎臓のヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粘液便<sup>§2</sup>及び流涎<sup>§2、a</sup></li> </ul>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§1</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup>：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

a：3 mg/kg 体重/日投与群のみで認められた。

### (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）を用いた混餌投与（原体：0、14、42及び126 mg/kg 体重/日）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32に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表33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<sup>8</sup>による再評価が実施された。結果は表34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

<sup>8</sup> 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。

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死亡率増加等が認められたことから、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。

(参照 5、9、12、26、112、113)

(胃腫瘍の再評価については[12.(2)⑨]参照、胃、鼻腔及び甲状腺の腫瘍発生機序については[12.(3)]参照)

表 32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、脾比重量増加</li> <li>・白内障、網膜変性、虹彩萎縮</li> <li>・膀胱移行上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・白内障、網膜変性、虹彩萎縮</li> <li>・肝細胞細胞質層状構造</li> <li>・小葉中心性肝細胞壊死</li> <li>・肝表面(Dimpling of liver surface)の陥凹</li> <li>・膀胱移行上皮過形成</li> </ul>
42 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 86 週及び投与 98 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞細胞質すりガラス様変性<sup>§1</sup></li> <li>・肝細胞細胞質層状構造</li> <li>・小葉中心性肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞細胞質すりガラス様変性<sup>§3</sup></li> <li>・ぶどう膜の障害</li> </ul>
14 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加<sup>§2</sup></li> <li>・ぶどう膜の障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加(42 mg/kg 体重/日投与群を除く)<sup>§2</sup></li> <li>・飲水量減少(投与 12 か月以降)</li> </ul>

§1 : 126 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2 : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

§3 : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 126 mg/kg 体重/日投与群では投与 48 及び 70 週

表 33 腫瘍性病変の発生頻度（全動物）

投与群(mg/kg 体重/日)	雄				雌			
	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 の直接確率計算法 \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

表 34 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

投与群(mg/kg 体重/日)	雄				雌			
	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 <sup>#</sup>	0	0	0	2 <sup>#</sup>
・悪性混合胃腫瘍	0	0	0	4 <sup>#</sup>	0	0	1 <sup>#</sup>	1 <sup>#</sup>
・悪性神経内分泌細胞腫	0	0	0	10*	0	0	0	20**

<sup>#</sup> : 9 例については再評価できず、オリジナルの診断名で分類

Fisher の直接確率計算法 \* : p<0.01、\*\* : p<0.001

### (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

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[8.(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）を用いた混餌投与（原体：0、0.5、2.5 及び 15 mg/kg 体重/日）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。

全ての投与群の一般状態、体重変化及び摂餌量において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

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 35 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[8.(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、検体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、検体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ことから、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、26、114）

表 35 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 の直接確率計算法 \*\* : p<0.01

#### （４）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③

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[8.(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：一群雌雄各 10～70 匹、対照群：一群雌雄各 6 匹）を用いた最長 2 年間混餌投与（原体：0 及び 126 mg/kg 体重/日）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（追加試験）が実施された。試験群及び試験条件は表 36 に示されている。

表 36 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 37 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。

各群で認められた病理所見は、表 38 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、鼻甲介粘膜下腺過形成等も認められた。

各投与群の腫瘍の発生頻度は表 39 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、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は表 40 に示されている。(参照 5、9、12、26、113、115)

表 37 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③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

—: 全個体が死亡した。

表 38 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼両眼房への血漿の漏出</li> <li>・鼻粘膜下腺増生、前胃及び膀胱粘膜の増生</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮嚢胞/腺腫様嚢胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼虹彩、網膜内のメラニン色素過剰</li> <li>・眼球萎縮及び崩壊</li> <li>・網膜変性及び剥離</li> <li>・白内障/水晶体線維変性</li> <li>・水晶体鈣質化/眼房への漏出</li> </ul>
	II 群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼変性性病変</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼変性性病変</li> </ul>
	III 群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼変性性病変</li> <li>・変異肝細胞巣</li> <li>・鼻粘膜下腺増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼変性性病変</li> <li>・鼻粘膜下腺増生</li> </ul>

表 39 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 arcinosarcoma)	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 <sup>a</sup>	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 の直接確率計算法 \* : p<0.05

a : 甲状腺小胞状腺癌に関しては、検査匹数は 20 例

表 40 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 <sup>a</sup>	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 の直接確率計算法 \* : p<0.05

a : 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/日投与群の雌で、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）を用いた混餌投与（原体：0、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 41 18 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群(ppm)		100	400	1,600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.6	65.4	262
	雌	23.7	90.3	399

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 42 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ず、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。また、400 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、1,600 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で腎尿細管上皮増生/変性が、1,600 ppm 投与群の雌で胸骨線維性骨異栄養症が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm (16.6 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、26、116)

表 42 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝臓好酸性病巣</li> <li>・鼻甲介嗅上皮好酸性化</li> <li>・慢性腎炎</li> <li>・腎尿細管上皮鉍質沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胸骨線維性骨異栄養症</li> </ul>
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎尿細管上皮増生/変性</li> </ul>	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）を用いた混餌投与（原体：0、26、78 及び 260 mg/kg 体重/日）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 43 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。

260 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、78 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の絶対及び比重量増加が、260 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、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、26、117）

表 43 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(投与 75 及び 78 週)	・体重増加抑制(投与 48 週以降) ・飲水量増加(投与 78 週)
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	

## 9. 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 12 匹、雌 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）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<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub>）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（F<sub>2</sub> 世代）で腎臓の絶対及び比重量増加並びに慢性腎炎の発生頻度増加が、同群の雌で卵巣の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（F<sub>2</sub> 世代）が認められた。

児動物では、30 mg/kg 体重/日投与群の雄（F<sub>3b</sub> 世代）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、26、118）

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、50、150 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）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、妊娠 16 日以降）、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（妊娠 6～9 日以降）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、26、119）

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (投与群 : 一群雌 18 匹、対照群 : 雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口投与 (原体 : 0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 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 (妊娠 7~10 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 8~9 日) が認められた。

胎児では、検体投与による毒性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、胎児で本試験の最高用量 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、26、120)

## 10. 遺伝毒性試験

### (1) 分析用標準品

アラクロール (分析用標準品) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) 及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換試験及び *in vitro* 小核試験並びにラットを用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 44 に示されている。

チャイニーズハムスター肺由来細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験並びにヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換試験及び *in vitro* 小核試験の複数の試験で陽性が確認されたが、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験並びにラットを用いた UDS 試験の結果は全て陰性であった。(参照 5、9、26、121、122、163~166)

表 44 遺伝毒性試験概要（分析用標準品）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
DNA 修復試験 (参照 121)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク(-S9)	陰性
復帰突然 変異試験 (参照 121)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	プレート法 10～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
姉妹染色分体 交換試験 (参照 163)	ヒト末梢血リンパ球	1～20 µg/mL(-S9) (48 時間処理) 5～20 µg/mL(+/-S9) (2 時間処理) 動物由来 S9	陽性 <sup>a</sup>
染色体異常試験 (参照 164)	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL/IU)	5～20 µg/mL(-S9) (24 及び 48 時間処理) 20～80 µg/mL(+/-S9) (6 時間処理) マウス S9	陽性 <sup>b</sup>
染色体異常試験 (参照 163)	ヒト末梢血リンパ球	1～20 µg/mL(-S9) (30 時間処理)	陽性 <sup>b</sup>
小核試験 (参照 163)	ヒト末梢血リンパ球	1～20 µg/mL(-S9) (48 時間処理) 40～320 µg/mL(+/-S9) (2 時間処理) 動物由来 S9	陽性 <sup>b</sup>
小核試験 (参照 165)	ヒト末梢血リンパ球	5～20 µg/mL(-S9) (48 時間処理)	陽性 <sup>b</sup>
小核試験 (参照 166)	ヒト末梢血リンパ球	1～20 µg/mL(-S9) (17 時間処理)	陽性 <sup>b、c</sup>
<i>in vivo</i> UDS 試験 (参照 122)	Fischer ラット(肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、200、500、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 2 及び 12 時間後に肝細胞採取)	陰性 <sup>d</sup>

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

a : いずれの処理条件においても陽性

b : グルタチオン濃度の低い試験系における塩素の置換メカニズムによる可能性がある。アラクロールのクロロアセチル基は、細胞内のグルタチオンのチオール基（-SH 基）と強い親和性をもっているが、グルタチオンが欠乏すると、アラクロールは核内クロマチンタンパク質（システインの-SH 基）と結合する割合が増え、その結果、染色体の構造的異常が生じる可能性があった。

c : ARA-C（DNA 修復阻害剤）を用いた結果でのみ陽性

d : 1,000 mg/kg 体重投与群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。この反応は、肝毒性に起因する二次的作用の影響が示唆されている。

（肝毒性の影響については [II. 12. (1)] 参照）

## (2) 原体

アラクロール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターCHO 及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた

UDS 試験、小核試験、染色体異常試験及びコメット試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 45 に示されている。

DNA 傷害誘発性について、ラットを用いた UDS 試験の結果は陽性であったが、分析用標準品を用いた UDS 試験の結果も総合判断して陰性であり、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメット試験でも陰性であることから、DNA に直接傷を付けるものではないものと考えられた。また、チャイニーズハムスター CHO 及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において陽性が確認されたが、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験を含むその他の試験では全て陰性であったことから、アラクロールに生体におい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、26、123～130、167、168）

