

農薬評価書

アラクロール

2011年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット (経口投与) ①	9
(2) ラット (経口投与) ②	11
(2) ラット (静脈内投与)	13
(3) ラット (反復経口投与)	14
(4) ラット (慢性混餌投与)	14
(5) ラット (代謝物[24])	15
(6) マウス	16
(7) サル (経口投与)	16
(8) サル (静脈内投与) ①	17
(9) サル (静脈内投与) ②	17
(10) サル (経皮及び筋肉内投与)	17
(11) ヤギ (代謝物)	18
(12) ニワトリ (代謝物)	18
2. 植物体内運命試験	18
(1) だいず	18
(2) とうもろこし	19
(3) ほうれんそう	19
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験①	19
(2) 好氣的土壌中運命試験②	20
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	20
(4) 土壌表面光分解試験	21
(5) 土壌吸着試験	21
(6) 土壌吸脱着試験	21
(7) 土壌溶脱性試験	21
4. 水中運命試験	22
(1) 加水分解試験	22
(2) 水中光分解試験	22
5. 土壌残留試験	22

6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験	23
(2) 魚介類における最大推定残留値	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	25
(2) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ)	25
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	26
(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット及びマウス) <参考データ>	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) ①	27
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②(ラット)	29
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験③(ラット)	29
(5) 18か月間発がん性試験(マウス) ①	31
(6) 18か月間発がん性試験(マウス) ②	32
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	32
(2) 発生毒性試験(ラット)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	33
13. 遺伝毒性試験	33
14. その他の試験	37
(1) 全身オートラジオグラフィによる検討	37
(2) <i>in vitro</i> 代謝試験	38
(3) 血液との相互作用	43
(4) 復帰突然変異試験(ラット尿)	43
(5) 復帰突然変異試験(ラット胆汁)	44
(6) 肝毒性及び細胞増殖に対する影響(ラット)	44
(7) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験	45
(8) 腫瘍の総合考察	50
III. 食品健康影響評価	52
・別紙1: 代謝物/分解物略称	57
・別紙2: 検査値等略称	61
・別紙3: 作物残留試験成績	63
・参照	66

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

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

ー魚介類の残留基準設定及びポジティブリスト制度関連ー

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照3）
2007年	3月	5日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305006号）
2007年	3月	6日	関係書類の接受（参照4～6）
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	3月	27日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2008年	4月	1日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0401003号）、関係書類の接受（参照7、8）
2008年	4月	3日	第232回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	2月	17日	第28回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	3月	18日	厚生労働省から追加資料受理（参照9、10）
2010年	3月	19日	第37回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	8月	4日	第1回農薬専門調査会評価第二部会
2010年	10月	20日	第67回農薬専門調査会幹事会
2011年	3月	31日	第376回食品安全委員会（報告）
2011年	4月	5日	から5月4日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年	7月	20日	第74回農薬専門調査会幹事会
2011年	8月	23日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年	8月	25日	第396回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

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

(2006年12月20日まで)

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

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

*: 2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

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

<食品安全委員会農業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)
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

三枝順三
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

根岸友恵
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

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

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

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
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 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

酸アミド系除草剤である「アラクロール」(CAS No. 15972-60-8)について、農薬抄録及び米国資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、サル、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(だいず、とうもろこし及びほうれんそう)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

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

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：アラクロール

英名：alachlor (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-メトキシメチルアセトアニリド

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

CAS (No. 15972-60-8)

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

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

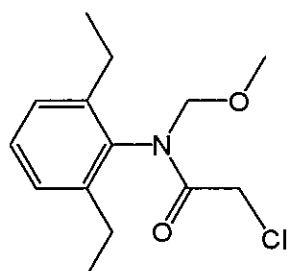
4. 分子式

$C_{14}H_{20}ClNO_2$

5. 分子量

269.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

日本においては、1970年に初めて農薬登録が取得された。海外では米国等で登録が取得されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、魚介類への残留基準の設定が要請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）及び米国資料（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～8）

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

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット（経口投与）①

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

① 吸収率

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

② 分布

いずれの投与群でも、投与240時間後（反復投与群では標識体投与240時間後）で、ほとんどの組織中において、放射能濃度が血漿中の放射能濃度より高く、特に脾臓、腎臓及び肝臓において、放射能濃度が高かった。

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

700 mg/kg体重単回経口投与群では、雌雄で血球中放射能濃度が402～529 µg/gと最も高く、脾臓（34.8～48.7 µg/g）、腎臓（18.6～23.2 µg/g）、肝臓（12.7～18.5 µg/g）、心臓（13.5～16.2 µg/g）、胸骨（11.3～16.9 µg/g）等で

比較的放射能濃度が高かった。また、眼に 10.1~10.5 µg/g の放射能が存在し、雌では卵巣における放射能濃度が 19.4 µg/g であった。

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

③ 代謝

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

アラクロールは広範に代謝され、多数の代謝物画分が存在した。

親化合物は糞中にのみ存在したが、700 mg/kg 体重投与群において 2.0% TAR 存在したのが最大であった。

尿中で同定された代謝物は 15 種類存在した。主要代謝物は[15] (1.1~10.3% TAR)、[35] (2.9~4.9% TAR)、[20] (1.8~3.6% TAR)、[32] (1.4~3.2% TAR) であり、ほかは 3% TAR 未満であった。尿中の主要代謝物は投与 12 時間後より尿中に出現し、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] (4.0~5.0% TAR) 及び[5] (3.0% TAR) であり、ほかは 0.7% TAR 以下であった。代謝物[7] (グルクロン酸抱合体)、[5]及び[15] (いずれもメルカプツール酸抱合体) は尿中及び糞中に共通して存在した。(参照 5、9)

④ 排泄

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

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

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

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

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

注) *: ケージ洗浄液を含む。

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

た。

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

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

(2) ラット（経口投与）②

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

① 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は表 3 に、血球、全血及び血漿の $T_{1/2}$ は表 4 に示されている。

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

表 3 血中放射能濃度推移

投与量	7 mg/kg 体重	70 mg/kg 体重	700 mg/kg 体重
T_{max} (時間)	8	8	48
C_{max} (μ g/g)	3.3	36.3	284
$T_{1/2}$ (時間)	436	456	559

表 4 血球、全血及び血漿における $T_{1/2}$ (時間)

	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

注) — : 不検出

② 分布

単回投与群では、血液（全血、血漿及び血球）を除く各組織¹中の放射能濃度は、投与 8 時間後までに最高濃度に達し、その後減少した。いずれの投与群で

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

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

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

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

③ 代謝

SD ラットと Long-Evans ラットにおける代謝を比較検討するため、排泄試験 [1. (2)④] で得られた尿及び糞、体内分布試験 [1. (2)②] で得られた消化管内容物及び血液を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、胆管カニューレを挿入した Long-Evans ラット（雌 1 匹）に [phe-¹⁴C] アラクロール及び ¹³C-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。親化合物は糞中にのみ存在し、1.8～2.2% TAR 存在した。

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

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

血漿中には、投与 2 時間後には親化合物、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

² 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

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

④ 排泄

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

700 mg/kg 体重単回経口投与群及び反復経口投与群では、尿中排泄が糞中排泄より少なかったが、7 及び 70 mg/kg 体重単回経口投与群では、尿中排泄が糞中排泄より多かった。(参照 5、9)

表 5 投与後 48 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

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

注) *: ケージ洗浄液を含む

** : 反復経口投与群では、最終投与後 40 日間

(2) ラット (静脈内投与)

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

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

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

表 6 投与後 48 及び 96 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

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

尿中で同定された代謝物は少なくとも 16 種類存在した。その多くは Long-Evans ラットの経口投与による試験の尿中に同定されたものと共通していた ([1]、(2)③参照)。雌雄とも多く存在した代謝物は、[35] (5.4~7.4%TAR)、[32]及び[37] (合計で 2.9~4.9%TAR) 又は[18]、[36]及び[38] (合計で 2.1~

3.6%TAR)であった。また、雌では[5]、[15]及び[27]がそれぞれ 8.7~9.9、1.8~5.9 及び 2.5~2.9%TAR 存在したが、雄ではそれぞれ 0.4~0.6、0.8~2.1 及び 1.2~1.3%TAR であった。ほかは 1.8%TAR 以下であった。

糞中で同定された代謝物は少なくとも 6 種類存在した。そのうち少なくとも 4 種類は、Long-Evans ラットの経口投与による試験の糞中に同定されたものと共通していた ([1]、[2]、[3]参照)。主要代謝物は[22] (0.8~3.3%TAR) 及び[5] (1.0~2.1%TAR) であり、ほかは 1.1%TAR 以下であった。代謝物[5]、[7]及び[35]は本試験における尿中及び糞中に共通して存在した。(参照 9)

(3) ラット (反復経口投与)

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

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

尿中及び糞中代謝物の組成は、経時的変動はほとんど認められなかった。

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

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

(4) ラット (慢性混餌投与)