表 45 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 (参照 123)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) プレート法 50~5,000 µg/プレート(+/-S9) ラット、マウス及びリスザルの鼻甲介 S9 使用	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 124)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) プレインキュベーション法 9.77~313 µg/プレート(-S9) 39.1~1,250 µg/プレート(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 ( <i>Hgpert</i> 遺伝子) (参照 125)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) 15~200 µg/mL (+S9、2%S9) 15~150 µg/mL (-S9) 30~200 µg/mL(+S9、5%S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 167)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) 1.25~20 µg/mL(+/-S9) (18 時間処理)	陽性 <sup>a</sup>
	染色体異常試験 (参照 168)	ヒト末梢血リンパ球 1~40 µg/mL(-S9) (18 時間処理)	陽性 <sup>a</sup>
in vivo	UDS 試験 (参照 126)	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 時間後に肝細胞採取)	陽性 <sup>b</sup>
	小核試験 (参照 127)	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) (投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製)	陰性
	小核試験 (参照 128)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹) 250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性
	染色体異常試験 (参照 129)	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹) 100、330、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 6、12 及び 24 時間後に標本作製)	陰性
	コメット試験 (参照 130)	Wistar ラット(鼻部上皮細胞) (一群雄 7 匹) 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 (特に記載のない場合はラット肝)

a : グルタチオン濃度の低い試験系における塩素の置換メカニズムによる可能性がある。アラクロールのクロロアセチル基は、細胞内のグルタチオンのチオール基 (-SH 基) と強い親和性をもっているが、グルタチオンが欠乏すると、アラクロールは核内クロマチンタンパク質 (システインの-SH 基) と結合する割合が増え、その結果、染色体の構造的異常が生じる可能性があった。

b : 1,000 mg/kg 体重投与群で投与 12 時間後では UDS が誘発されたが、LD<sub>50</sub> 値に相当する用量群であり、動物個体差が大きく、投与 2 時間後では DNA 修復細胞の割合に用量相関性も認められなかった。

## 1 1. 経皮投与、吸入ばく露等試験

### (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

アラクロール（原体）のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 46 に示されている。（参照 9、26、131～133）

表 46 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	NZW ウサギ <sup>a</sup> 雌雄各 2 匹 (参照 131)	13,300	13,300	浮腫を伴った紅斑、活動低下、運動失調、鼻汁  雌雄：5,600 mg/kg 体重及び 11,300 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雄 10 匹 <参考資料 <sup>9</sup> > (参照 132)	>3,000		症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット <sup>b</sup> 雌雄各 5 匹 <参考資料 <sup>10</sup> > (参照 133)	LC <sub>50</sub> (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	

/: 実施せず

a: 24 時間閉塞塗布

b: 4 時間ばく露（エアロゾル）

### (2) 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、26、134～136）

### (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）を用いた経皮投与（原体：0、200、1,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）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ことから、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、26、137）

<sup>9</sup> ばく露時間が不明であることから、参考資料とした。

<sup>10</sup> 粒径分布がガイドラインを満たしていないことから、参考資料とした。

## 1 2. その他の試験

### (1) 肝毒性及び細胞増殖に対する影響 (ラット)

アラクロールの急性的な肝毒性、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投与 (分析用標準品 : 0、50、200、500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) し、投与 12 時間後の肝及び血清を試料として、血液生化学的検査、病理組織学的検査、グルタチオン濃度測定等が実施された。

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ヒ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、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 [10.] 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、26、138)

### (2) 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) を単回強制経口投与した後、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 47 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 47 二段階発がん試験（ラット）の試験群構成

投与群	イニシエーション処理	プロモーション処理
	単回強制経口投与	1年間混餌投与
N：対照群 1	MNNG、150 mg/kg 体重	基礎飼料のみ
P：陽性対照群	MNNG、150 mg/kg 体重	カテコール、8,000 ppm
T1：投与群	MNNG、150 mg/kg 体重	アラクロール、15 mg/kg 体重/日
T2：投与群	MNNG、150 mg/kg 体重	アラクロール、126 mg/kg 体重/日
T3：投与群	DMSO、5 mL/kg 体重	アラクロール、126 mg/kg 体重/日
N2：対照群 2	—	基礎飼料のみ

—：該当なし

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 48 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、26、139）

（胃粘膜萎縮については [12. (2)⑨] 参照）

表 48 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	
	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

#：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 直接確率計算法、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①[8.(2)]において、雄で甲状腺ろ胞腺腫及び腺癌の発生増加が認められたことから、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 日間混餌投与（原体：0 及び 110～157 mg/kg 体重/日）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。

一般状態及び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 113%～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 T<sub>3</sub> 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 T<sub>4</sub> は一定の傾向を示さなかった。

回復群では、肝絶対重量、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH は対照群と同等レベルまで回復したが、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。T<sub>4</sub> 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又は有意ではないものの減少した。

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、26、140）

### 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①[8.(2)]において、腺胃、鼻腔及び甲状腺の腫瘍が認められたことから、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（一群雌 5 匹）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（一群雌 5 匹）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 49 に示されている。

表 49 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、<sup>3</sup>H-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、対照群のデータの変動が大きく、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 3.2 倍に達した。この細胞増殖活性増加は、60 日の回復期間後、対照群と同等レベルまで回復した。

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、26、141)

#### 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：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 50 に示されている。

表 50 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、<sup>3</sup>H-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 3.8 倍、腺胃：対照群の 1.4 倍)。

(参照 9、26、142)

#### 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-<sup>14</sup>C] アラクロールを強制経口投与 (純品：0 及び 125 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) する試験が実施された。

投与後 24 時間の肝臓及び鼻甲介において、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 [10.] でも述べたように、枯草菌を用いた DNA 修復試験やラットにおける DNA の修復を指標とした *in vivo* UDS 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、26、143）

#### 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 3 匹）に <sup>14</sup>C-アラクロール（標識位置不明）を 13 日間混餌投与（原体：0 及び 126 mg/kg 体重/日）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 <sup>14</sup>C 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、代謝物[76]に由来する付加体が形成されてい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鼻部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、26、144）

#### 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：雄 5 匹、対照群：雄 10 匹）にアラクロールを 60 日間混餌投与（原体：0 及び 126 mg/kg 体重/日）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 日後では、嗅上皮及び呼吸上皮いずれも、hsp70 及び nmo の誘発率に増加傾向は認められなかった。一方、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 60 日間投与により、ラット鼻甲介で発現することが確認された。（参照 5、9、26、145）

#### 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°C、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 mmol/L 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 mmol/L 存在下の嗅部並びに代謝物[19] (DEA) 5 mmol/L 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、26、146)

### 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③ [8. (4)] で認められた胃の腫瘍がブタクロール<sup>11</sup>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. (2)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③ [8. (4)] 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試験 [12. (2)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 51 に示されている。これは、ブタクロールを 3,000 ppm で 20 か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、26、147)

表 51 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

\*\*\* : p<0.0001

### (3) 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

<sup>11</sup> 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。

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

神経内分泌細胞腫の発生メカニズムについては、食品安全委員会が作成した本剤の農薬評価書（参照 189）を含む公表された資料を基に、発がん性メカニズムのヒトへの外挿性に関する IPCS フレームワークにより解析した結果が報告されている（参照 169）。当該報告では、本剤が壁細胞数減少を誘導する分子レベルでのキーイベントは決定されていないが、各メカニズム試験の結果から、上記 a.～c. のメカニズム経路を裏付ける十分な証拠が得られており、キーイベントとされている高ガストリン血症及びエンテロクロマフィン細胞過形成は、ヒトへの外挿性は低いとされている。

粘膜萎縮については再評価として実施された腫瘍発生機構に関する試験 [12. (2)⑨] においてのみ観察されているものの、高ガストリン血症及びエンテロクロマフィン細胞過形成はヒトへの外挿性は低いことから、本剤で認められた神経内分泌細胞腫はヒトへの外挿性は低いと考えられた。一方、MNNG を用いた二段階発がん性試験 [12. (2)①] において胃粘膜上皮系の腫瘍の増加が認められたが、これはプロモーション作用によるものであり、アラクロールに生体におい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、26、176）

## 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ン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、26、170、176)

### 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 酵素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、26、176)

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。また、いずれの腫瘍においても、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと考えられた。

### (4) 内分泌かく乱作用に関する検討 (*in vitro*)

ヒト組換えステロイド受容体を用いた *in vitro* 受容体結合試験が実施された。アラクロールのプロゲステロン受容体 (hPR) における IC<sub>50</sub> 値は 298 μmol/L (プロゲステロンと比較した相対結合親和性：0.02%) で、エストロゲン受容体 (hERα) における IC<sub>50</sub> 値は 240 μmol/L (17β-エストラジオールと比較した相対結合親和性：0.0008%) であったことから、アラクロールは弱いエストロゲン活性を示した。(参照 171)

## (5) 公表文献における研究結果

アラクロールについて、データベース [Web of Science (Core Collection) 及び J-STAGE] を用いて、それぞれ 2008 年 4 月 1 日～2023 年 1 月 5 日、2008 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施された結果、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 122 報（データベース間での重複含む。）のうち 10 報が選択され、リスク管理機関から提出された<sup>12</sup>。（参照 148）

公表文献に関する情報募集及び専門委員等からの情報提供により、公表文献 8 報が追加された。（参照 149）

評価目的との適合性等の観点から検討<sup>13</sup>した結果、疫学以外については、食品健康影響評価に公表文献 3 報 [Ⅱ.12.(3)及び(4)] を使用した。疫学については [Ⅱ.13.(1)] に記載した。

### 13. ヒトにおける知見

提出された疫学研究に該当する文献について、アラクロールへのばく露と健康影響との関連について検討した。

健康関連の事象（疾病等）との関連が検討された主な文献は、眼に対する影響 1 報、死亡率 1 報、がん発症率 2 報、非ホジキンリンパ腫 2 報、相対テロメア長 1 報、精液の質 1 報（事象間での重複含む。）であった。

また、アラクロールのばく露の把握方法としては、工場における就業記録等からの推定 3 報、対象者本人の自己申告（対象者への聞き取り調査）4 報及び生体試料（尿）を用いた測定 1 報であった。