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

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

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

各試験群の投与量及びラット月齢は表 7 に示されている。

表 7 各試験群の投与量及びラット月齢

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

注) 斜線：混餌投与せず

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

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

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

(5) ラット (代謝物[24])

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

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

7.93 mg/kg 体重投与群における投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 39.0～58.1 及び 10.6～24.9%TAR、投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 64.2～65.2 及び 21.9～27.9%TAR であった。いずれの投与群も、投与後 24 時間で大部分が排泄され、糞中排泄より尿中排泄がやや多かった。

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

(6) マウス

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

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

親化合物は、尿中には存在せず、糞中に雄で 1.8%TAR、雌で 2.2%TAR 存在した。

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

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

糞中では 9 種類の代謝物が同定され、最も多く存在したのは[12][56]（合計で 3.7～5.0%TAR）、次いで[5]（3.3～4.1%TAR）、[7]（1.0～2.1%TAR）[58]（0.9～1.2%TAR）、[22]（0.6～1.0%TAR）であり、それ以外に 1%TAR を超える代謝物はなかつた。（参照 8、9）（農薬抄録：IX-55～62 頁、EPA：27 頁）

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

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

(7) サル（経口投与）

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

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

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

尿中には、主要代謝物として[5]（7.5%TAR）、[15]（4.1%TAR）及び[20]（2.5%TAR）が同定された。糞中では、親化合物が 96%TRR 以上を占めていた。（参照 9、11）

(8) サル (静脈内投与) ①

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

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

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

(9) サル (静脈内投与) ②

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

投与後 24 時間の排泄率は、0.7 mg/kg 体重投与群では尿中 (洗浄液を含む) に 80.8% TAR、糞中に 4.6% TAR、70 mg/kg 体重投与群では尿中に 83.4% TAR、糞中に 6.1% TAR であり、主要排泄経路は尿中であった。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 48 時間で 93.5~96.0% TAR に達し、投与後 5 日間の総排泄率 (96.4~98.4% TAR) の 97% 以上を占めた。

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

アラクロールのサルにおける主要代謝経路は、主としてグルタチオン抱合体 [2] が生成され、メルカプツール酸経路を経てメルカプツール酸抱合体 [5] 及びシステイン抱合体 [4] が生成されるものと考えられた。また、チトクローム P-450 による酸化代謝を経てグルタチオン抱合された後 2 級アミドメルカプツール酸抱合体 [15] を生成するものと考えられた。(参照 5、9)

(10) サル (経皮及び筋肉内投与)

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

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

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)

(11) ヤギ (代謝物)

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

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

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

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

(12) ニワトリ (代謝物)

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

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

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

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

2. 植物体内運命試験

(1) だいず

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

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

茎葉部及び可食部から、親化合物は検出されなかった。

茎葉部からは 7 種類の代謝物が同定され、[69]が 13.0% TRR (4.4 mg/kg) と

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

最も多く、[63]、[61]、[49]及び[60]がそれぞれ 10.0、8.9、7.8 及び 4.2%TRR (それぞれ 3.4、3.0、2.7 及び 1.4 mg/kg)、[48]及び[59]が 0.9~1.0%TRR であった。

可食部で同定された代謝物は、[63]、[67]及び[59]であり、それぞれ 10.0、5.0 及び 3.2%TRR (それぞれ 0.04、0.02 及び 0.01 mg/kg) であった。そのほか、茎葉部及び可食部には同定されない微量の代謝物が多数存在した。(参照 9)

(2) とうもろこし

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

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

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

(3) ほうれんそう

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

茎葉部に存在した放射性残留物は、0.19 mg/kg であった。

親化合物は検出されず、代謝物として[48]、[49]、[54]及び[59]がそれぞれ 4.6、7.5、8.6 及び 7.9 %TRR (0.01~0.02 mg/kg) 存在した。

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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

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

土壌から抽出された放射能は、処理直後の 99.1~99.5%TRR から、試験終了時の 7.4~8.9%TRR にまで減少した。試験終了時までに発生した ¹⁴CO₂ は、シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 26.5、30.3 及び 16.2%TRR であり、試験終了時には 17.6~19.5%TRR の放射能が土壌結合性であった。

土壌中の親化合物は、いずれの土壌中も経時的に減少し、試験終了時に 0.7~

2.5% TAR であった。主要分解物はいずれの土壌でも[48]及び[59]で、最大値は、シルト質壤土では試験開始 28 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 14.9 及び 22.4% TAR、埴壤土では試験開始 50 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 24.9 及び 12.7% TAR、砂壤土では試験開始 28～50 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 16.6 及び 19.7% TAR であった。[48]及び[59]は、最大値に達した後減少し、試験終了時には[48]が 11.2～18.6% TAR、[59]が 2.9～13.4% TAR であった。