#### (1) 疫学研究

##### ① 眼に対する影響との関連

米国アイオワ州において、1968 年～1975 年にアラクロール製造工場の労働者のうち、ばく露度合いが最も高いと評価された 135 人及び対照群として、ばく露されていない同僚や親族 84 人を対象に 1 名の眼科専門医の左右の眼の診察により、アラクロールばく露の有無と色素分散症候群（PDS）との関連が横断研究により検討された。

PDS の基準に適合する眼障害が非ばく露群で 1 例認められたが、ばく露群では認められなかった（RR : 0.0、95%CI : 0～24.3）。PDS、角膜欠陥、角膜内皮色素沈着、緑内障、白内障（皮質部混濁、核性混濁、水晶体後嚢下）、網膜変性及び黄斑変性症の各有病率について、いずれもアラクロールばく露と

<sup>12</sup> 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日 農林水産省 農業資材審議会農薬分科会決定、令和 5 年 7 月 27 日一部改正）」に基づく。

<sup>13</sup> 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和 3 年 3 月 18 日 農薬第一専門調査会決定、令和 3 年 9 月 13 日最終改正）」に基づく検討。

の関連は認められなかった (RR : 0.0~1.1)。年齢について調整が行われた後も類似の結果がみられた。これらの結果から、アラクロールばく露において、眼疾患の有病リスクが高くないことが示唆された。

本研究には、サンプルサイズが大きくないこと、アラクロールばく露を定量的に評価できない等の限界があると考えられた。(参照 190)

## ② 死亡率との関連

米国アイオワ州において、1968年3月~1999年12月までアラクロール製造工場に通算1年間以上の就業経験があり、業務又は工場の飲料水を通じてアラクロールのばく露を受けた工場労働者1,206人を対象に、アラクロールばく露と死亡率との関連がコホート研究により検討された。死亡率の評価は、1999年までの従業員給与記録、年金及び死亡記録、社会保険局、全国死亡索引及びアイオワ州の州自動車局のデータを用いて行われた。ばく露量は、過去の就業記録、モニタリングデータ及び産業衛生基準を基に推定された。

年齢、性、人種及び暦年について調整が行われ、調査対象者の1968年~1999年の標準化死亡比 (SMR) を、製造工場があるアイオワ州の一般人口の死亡率と比較し、算出したところ、全死因死亡率及びがんを死因とする死亡率の増加に対するアラクロールばく露の顕著な影響は認められなかった (アラクロール高ばく露の労働者における全死因の SMR : 0.64、95%CI : 0.46~0.86、がんによる死亡の SMR : 0.79、95%CI : 0.42~1.36)。

本研究には、死亡数が少ないこと、定量的なばく露量が不明であること、喫煙などその他の交絡因子を考慮できないこと等の限界があると考えられた。(参照 191)

## ③ がん発症率との関連 - 1

米国アイオワ州において、1969年~1999年までアラクロール製造工場に通算1年間以上の就業経験があり、業務又は工場の飲料水を通じてアラクロールのばく露を受けた工場労働者1,153人を対象に、アラクロールばく露とがん発症率との関連がコホート研究により検討された。がん発症率の評価は、1969年に開始されたアイオワ州の保健登録制度のデータを用いて行われた。

年齢、性、人種及び暦年について調整が行われ、調査対象の1969年~1999年における標準化がん罹患比 (SIR) を製造工場があるアイオワ州の一般人口のがん罹患率と比較し、算出したところ、全がん発症率に対するアラクロールばく露の顕著な影響は認められなかった (アラクロール高ばく露の労働者における SIR : 1.23、95%CI : 0.82~1.77、ばく露期間が5年以上で最初のばく露から少なくとも15年経過している労働者における SIR : 1.13、95%CI : 0.49~2.24)。慢性骨髄性白血病の発症率 (アラクロール高ばく露において、SIR : 11.7、95%CI : 1.41~42.1) に有意な増加が認められたが、症例のばく露量や

慢性骨髄性白血病の経過などから因果関係はない又は不明であった。また、鼻部、胃及び甲状腺におけるがん発症は認められなかった。

本研究には、がん発症数が少ないこと、定量的なばく露量が不明であること、喫煙などその他の交絡因子を考慮できないこと等の限界があると考えられた。

(参照 191)

#### ④ がん発症率との関連－２

米国アイオワ州及びノースカロライナ州の農業作業従業者を対象とした前向きコホート研究において、1993年～1997年の登録時及び1999年～2005年に実施された農業健康調査及び追跡調査の結果を用いて判定したアラクロール使用者 25,640 人と非使用者 24,045 人において、2012年（ノースカロライナ州）又は2013年（アイオワ州）までのがん発症が比較された。がん発症率の評価は、アイオワ州及びノースカロライナ州のがん登録システムのデータを用いて行われた。

年齢、居住州、散布者の種類、喫煙歴<sup>14</sup>、がんの家族歴、飲酒習慣、アラクロールと最も相関がある5つの農薬使用<sup>15</sup>について調整が行われたところ、アラクロールばく露と喉頭がんとの間に正の関連が認められた [アラクロール非使用者を基準とした RR=1.60、95%CI : 0.49～5.24（第1四分位）、4.68、95%CI : 1.95～11.2（第2四分位）、6.04、95%CI : 2.44～15.0（第3四分位）、7.10、95%CI : 2.58～19.5（第4四分位）]（傾向性 p=0.001）。また、アラクロールばく露の第4四分位において、骨髄性白血病との間に統計学的に有意でないが、正の関連が認められた（RR : 1.82、95%CI : 0.85～3.87）。

本研究には、一部の部位ではがんの症例数が多くないこと、農薬の使用量が自己申告に基づいて推定されていること等の限界があると考えられた。（参照 172）

#### ⑤ 非ホジキンリンパ腫との関連－１

米国アイオワ州及びミネソタ州において、非ホジキンリンパ腫と診断された30歳以上の男性 622 人及び、年齢、インタビュー調査時の生存、居住州で頻度マッチングした対照群 1,245 人を対象とした症例対照研究において、1981年～1984年に実施された対象者又は親族への対面のインタビューで、アラクロールを含む複数の農薬の使用が把握された。非ホジキンリンパ腫の評価は、アイオワ州の健康情報記録並びにミネソタ州の病院及び病理学検査室の記録を用いて行われた。

インタビュー調査時の生存、居住州、年齢、リンパ腫がんの家族歴、高リス

<sup>14</sup> 生涯非喫煙、過去喫煙、現喫煙及び情報欠損

<sup>15</sup> アトラジン、シアナジン、メトラクロール、2,4-D 及びテルブホス

クの非農業職、染毛剤の使用、高リスク物質へのばく露、喫煙歴<sup>16</sup>について調整が行われたところ、アラクロールの使用と非ホジキンリンパ腫との間に関連は認められなかった（オッズ比：1.2、95%CI：0.8～1.7）。

本研究には、症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があること、記憶に基づく回答のためばく露量の誤分類の可能性がある等の限界があると考えられた。（参照 192）

## ⑥ 非ホジキンリンパ腫との関連－2

米国カンザス州において、非ホジキンリンパ腫と診断された 21 歳以上の男性 170 人及び診断されていない対照群 948 人を対象（年齢でマッチング：±2 歳）に、1982 年～1984 年に実施された電話調査により把握された、アラクロールを含む複数の農薬使用と非ホジキンリンパ腫との関連が症例対照研究により検討された。非ホジキンリンパ腫の評価は、カンザス大学のがんデータサービスの記録を用いて行われた。

アミド系農薬（アラクロール、プロパクロール等）の使用と非ホジキンリンパ腫との間に正の関連が認められた（オッズ比：2.9、95%CI：1.1～7.6）が、アラクロール単独ばく露のデータがないことから、アラクロールの使用と非ホジキンリンパ腫との関連性を評価することはできなかった。

本研究では、症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があること、記憶に基づく回答のためばく露の誤分類の可能性がある、交絡因子の調整が行われていない等の限界があると考えられた。（参照 193）

## ⑦ 相対テロメア長との関連

がん発症率との関連－2 [13.(1)④] と同じ米国アイオワ州及びノースカロライナ州のコホート研究において、2006 年～2008 年に血液サンプルが採取された農業作業従事者のうち、がんを発症していない 31～94 歳の男性 568 人を対象に、アラクロールばく露<sup>17</sup>と白血球中の相対テロメア長<sup>18</sup>との関連について横断研究により検討された。ばく露情報は、登録時及び 2 回の追跡アンケートの 3 時点で収集された。

採血時の年齢及び他の農薬使用歴（メトラクロール）について調整が行われたところ、アラクロールばく露と相対テロメア長との間に有意な正の関連が認められた [相対テロメア長：1.04（非ばく露群）、1.06（低ばく露群）、1.15（中ばく露群）、1.18（高ばく露群）、傾向性  $p=0.04$ ]。また、直近のアラク

<sup>16</sup> 生涯非喫煙、過去喫煙、現喫煙及び情報欠損

<sup>17</sup> 生涯強度加重日数＝生涯日数（1 年当たりの日数×年数）×強度スコアから計算された。

<sup>18</sup> 相対テロメア長は参照プール DNA との比較。参照プール DNA は、本研究の母集団から無作為に抽出された 60 人の被験者のサンプルより調製された。

ロールばく露と相対テロメア長との間にも有意な正の関連が確認された [相対テロメア長：1.06 (非ばく露群)、1.33 (ばく露群)、 $p=0.03$ ]。

本研究では、農薬の使用量が自己申告に基づいて推定されていること等の限界があると考えられた。(参照 173)

## ⑧ 精液の質との関連

米国ミズーリ州及びミネソタ州において、1999年～2001年に尿及び精液のサンプルが採取されたミズーリ州の農村部(50人)及びミネソタ州の都市部(36人)の21～40歳の白人男性のうち、喫煙歴、不妊症歴、性感染症歴、サンプル採取前の発熱歴がない者で、症例群：精液の質が低い25人(ミズーリ州)及び9人(ミネソタ州)並びに対照群：精液の質が正常範囲内の25人(ミズーリ州)及び27人(ミネソタ州)を対象に、アラクロールばく露と精液の質との関連について症例対照研究により検討された。

禁欲期間について調整が行われたところ、ミズーリ州では尿中アラクロール代謝物濃度(クレアチニン補正)と精子の質(精子濃度、精子形態及び精子活動性)の低下に有意な関連が認められた(尿中アラクロール代謝物濃度 $<0.15 \mu\text{g/gCre}^{19}$ 群と比較して、 $0.15\sim 0.7 \mu\text{g/gCre}$ 群のオッズ比：6.3、95%CI：1.3～29.4、 $>0.7 \mu\text{g/gCre}$ 群のオッズ比：30.0、95%CI：4.3～210)。一方、ミネソタ州では尿中アラクロール代謝物濃度と精子の質の間に関連は認められなかった(尿中アラクロール代謝物濃度 $\geq 0.15 \mu\text{g/gCre}$ 群のオッズ比：1.8、95%CI：0.3～9.2)。

本研究では、参加率が低く、対象者の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があること、サンプルサイズが大きいこと、アラクロールの半減期は短いため尿中代謝物濃度が正確なばく露量を反映していない可能性があること、測定されていない他の化合物へのばく露の影響が考慮されていないこと等の限界があると考えられた。(参照 174)

これらの疫学研究のうち、一部の研究では、アラクロールばく露と事象(疾病等)との間に統計学的に有意な正の関連が認められたが、症例数が多くなく、ばく露量の推定に用いられている情報が限定的であること、同一の事象(疾病等)についての研究が複数存在せず結果の一致性を確認できないこと等の理由から、いずれの事象(疾病等)についても、アラクロールばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断した。ただし、アラクロールばく露評価を、食品を通じた摂取に限定した研究はなく、吸入ばく露等を含む摂取経路を限定しない把握方法が用いられていた。アラクロールのばく露レベルについて、摂取経路を限定しない把握方法でのばく露レベルに比べて、食品を通じた摂取に

19 クレアチニン補正尿中アラクロール代謝物濃度

限定したばく露レベルは一般に低いと考えられる。したがって、アラクロールの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はないと判断した。

### Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物、分解物）

#### 1. 動物体内動態試験

##### （1）ラット（代謝物[24]）

Long-Evans ラット（一群雌 2 匹）に  $^{14}\text{C}$ -[24] を 0.73 又は 7.93 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内動態試験が実施された。

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%TAR～50.6%TAR 及び 19.8%TAR～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%TAR 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%TAR～58.1%TAR 及び 10.6%TAR～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%TAR～65.2%TAR 及び 21.9%TAR～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、糞中への排泄より尿中への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%TAR 及び 11.4%TAR、7.93 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 1.6%TAR～1.9%TAR 及び 15.2%TAR～16.1%TAR であった。（参照 9、26、150）

##### （2）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、動物体内動態試験が実施された。

排泄は速やかで、投与後 24 時間で放射能成分の大部分（71%TAR～73%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 4%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 24 時間後に、主に胃内容物、盲腸、腸内容物、膀胱、舌の表面及び食道内壁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 5、18、180）

##### （3）全身オートラジオグラフィーによる検討

アラクロール代謝物の組織中における局在及びその種差を検討する目的で、全身オートラジオグラフィーが実施された。

###### ① ラット（代謝物[24]）

Long-Evans ラット（一群雌 2 匹）に  $^{14}\text{C}$ -[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、26、151）

## ② 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  $^{14}\text{C}$ -[19]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、26、152）

## 2. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験（経口投与）（代謝物[48]ナトリウム塩）

代謝物[48]ナトリウム塩のラットを用いた急性経口毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 52 に示されている。（参照 5、18、181）

表 52 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物[48]）

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Fischer ラット 雌雄各 5 匹 (参照 181)	>6,000	>6,000	投与量：5,000、6,000 mg/kg 体重  5,000 mg/kg 体重以上 雌雄：自発運動低下、流涎、被毛粗剛、立毛、鼻口周囲の付着物等  雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例

溶媒：蒸留水

## 3. 亜急性毒性試験

### (1) 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（一群雌雄各 10 匹）を用いた飲水投与（原体：0、200、2,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 53 参照）による 91 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 53 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 投与群の雄 1 例に死亡（投与 13 日）が認められ、10,000 ppm 投与群の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、前肢、眼、口及び鼻周囲の汚れ並びに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 5、18、182）

#### 4. 生殖発生毒性試験

##### (1) 発生毒性試験（ラット）（代謝物[48]ナトリウム塩）

SD ラット（雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、135、360 及び 900 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）し、発生毒性試験が実施された。

検体投与による毒性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 900 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、18、183）

#### 5. 遺伝毒性試験（代謝物[19]、[24]、[25]、[26]、[27]、[33]、[34]、[35]、[48]、[55]、[57]及び[59]並びに代謝中間体[31]及び A）

代謝物[19]（動物由来）、[24]（動物、土壌及び水中由来）、[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）、[48]（植物及び土壌由来）、[55]（植物由来）、[57]（植物由来）及び[59]（植物及び土壌由来）並びに代謝中間体[31]及び A（動物由来）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<sup>20</sup>。

結果は表 54 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 株に対し復帰突然変異誘発性を示した。しかし、代謝中間体 A は最高用量（10,000 µg/プレート）においてのみ変異コロニー数が溶媒対照の 1.7～1.8 倍程度の弱い陽性反応で、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、3,000 µg/プレート以上の高い用量で陽性反応を

<sup>20</sup> [48]、[55]及び[59]は、ナトリウム塩を用いた。

示したこと、アカゲザルによる体内動態試験では尿中の主要代謝物ではなかったこと、親化合物では陰性の結果であったこと等から、これらの代謝物等に、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。また、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動態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、親化合物の結果等から、これらの代謝物に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。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、26、123、153～160、184)

表 54 遺伝毒性試験概要 (代謝物[19]、[24]、[25]、[26]、[27]、[33]、[34]、[35]、[48]、[55]、[57]及び[59]並びに代謝中間体[31]及びA)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物[19]	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 123)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	プレート法 50～5,000 µg/プレート (+/-S9) ラット、マウス及びリスザルの鼻甲介 S9 使用	弱陽性 <sup>a</sup>
		復帰突然変異試験 (参照 194)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	プレインキュベーション法 50～1,500 µg/プレート (+/-S9)	弱陽性 <sup>b</sup>
代謝物[24]		復帰突然変異試験 (参照 153)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	プレート法 10～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物[25]		復帰突然変異試験 (参照 153)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	プレート法 10～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物[26]		復帰突然変異試験 (参照 153)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	プレート法 10～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物[27]	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 154)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	プレート法 10～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性 <sup>c</sup>
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 155)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	1,250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) (投与 24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性
代謝物[33]	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 153)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	プレート法 10～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物[34]		復帰突然変異試験 (参照 153)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	プレート法 10～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物[35]		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	プレート法 10～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性 <sup>c</sup>

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		(参照 156)			
代謝物[48]	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 157)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	プレート法 10~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 5、18、184)	CD-1 マウス(骨髄細胞) (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]	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 158)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	プレート法 10~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物[57]		復帰突然変異試験 (参照 159)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	プレート法 10~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物[59]		復帰突然変異試験 (参照 160)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	プレート法 10~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝 中間体[31]		復帰突然変異試験 (参照 123)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	プレート法 50~5,000 µg/プレート (+/-S9) ラット、マウス及びリス ザルの鼻甲介 S9 使用	弱陽性 <sup>d</sup>
代謝 中間体 A		復帰突然変異試験 (参照 156)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	プレート法 10~10,000 µg/プレート (+/-S9)	弱陽性 <sup>e</sup>

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

a : TA100 及び TA1535 株に対し、ラット、マウス及びリスザルの鼻甲介 S9 代謝活性化系存在下及び非存在下で弱陽性

b : TA100 株に対し、代謝活性化系非存在下で弱陽性

c : TA100 株に対し、代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性

d : TA1535 株に対し、ラット及びマウスの鼻甲介 S9 代謝活性化系存在下及び非存在下で弱陽性

e : TA100 株に対し、代謝活性化系存在下の最高用量のみで弱陽性

## 6. その他の試験

### (1) ラット尿に対する復帰突然変異試験

Long-Evans ラット (一群雌 4~20 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 (プレート法) 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。尿は群ごとにプールして検体試料とした。

試験の概要は表 55 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 mmol/L) 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 株に対し陽性反応を示した。(参照 9、26、161)

表 55 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 株)	5~500 μL/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 <sup>a</sup>	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	
	溶媒: コーン油	雌 20 匹 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup>: 同一動物を使用。コーン油を投与し、採尿した後、3 日後にアラクロールを投与し、再び採尿した。

## (2) ラット胆汁に対する復帰突然変異試験

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投与 (純度 99%以上: 0 及び 70 mg/kg 体重、溶媒: 80%エタノール水溶液) し、投与直後から 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 (プレート法) 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 56 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に、復帰突然変異誘発性は認められなかった。2-AAF 投与ラットの胆汁は、TA98 株に対し陽性反応を示した。(参照 9、26、162)

表 56 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, TA1535 及び TA1537 株: 100 及び 200 μL/プレ ート
2-AAF(5 mg/kg 体重)	雌 2 匹		
溶媒: 80%エタノール水溶液	雌 3 匹		②TA98 及び TA100 株: 10~200 μL/プレート

### **(3) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験**

#### **① 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 日間飲水投与（2,000 ppm : 157 mg/kg 体重/日相当）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 5、18、185）

#### **② 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 日間飲水投与（10,000 ppm）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有意な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有意な変化は認められなかった。（参照 5、18、186）

#### IV. 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。第3版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、リスク管理機関から、急性毒性試験（経口投与、ラット）及び復帰突然変異試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、アラクロールの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

<sup>14</sup>Cで標識したアラクロールを用いた植物代謝試験の結果、散布したアラクロールの可食部への移行はごく僅かで、未変化のアラクロールは検出されなかった。可食部における10%TRR以上の代謝物として、代謝物[63]がだいた（子実）で認められた。

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。

<sup>14</sup>Cで標識したアラクロールの植物代謝物（混合物<sup>21</sup>）を用いたヤギ及びニワトリにおける家畜代謝試験の結果、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%TAR～0.1%TARが検出された。

畜産物残留試験の結果、アラクロールは、20.0 mg/kg 飼料投与群の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。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用いた畜産物残留試験の結果、2',6'-ジエチルアニリド系代謝物又は2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アニリド系代謝物の最大残留値は、乳汁で0.0037 µg/g、組織では腎臓（乳牛）で0.022 µg/g、卵（家きん）で0.0078 µg/gであった。また、魚介類におけるアラクロールの最大推定残留値は0.052 mg/kgであった。

<sup>14</sup>Cで標識したアラクロールのラットにおける動物体内動態試験の結果、吸収率は少なくとも雄で41.9%、雌で48.4%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%TAR～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。尿及び糞中の主要代謝物は[5]、[7]、[15]、[32]及び[35]であった。

マウスでは主に糞中に、サルでは主に尿中に排泄された。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

<sup>21</sup> 代謝物[27]、[39]、[48]、[55]及び[59]

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。

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おいて問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/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及び生体において問題となるような遺伝毒性はないと考えられたことから、これらの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。また、いずれの腫瘍においても、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトへの感受性は低いと考えられた。

疫学研究について、アラクロールの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかった。

植物代謝試験の結果、代謝物[63]が 10.0%TRR 認められたが、作物残留試験の結果は定量限界未満であったこと、植物代謝物を用いた家畜代謝試験及び畜産物残留試験の結果から、農産物、畜産物及び魚介類中のばく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 57 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 58 にそれぞれ示されている。

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 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②において、無毒性量が得られている。

食品安全委員会農薬第五専門調査会は、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/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、アラクロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 150 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 1.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）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

<b>ARfD</b>	1.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	150 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

<参考>

<EPA (2007 年) >

<b>cRfD</b>	0.01 mg/kg 体重/日
(cRfD 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

<b>aRfD (一般の集団)</b>	設定の必要なし
---------------------	---------

<b>aRfD (13～49 歳の女性)</b>	1.5 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	150 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 5)

表 57 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			米国(EPA)	食品安全委員会 農薬第五専門調 査会	参考 (ドシエ)
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：－  雌雄：眼病変(ぶ どう膜変性症候 群)及び肝毒性  (雌雄で鼻嗅上皮 腺腫/癌増加)	雌雄：－  雌雄：死亡率増 加等  (雌雄で腺胃及び 鼻腔腫瘍、雄で 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：2.5  雌雄：鼻腔の炎 症性病変、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：卵巢絶対重 量及び対脳重量 比の減少等  児動物 雄：腎比重量増 加 雌：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：卵巢絶対重 量及び対脳重量 比の減少  児動物 雄：腎比重量増 加 雌：毒性所見な し  (繁殖能に対する 影響は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			米国(EPA)	食品安全委員会 農薬第五専門調 査会	参考 (ドシエ)
	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等  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、1,000、1,500、2,000、2,500 ppm	/	雄：446 雌：777	雄：274 雌：235
		雄：0、154、274、331、446 雌：0、235、357、504、777		雌雄：毒性所見なし	雌雄：肝絶対及び比重量増加
	18か月間発がん性試験 ①	0、100、400、1,600 ppm 雄：0、16.6、65.4、262 雌：0、23.7、90.3、399	雄：16.6 雌：90.3  雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：体重増加抑制及び胸骨線維性骨異栄養症  (発がん性は認められない)	雄：16.6 雌：90.3  雄：腎尿細管上皮増生/変性 雌：胸骨線維性骨異栄養症  (発がん性は認められない)	雄：16.6 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：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：肝比重量増加等  (発がん性は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			米国(EPA)	食品安全委員会 農薬第五専門調 査会	参考 (ドシエ)
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	—  雌雄：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/脾へモ ジデリン症	雌雄：1  雌雄：粘液便、 流涎等	雌雄：1  雌雄：下痢、粘 液便、流涎等
ADI			NOAEL：1 UF：100 cRfD：0.01	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01
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	イヌ1年間 慢性毒性試験

ADI：許容一日摂取量 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

—：無毒性量は設定できなかった。

/：記載なし

表 58 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌雄：650、930、 1,330、1,900、2,720	—  雌雄：鼻汁、流涎等
	急性毒性試験	雌：300、2,000	雌：300  雌：自発運動低下、伏臥位/側臥位
	発生毒性試験	0、50、150、400	母動物：150  母動物：体重増加抑制(妊娠 6～9 日)
ウサギ	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、78.1、313、 1,250、5,000	雄：313  雄：自発運動低下、腹ばい、四肢 筋緊張低下、腹筋緊張低下、呼吸 数減少、体温低下
	一般薬理試験 (正常体温)	雄：0、78.1、313、 1,250、5,000	雄：313  雄：体温低下
	一般薬理試験 (呼吸、血圧、 心電図、心拍 数)	雄：0、78.1、313、 1,250、5,000	雄：313  雄：呼吸数減少、血圧低下、心拍 数増加
	一般薬理試験 (溶血凝固)	雄：0、78.1、313、 1,250、5,000	雄：313  雄：血漿 Hb 濃度及び PT 時間の 極軽微な増加
ARfD			NOAEL：150 SF：100 ARfD：1.5
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

<sup>1)</sup>：最小毒性量又は最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できなかった。

<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 アラクロール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> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (2-クロロアセチル)- <i>N</i> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (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> <sup>2</sup> (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

記号	略称	化学名
[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-オキソエチル]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 アラクロールメチルスルフィド	<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
[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 アラクロール 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	<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

記号	略称	化学名
	2級アミドヒドロキシメチルスルホン	
[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ノ)フェノール
[46]	—	4-アミノ-3,5-ジエチルフェニル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[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-オキソエタンスルホン酸
[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-オキソエタンスルホン酸
[50]	—	2-[ <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエタンスルホン酸
[51]	—	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[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-オキソ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-オキソ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-オキソ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-オキソエチルチオ]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-オキソ酢酸 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

記号	略称	化学名
[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
[62]	—	<i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> -(メトキシメチル)-2-オキソアセトアミド
[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]- <i>N</i> -(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-グルコピラノシドウロン酸

記号	略称	化学名
[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	血中濃度-時間曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
CI	信頼区間
C <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	シトクロム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
EPA	米国環境保護庁
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
IPCS	国際化学物質安全性計画 International Programme on Chemical Safety
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
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ン酸

略称	名称
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
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
RR	相対危険率
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T <sub>max</sub>	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 <sup>a</sup>		代謝物B群 <sup>a</sup>	
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*				
未成熟 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				
とうもろこし (青刈り) 1979年度	1	37.7~ 45.2	1	64	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			51	<0.005	<0.005	0.07	0.04*		
未成熟 とうもろこし (子実) 1979年度	1	37.7~ 45.2	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	37.7~ 45.2	1	117	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			96- 102	<0.005	<0.005	0.05	0.04*		
未成熟 とうもろこし (子実) 2007年度	1	1,720~ 2,580	1	73	<0.005	<0.005				
	1			76	<0.005	<0.005				
飼料用 とうもろこし (乾燥子実) 2007年度	1	1,720~ 2,580	1	116	<0.005	<0.005				
	1			98	<0.005	<0.005				
飼料用 とうもろこし (青刈り) 2007年度	1	1,720~ 2,580	1	109	<0.005	<0.005				
	1			87	<0.005	<0.005				
ソルガム (茎葉) 2005年度	1	2,580	1	134	<0.01	<0.01				
	1			83	<0.01	<0.01				
はとむぎ (種子) 2008年度	1	2,580	1	121	<0.01	<0.01				
	1			121	<0.01	<0.01				
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

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 <sup>a</sup>		代謝物B群 <sup>a</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
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	0.07	0.04*		
	1	4,520	1	75	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
かんしょ (塊根) 1998年度	1	2,580	1	90	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02		
	1			93	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02		
てんさい (根部) 1980年度	1	4,800	1	127	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1	4,520	1	125	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
てんさい (葉部) 1980年度	1	4,800	1	127	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1	4,520	1	125	<0.005	<0.005	0.13	0.08*		
てんさい (根部) 2004年度	1	4,300	3	60	<0.002	<0.002				
	1			60	<0.002	<0.002				
さとうきび (茎部) 1984年度	1	4,300	1	297	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02		
	1			314	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02		
	1	4,300	2	207	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02		
	1			223	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02		
だいこん (根部) 1971年度	1	645	1	56	<0.003	<0.003				
	1			73	<0.003	<0.003				
だいこん (根部) 1985年度	1	860	1	57	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	645	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	860	1	57	<0.01	<0.008	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	645	1	58	<0.01	<0.008	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
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			96	<0.0025	<0.0025				

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 <sup>a</sup>		代謝物B群 <sup>a</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
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	/	/	/	/
ブロッコリー (花蕾) 2010年	1	860	1	55	<0.005	<0.005	/	/	/	/
	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	4,300	1	54	<0.005	<0.005	0.05	0.04*	/	/
	1			21	0.013	0.008*	0.28	0.145	/	/
	1	860	1	54	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	/	/
	1			21	0.010	0.008*	0.10	0.06	/	/
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
	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 (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*	/	/
なし (果実) 1983年度	1	4,300	2	6	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04	/	/
	1			15	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04	/	/
いちご (果実) 1971年度	1	860	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	110	<0.005	<0.005	0.07	0.05	<0.02	<0.02
	1	645	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	36	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04	/	/
	1			34	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04	/	/

注) 剤型は全て乳剤 /: 該当なし

- ・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。

- ・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）。
- a : 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 (mg/kg 飼料)	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

○ 乳牛及び家きん

試料	主要組織における各代謝物の最大残留値(μg/g) <sup>a</sup>			
	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 (12.6 mg/kg 飼料群) <sup>b</sup>	家きん (4 mg/kg 飼料群) <sup>c</sup>	乳牛 (12.6 mg/kg 飼料群) <sup>b</sup>	家きん (4 mg/kg 飼料群) <sup>c</sup>
卵		0.0010		0.0078
乳汁	0.0016		0.0037	
脂肪	0.0021	<0.0005	0.0017	<0.0005
腎臓	0.020	0.0010	0.022	<0.0010
肝臓	0.0065	0.0011	0.0103	<0.0010
筋肉	0.0008	<0.0005	0.0020	0.0005

/: 該当なし

a: アラクロール当量として表示

b: 予想飼料最大負荷量の 1.7 倍

c: 予想飼料最大負荷量の約 2 倍

<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 EPA ①：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 22 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 EPA②：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
  - 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
  - 22 食品健康影響評価の結果の通知について（平成25年3月18日付け府食第214及び215号）
  - 23 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示370号）の一部を改正する件（平成25年5月15日付け平成25年厚生労働省告示第170号）
  - 24 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和3年4月7日付け農林水産省告示第509号）
  - 25 食品健康影響評価について（令和7年3月5日付け6消安第7030号）
  - 26 ドシエ アラクロール（除草剤）：日産化学株式会社、2024年、一部公表
  - 27 The Environmental Studies of Alachlor : Monsanto Agricultural Products Company（米国）、1979年、未公表
  - 28 Degradation and Metabolism of [<sup>14</sup>C]-Alachlor in Four Soils Incubated under Aerobic Conditions（GLP対応）：RCC Ltd, Environmental Chemistry & Pharamalytics Division（スイス）、2002年、未公表
  - 29 アラクロール土壌吸着試験：財団法人 日本食品分析センター、1990年、未公表
  - 30 アラクロールの水中光分解運命（GLP対応）：日産化学工業株式会社生物科学研究所、2004年、未公表
  - 31 土壌残留分析結果報告書（畑地ほ場及び容器内）：三菱化成工業株式会社中央研究所、1971年、未公表
  - 32 土壌残留分析結果報告書（容器内）：三菱化成工業株式会社中央研究所、1972年、未公表
  - 33 土壌残留分析結果報告書（畑地ほ場及び容器内）：三菱モンサント化成株式会社四日市研究所、1972年、未公表
  - 34 土壌残留分析結果報告書（畑地ほ場及び容器内）：財団法人 日本食品分析センター、1980年、未公表
  - 35 Metabolism of Alachlor in Soybean Foliage and Soybean Grain : Monsanto Agricultural Products Company（米国）、1982年、未公表
  - 36 Metabolism of Alachlor in Corn Foliage and Corn Grain : Monsanto Agricultural Products Company（米国）、1982年、未公表
  - 37 ホウレンソウにおける運命（GLP対応）：日産化学工業株式会社生物科学研究所、2004年、未公表
  - 38 アラクロールの農薬残留分析結果報告（とうもろこし）：東京農工大学及び日産化学工業株式会社生物化学研究所、1972年、未公表
  - 39 アラクロール及びDEAの農薬残留分析結果報告（とうもろこし）：財団法人 日

- 本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1972年、未公表
- 40 アラクロールの作物残留分析結果報告（未成熟とうもろこし）：財団法人 日本食品分析センター及び日産化学工業株式会社生物化学研究所、1972年、未公表
  - 41 アラクロールの作物残留分析結果報告（未成熟とうもろこし）：財団法人 残留農薬研究所及び日産化学工業株式会社生物化学研究所、2007年、未公表
  - 42 アラクロールの農薬残留分析結果報告（飼料用とうもろこし）：財団法人 残留農薬研究所及び日産化学工業株式会社生物化学研究所、2007年、未公表
  - 43 アラクロールの農薬残留分析結果報告（ソルガム）：財団法人 残留農薬研究所及び株式会社 化学分析コンサルタント、2005年、未公表
  - 44 アラクロールの農薬残留分析結果報告（はとむぎ）：栃木県農業試験場環境技術部、2009年、未公表
  - 45 アラクロールの農薬残留分析結果報告（だいず）：東京農工大学及び日産化学工業株式会社生物化学研究所、1972年、未公表
  - 46 アラクロール及び DEA の農薬残留分析結果報告（だいず）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1980年、未公表
  - 47 アラクロール、DEA 及び HEEA の作物残留分析結果報告（いんげんまめ）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1986年、未公表
  - 48 アラクロール及び DEA の作物残留分析結果報告（らっかせい）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1980年、未公表
  - 49 アラクロール及び DEA の作物残留分析結果報告（ばれいしょ）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1981年、未公表
  - 50 アラクロールの作物残留分析結果報告（かんしょ）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1999年、未公表
  - 51 アラクロール及び DEA の作物残留分析結果報告（てんさい）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1981年、未公表
  - 52 アラクロールの作物残留分析結果報告（てんさい）：財団法人 日本食品分析センター及び日産化学工業株式会社生物化学研究所、2005年、未公表
  - 53 アラクロール及び DEA の作物残留分析結果報告（さとうきび）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1985年、未公表
  - 54 アラクロールの作物残留分析結果報告（だいこん）：財団法人 日本食品分析センター、1972年、未公表
  - 55 アラクロール、DEA 及び HEEA の作物残留分析結果報告（だいこん）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1986及び1987年、未公表
  - 56 アラクロールの作物残留分析結果報告（かぶ）：富山県農業技術センター農業試験場及び滋賀県農業総合センター農業試験場、2004年、未公表
  - 57 アラクロール及び DEA の作物残留分析結果報告（はくさい）：財団法人 日本

- 食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1981年、未公表
- 58 アラクロールの作物残留分析結果報告（キャベツ）：三菱モンサント化成株式会社四日市研究所、1972年、未公表
- 59 アラクロール、DEA 及び HEEA の作物残留分析結果報告（キャベツ）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1986 及び 1987年、未公表
- 60 アラクロールの作物残留分析結果報告（こまつな）：財団法人 新潟県環境分析センター及び富山県農業技術センター農業試験場、2005年、未公表
- 61 アラクロールの作物残留分析結果報告（ブロッコリー）（GLP 対応）：財団法人 日本植物調節剤研究協会、2011年、未公表
- 62 アラクロールの作物残留分析結果報告（のざわな）：JA 全農 営農・技術センター、2005年、未公表
- 63 アラクロール及びDEAの作物残留分析結果報告（ほうれんそう）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1981年、未公表
- 64 アラクロール及びDEAの作物残留分析結果報告（ほうれんそう）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1985年、未公表
- 65 アラクロール、DEA 及び HEEA の作物残留分析結果報告（ほうれんそう）：株式会社 化学分析コンサルタント、1990年、未公表
- 66 アラクロール及び DEA の作物残留分析結果報告（日本なし）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1984年、未公表
- 67 アラクロールの作物残留分析結果報告（いちご）：財団法人 日本食品分析センター及び三菱モンサント化成株式会社四日市研究所、1972年、未公表
- 68 アラクロール、DEA 及び HEEA の作物残留分析結果報告（いちご）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1986 及び 1987年、未公表
- 69 アラクロール及び DEA の作物残留分析結果報告（ぶどう）：財団法人 日本食品分析センター及び株式会社 化学分析コンサルタント、1984年、未公表
- 70 Part I: Metabolism of Synthetic <sup>14</sup>C-Labeled Plant Metabolites of Alachlor in Lactating Goats (GLP 対応) : Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc. (米国)、1984年、未公表
- 71 Metabolism of Synthetic <sup>14</sup>C-Labeled Plant Metabolites of Alachlor in Lactating Goats, Part II: Identification, Characterization, and Quantitation of Metabolites in Goat Excreta : Monsanto Company (米国)、1984年、未公表
- 72 Part I: Metabolism of Synthetic <sup>14</sup>C-Labeled Plant Metabolites of Alachlor in Laying Hens (GLP 対応) : Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc. (米国)、1984年、未公表
- 73 Metabolism of Synthetic <sup>14</sup>C-Labeled Plant Metabolites of Alachlor in Laying Hens, Part II: Identification, Characterization, and Quantitation of

- Metabolites in Eggs, Tissues, and Excreta : Monsanto Company (米国) 、  
1984 年、未公表
- 74 農薬の水域環境中予測濃度算定結果報告書 (アラクロール) : 日産化学工業株式会社、2023 年、未公表
- 75 General Metabolism Study of Alachlor: Animal Husbandry, Treatment Procedures, and Radiochemical Analysis of Excreta and Tissues (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国) 、1983 年、未公表
- 76 The Metabolism of Alachlor in the Laboratory Rat. Part II: Identification, Characterization and Quantification of Alachlor and Its Metabolites After Oral Administration : Monsanto Agricultural Products Company (米国) 、1983 年、未公表
- 77 Pharmacokinetic Study of Alachlor Distribution and Elimination in the Long-Evans Rat. Part I: Absorption, Distribution and Excretion (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国) 、1986 年、未公表
- 78 Metabolism of Alachlor in Long-Evans Rats. Part II. Identification, Characterization, and Quantification of Alachlor and Its Metabolites After Oral Administration (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Products Company (米国) 、1986 年、未公表
- 79 A Metabolism Study of Alachlor in Rats Following Intravenous Administration (GLP 対応) : Midwest Research Institute (米国) 、1986 年、未公表
- 80 Metabolism of Alachlor in the Laboratory Rat Following Intravenous Administration (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Products Company (米国) 、1986 年、未公表
- 81 Effect of Multiple Dosing on the Metabolism, Distribution, and Elimination of Alachlor in the Long-Evans Rat. Part II. (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Company (米国) 、1988 年、未公表
- 82 A Study of the Metabolism and Excretion of Alachlor in Rats Chronically Exposed to Alachlor. Part I : Routes and Rates of Elimination (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国) 、1986 年、未公表
- 83 Metabolism of Alachlor in Rats Chronically Exposed to Alachlor. Part II: Characterization of Metabolites in the Urine and Feces (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Products Company (米国) 、1986 年、未公表
- 84 The Study of Alachlor Metabolism and Elimination in the Mouse. Part I (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国) 、1985 年、未公表

- 85 Study of Alachlor Metabolism in Mice. Part II. Identification, Characterization, and Quantification of Alachlor and Its Metabolites After Oral Administration to CD-1 Mice (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Products Company (米国)、1986年、未公表
- 86 Metabolism Study of Alachlor in the Rhesus Monkey Following Oral Administration. Part II: Identification, Characterization, and Quantitation of Alachlor and Its Metabolites (GLP 対応) : Monsanto Company, The Agricultural Group (米国)、1995年、未公表
- 87 Pharmacokinetic Study of Alachlor in Rhesus Monkeys Following Intravenous Administration (GLP 対応) : International Research and Development Corporation (米国)、1984年、未公表
- 88 Metabolism of Alachlor in Rhesus Monkeys Following Intravenous Administration. Part I (GLP 対応) : International Research and Development Corporation (米国)、1985年、未公表
- 89 The Metabolism of Alachlor in Rhesus Monkeys. Part II. Identification, Characterization, and Quantification of Alachlor and Its Metabolites After Intravenous Administration to Monkeys (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Products Company (米国)、1986年、未公表
- 90 Elimination of  $^{14}\text{C}$ -Alachlor In Rhesus Monkeys Following A Single Parenteral Dose : University of California, School of Medicine、1981年、未公表
- 91 Elimination of  $^{14}\text{C}$ -Alachlor In Rhesus Monkeys Following A Single Topical Dose : Monsanto Agricultural Products Company (米国)、1984年、未公表
- 92 Whole Body Autoradiography Studies on  $^{14}\text{C}$ -Alachlor in Rats, Mice and Monkeys (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1985年、未公表
- 93 Comparison of the Distribution and Excretion of Radiolabeled Alachlor in the Sprague-Dawley, Fisher 344 and Long-Evans Rat and Golden Syrian Hamster (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1992年、未公表
- 94 *In Vitro* Metabolism of Alachlor by Rat, Mouse, and Monkey Liver and Kidney Homogenates : Monsanto Agricultural Products Company (米国)、1985年、未公表
- 95 A Study of the *In Vitro* Metabolism of Alachlor Using Enzyme Preparations from Selected Rat Tissues. Part I. Preparation of Tissue Homogenates (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1988年、未公表
- 96 *In Vitro* Metabolism of Alachlor by Rat Liver, Kidney, Lung, Nasal, and Stomach Homogenates (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Products

- Company (米国)、1987年、未公表
- 97 *In Vitro* Metabolism of Alachlor by Rat and Mouse Liver, and Nasal Enzymes (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Products Company (米国)、1988年、未公表
- 98 A Study of the *In Vitro* Liver Slice Metabolism of Alachlor in the Male Rat, Mouse and Monkey (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1986年、未公表
- 99 *In Vitro* Metabolism of Alachlor, Alachlor Secondary Methylsulfide (2,6-Diethyl-2-methylthioacetanilide), and 2,6-Diethylaniline by Rat and Monkey Nasal Turbinate Tissue (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1990年、未公表
- 100 *In Vitro* Metabolism of Alachlor, 2,6-Diethyl-2-Methylthioacetanilide (Alachlor Secondary Sulfide), Alachlor Sec-Amide, and 2,6-Diethylaniline by Rat and Human Nasal Turbinates and Liver (GLP 対応) : Monsanto Company, The Agricultural Group (米国)、1994年、未公表
- 101 The *In Vitro* Metabolism of The Sulphoxide Metabolite of Alachlor in Rat and Human Nasal Tissues (GLP 対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2001年、未公表
- 102A Mechanistic Study of the Interaction of Alachlor with Blood Part I. Distribution of Alachlor in Blood Components After Oral and Dermal Dosing in the Rat (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1985年、未公表
- 103A Mechanistic Study of Interaction of Alachlor with Blood. Part II: Characterization of Alachlor Residues Associated with Blood After Oral Administration and An *In Vitro* Interspecies Comparison of Alachlor Interaction with Blood : Monsanto Agricultural Products Company (米国)、1985年、未公表
- 104 Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Bio/dynamics, Inc., Division of Biology and Safety Evaluation、1985年、未公表
- 105 Alachlor: Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2023年、未公表
- 106 急性毒性試験報告書(経口) : 東京歯科大学衛生学教室、1969年、未公表
- 107 アラクロール : 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1993年、未公表
- 108 Subchronic Study of Alachlor Administered in Feed to CD®-1 Mice (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1992年、未公表
- 109 Alachlor: Six Month Study in the Dog : Pharmacopathics Research

- Laboratories Inc. (米国)、1981年、未公表
- 110 アラクロールの90日亜急性毒性試験：東京歯科大学 衛生学教室、1972年、未公表
- 111 Chronic Study of Alachlor Administered by Gelatin Capsule to Dogs (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 112A Chronic Feeding Study of Alachlor in Rats : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1981年、未公表
- 113 Consensus Diagnoses and Mode of Action Framework for the Formation of Gastric Tumors in Rats Treated with the Chloroacetanilide Herbicides Alachlor and Butachlor (GLP 対応) : Monsanto Japan Limited、評価実施場所：日産化学工業株式会社 生物科学研究所、2009年、未公表
- 114 Chronic Study of Alachlor Administered in Feed to Long-Evans Rats : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1983年、未公表
- 115 Special Chronic Study of Alachlor Administered in Feed to Long-Evans Rats : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 116 Oncogenicity Study of Alachlor Administered in Feed to CD-1<sup>®</sup> Mice for 18 Months (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1994年、未公表
- 117 An Eighteen Month Chronic Feeding Study of Alachlor in Mice : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1981年、未公表
- 118A Three-Generation Reproduction Study in Rats with Alachlor : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1981年、未公表
- 119 Technical Alachlor: Teratology Study in Rats : International Research and Development Corporation (米国)、1980年、未公表
- 120A Teratogenicity Study in Rabbits with Alachlor (GLP 対応) : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1988年、未公表
- 121 アラクロールの細菌を用いた変異原性試験報告：財団法人 残留農薬研究所、1980年、未公表
- 122 Measurement of Unscheduled DNA Synthesis and S-Phase Synthesis in Male Fischer-344 Rat Hepatocytes following *in vivo* Treatment with Alachlor (GLP 対応) : SRI (Stanford Research Institute) International (米国)、1992年、未公表
- 123 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assays of Alachlor, 2',6'-Diethyl-2-Methylthioacetanilide (Alachlor Secondary Sulfide) and 2,6-Diethylaniline Without S9 and With Nasal Turbinate S9's from Rat, Mouse and Monkey

- (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1990年、未公表
- 124 Alachlor: A bacterial reverse mutation test (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 東京研究所、2023年、未公表
- 125 CHO/HGPRT Mammalian Cell Forward Gene Mutation Assay (GLP 対応) : Pharmakon Research International, Inc. (米国)、1984年、未公表
- 126 Evaluation of the Potential of Alachlor to Induce Unscheduled DNA Synthesis in the *in vivo*/*in vitro* Hepatocyte DNA Repair Assay (GLP 対応) : SRI (Stanford Research Institute) International (米国)、1984年、未公表
- 127 Rat Bone Marrow Micronucleus Assay of Alachlor (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1992年、未公表
- 128 Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay of Alachlor (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1995年、未公表
- 129 *In Vivo* Bone Marrow Chromosome Study in Rats with Alachlor : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1984年、未公表
- 130 Comet assay of nasal epithelium from Alpk:Apf SD rats : Monsanto Company (米国)、1997年、未公表
- 131 Acute Dermal Toxicity Study In Rabbits : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1979年、未公表
- 132 急性毒性試験報告書 (経皮) : 東京歯科大学衛生学教室、1969年、未公表
- 133 An Acute Inhalation Toxicity Study of Alachlor Technical in the Rat : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1981年、未公表
- 134 Primary Dermal Irritation Study In Rabbits : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1979年、未公表
- 135 Rabbit Eye Irritation Study : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1979年、未公表
- 136 A Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs : Bio/dynamics Inc., Division of Biology and Safety Evaluation (米国)、1983年、未公表
- 137 Alachlor Technical: 21-Day Dermal Toxicity Study in Rabbits (GLP 対応) : International Research and Development Corporation (米国)、1982年、未公表
- 138 Effects of Acute Alachlor Exposure on Hepatotoxicity and Cell Proliferation in the F344 Rat (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1994年、未公表
- 139 Gastric Tumor Promotion Study of Alachlor in Long-Evans Rats (GLP 対応) : Monsanto Company, The Agricultural Group, EHL (米国)、1995年、未公表

- 140 Effect of Dietary Exposure of Alachlor on Serum Levels of TSH in Male Long-Evans Rats (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1993年、未公表
- 141 A Study of the Effect of Alachlor on Cell Proliferation in Specific Tissues of the Rat and Mouse (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1991年、未公表
- 142 A Study of the Effect of Alachlor on Thymidine Incorporation in Specific Tissues of the Rat (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1993年、未公表
- 143 Determination of CP 50144-Derived Radioactivity in Rat (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1994年、未公表
- 144 Characterization of Covalent Adducts formed with Nasal Tissue Protein following Dietary Administration of <sup>14</sup>C-Alachlor to Female Long-Evans Rats (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1995年、未公表
- 145 Study of the Effects of Alachlor on Cellular Stress Response Genes in Rat Nasal Turbinate Tissue (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1995年、未公表
- 146 A Study of the Effect of Alachlor and Selected Metabolites on Cytotoxicity Markers in Nasal Tissue of the Long-Evans Rat (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1995年、未公表
- 147 Evaluation of Alachlor Gastric Tumors and Gastric Mucosal Thickness from Monsanto Chronic Rat Studies (GLP 対応) : American Health Foundation (米国)、1995年、未公表
- 148 アラクロール公表文献報告書(2023年、修正2024年) : 日産化学株式会社、公表
- 149 アラクロールの事前の情報募集の仕組みにおいて提供のあった文献一覧 : 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、2024年、公表
- 150 Metabolism of Alachlor Methyl Sulfide in Long Evans Rats (GLP 対応) : Monsanto Agricultural Products Company (米国)、1988年、未公表
- 151 A Study of the Distribution and Localization of Alachlor-methylsulfide in Rats Using Whole-Body Autoradiography (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1988年、未公表
- 152 A Study of the Distribution and Localization of Diethylaniline (DEA) in Rats and Mice Using Whole-Body Autoradiography (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1993年、未公表
- 153 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assays of Synthesized metabolites (代謝物[26],

- 代謝物 [24], 代謝物 [25], 代謝物 [33], 代謝物 [34]) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1985年、未公表
- 154 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assays of *N*-[2-ethyl-6-(1-hydroxyethyl)phenyl]-*N*-(methoxymethyl)-2-(methylsulfonyl)acetamide, Unpurified and Purified Samples and Impurity Fractions : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 155 Micronucleus Assay with 代謝物 [27] (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1990年、未公表
- 156 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assays of Synthesized metabolites (代謝物 [35] and 代謝中間体 A) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1985年、未公表
- 157 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assay of [*N*-(2,6-diethyl) phenyl-*N*-methoxymethyl]-2-amino-2-oxoethanesulfonic acid, sodium salt : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 158 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assay of 3-[[*N*-(2,6-diethyl)phenyl-*N*-methoxymethyl]-2-amino-2-oxoethanesulfinyl]-2-hydroxypropanoic acid, sodium salt : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 159 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assay of *N*-[(2, 6-diethyl) phenyl]-*N*-methoxymethyl-2-(hydroxy) acetamide : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 160 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assay of 2',6'-diethyl-*N*-(methoxymethyl) oxanilic acid, sodium salt : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1984年、未公表
- 161 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assays of Urine from Long-Evans Rats Treated with Alachlor : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1985年、未公表
- 162 Ames/*Salmonella* Mutagenicity Assays of Bile from Long-Evans Rats Treated with Alachlor : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1985年、未公表
- 163 Ribas G, Surralles J, Carbonell E, Xamena N, Creus A and Marcos R: Genotoxicity of the herbicides alachlor and maleic hydrazide in cultured human lymphocytes, *Mutagenesis*, 1996; 11: 221-227
- 164 染色体異常試験データ集 改訂 1998年版、監修 祖父尼俊雄、株式会社エルアイシー刊、P11~21、37、540 (1999年)
- 165 Surralles J, Catalan J, Creus A, Norppa H, Xamena N and Marcos R: Micronuclei induced by alachlor, mitomycin-C and vinblastine in human lymphocytes: presence of centromeres and kinetochores and influence of

- staining technique, *Mutagenesis*, 1995; 10: 417-423
- 166 Surralles J, Xamena N, Creus A and Marcos R: The suitability of the micronucleus assay in human lymphocytes as a new biomarker of excision repair, *Mutation Res*, 1995; 342: 43-59
- 167 Lin M F, Wu C L and Wang T C: Pesticide clastogenicity in Chinese hamster ovary cells, *Mutation Res*, 1987; 188: 241-250
- 168 Georgian L, Moraru I, Draghicescu T, Dinu I and Ghizelea G: Cytogenetic effects of alachlor and mancozeb, *Mutation Res*, 1983; 116: 341-348
- 169 Yoshida M : Chloroacetanilide herbicide-induced rat enterochromaffin cell tumors: a case study within the context of the IPCS framework, for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans : *JOURNAL OF TOXICOLOGIC PATHOLOGY*, 34(3), 213-222, 2021
- 170 Genter M B and Breckenridge C. Chloroacetanilide-Induced Nasal Carcinogenesis in Rats. In Medeiros A and Veloso C (ed.), *Nose and Viral Cancer: Etiology, Pathogenesis, and treatment*. New York, Nova Science Publishers Inc, 2010; p. 427-434.
- 171 Scippo M-L, Argiris C, Weerdt C V D, Muller M, Willemsen P, Martial J, Maghuin-Rogister G: Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors, *Anal Bioanal Chem* 2004; 78: 664-669
- 172 Catherine C. L, Gabriella A, Stella K, Won J. L, Jonathan N. H, Dale P. S, Christine G. P, Aaron B, Jay H. L and Laura E. B: Alachlor Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study: An Updated Analysis. *JNCI Natl Cancer Inst* 2018; 110(9): 950-958
- 173 Gabriella A., Jane A. H, Lifang H, Stella K, Shahinaz M. G, Sharon A. S, Jay L, Aaron B, Mirjam H, Andrea B, Dale S, Michael A and Laura B. F: Pesticide Use and Relative Leukocyte Telomere Length in the Agricultural Health Study. *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0133382
- 174 Shanna H. S, Robin L. K, Fan L, Dana B. B, Erma Z. D, J. Bruce R, Christina W, Charlene B, James W. O et al.: Semen Quality in Relation to Biomarkers of Pesticide Exposure. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111(12): 1478-1484
- 175 食品健康影響評価について（令和7年4月16日付け消食基第265号）
- 176 食品安全委員会：農薬評価書 ブタクロール（第2版）、2023年、公表
- 177 アラクロールの回答書①：日産化学株式会社、2025年、未公表
- 178 Residue Determination of Alachlor Metabolites in Milk and Beef Tissues: Monsanto Company（米国）、1984年、未公表
- 179 Residue Determination of Alachlor Metabolites in Eggs and Chicken Tissues:

- Monsanto Company (米国)、1985年、未公表
- 180 Elimination, Absorption, Tissue Distribution and Metabolism of Alachlor Ethane Sulfonate (MON 5775) in Long-Evans Rats Following oral Administration (GLP 対応) : Ceregen, A Unit of Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1995年、未公表
- 181 Acute Oral Toxicity Study in Rats with MON 5775 (GLP 対応) : Springborn Laboratories, Inc. (SLS) (米国)、1993年、未公表
- 182 A 91-Day Drinking-Water Toxicity Study in Rats with MON 5775 (GLP 対応) : Springborn Laboratories, Inc. (SLS) (米国)、1993年、未公表
- 183 A Developmental Toxicity Study of MON 5775 in Rats (GLP 対応) : Wil Research Laboratories, Inc. (米国)、1995年、未公表
- 184 Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay of MON 5775 (GLP 対応) : Monsanto Company, Ceregen Unit, Environmental Health Laboratory (米国)、1995年、未公表
- 185 Effect of MON 5775 on Cell Proliferation in the Nasal Tissue of Male F-344 Rats (GLP 対応) : Monsanto Company, Environmental Health Laboratory (米国)、1995年、未公表
- 186 Evaluation of Cell Proliferation and Measurement of Mucosal Thickness in Gastric Fundi of Rats from Study SB-92-383 (GLP 対応) : American Health Foundation (米国)、1995年、未公表
- 187 アラクロールの回答書② : 日産化学株式会社、2025年、未公表
- 188 アラクロールの回答書③ : 日産化学株式会社、2025年、未公表
- 189 食品安全委員会 : 農薬評価書 アラクロール (第2版)、2013年
- 190 B.Ireland, J.Acquavella, T. Farrell, M.Anne and T. Fuhreman: Evaluation of Ocular Health among Alachlor Manufacturing Workers, American College of Occupational and Environmental Medicine, 1994, 36: 738-742.
- 191 J F Acquavella, E Delzell, H Cheng, C F Lynch, G Johnson: Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99, Occup Environ Med 2004, 61: 680-685.
- 192 K.P.Cantor, A.Blair, G.Everett, R.Gibson, L.F.Burmeister, L.M.Brown, L.Schuman and F.R.Dick: Pesticides and Other Agricultural Risk Factors for Non-Hodgkin's Lymphoma among Men in Iowa and Minnesota, Cancer Res., 1992, 52: 2447-2455.
- 193 S.K.Hoar, A.Blair, F.F.Holmes, C.D.Boysen, R.J.Robel, R.Hoover and J.F.Fraumeni, Jr: Agricultural Herbicide Use and Risk of Lymphoma and Soft-Tissue Sarcoma, JAMA, 1986, 256: 1141-1147.
- 194 NTP Genetic Toxicity Evaluation of 2,6-Diethylaniline (2,6-DEA) in Salmonella/E.coli Mutagenicity Test or Ames Test. Study G09035 : National

Toxicology Program、2018 年、公表