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

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

(2) 好氣的土壌中運命試験②

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

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

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

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

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

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

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

(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

[car-¹⁴C]アラクロールを湖水/湖水底土 (米国) の水/底質系に 1.67 mg/kg の

用量で添加し、140 日間インキュベートする嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

試験終了時まで発生した $^{14}\text{CO}_2$ は 0.4% TAR であった。アラクロールは速やかに分解され、試験開始 1 日後に 67% TAR、試験終了時に 1.3% TAR であった。分解物は、[52] が試験開始 21 日に最大 35.3% TAR に達し、その後減少して試験終了時に 12.7% TAR となったが、それ以外には分解物として確認された成分はなかった。

アラクロールの推定半減期は 3~4 日と算出された。(参照 9)

(4) 土壤表面光分解試験

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

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

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

(5) 土壤吸着試験

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

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

(6) 土壤吸脱着試験

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

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は、シルト質壤土及び底土でそれぞれ 1.5 及び 12.8 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は、それぞれ 122 及び 916 であった。

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

(7) 土壤溶脱性試験

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

浸出液中には、シルト質壤土、埴壤土並びに砂壤土①及び②で、それぞれ 80.2、0.6、91.8 及び 42.2% TAR の放射能が存在した。シルト質壤土並びに砂壤土①及び②では、浸出液中の放射能の 99% 以上が親化合物及び分解物 [52] であった。埴壤土では、浸出液中の放射能のうち、23% が分解物 [52]、19% が [13]、5% が [24] であった。

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

浸出液中の放射能は 30.3%TAR であった。浸出液中には親化合物を含め 7 種類の成分が同定されたが、いずれも 0.7%TAR を超えるものではなかった。土壌中には、親化合物を含め 9 種類の成分が存在した。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

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

(2) 水中光分解試験

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

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

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

5. 土壌残留試験

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

表 8 土壌残留試験成績 (推定半減期)

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

注) *: 容器内試験では純品、圃場試験では乳剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜及び果実を用い、アラクロール、アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計又は 2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル) アセトアニリド系代謝物を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。アラクロールの可食部における最高値は、最終散布 21 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.013 mg/kg であった。アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計の可食部における最高値は、最終散布 45 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.49 mg/kg、2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル) アセトアニリド系代謝物は、いずれも定量限界未満であった。（参照 9）

(2) 魚介類における最大推定残留値

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

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

7. 一般薬理試験

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

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	78.1	313	中枢神経系の興奮、行動の非特異的な抑制 1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
		日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (経口)	313	1,250	行動、体性神経系項目、自律神経系項目に非特異的な抑制性の異常 1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 10	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	睡眠時間延長 1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250 (経口)	313	1,250	電気活性低下 1,250 mg/kg 体重投与群で全例死亡

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
正常体温	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250 (経口)	313	1,250	体温低下 1,250 mg/kg 体重投与群で全例死亡	
自律神経系	Hartleyモルモット	雄 4	0, 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	直接作用は認められず NA 及び高濃度カリウム惹起収縮はそれぞれ 10 ⁻⁴ 及び 10 ⁻⁵ g/mL で抑制	
循環器系	呼吸、血圧、心電図、心拍数	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250 (経口)	313	1,250	呼吸数減少、血圧低下、心拍数増加 1,250 mg/kg 体重投与群で全例死亡
消化器系	炭末輸送能	ICRマウス	雄 10	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (経口)	313	78.1	炭末輸送能抑制 1,250 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	摘出回腸	Hartleyモルモット	雄 4	0, 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	自動運動抑制 ACh、His 及び高濃度カリウム収縮の抑制
骨格筋	横隔膜神経筋標本	SDラット	雄 4	0, 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL (in vitro)	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	筋刺激及び神経刺激による収縮の抑制
血液	溶血凝固	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250 (経口)	313	1,250	血漿 Hb 濃度及び PT 時間の極軽微な増加

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

8. 急性毒性試験

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

表 10 急性毒性試験結果概要 (原体)

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

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

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量⁴増加が、それぞれ認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (274 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (235 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 9)

(2) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。5 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量の増加が認められたが、対応する病理組織学的所見及び血

⁴ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

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

液生化学的検査項目の変化が観察されなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

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

(参照 5、9)

表 11 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、200、1,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット及びマウス）〈参考データ〉

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

ラットでは、検体投与の影響は認められなかった。

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

本試験における無毒性量は、ラットでは雌雄とも本試験の最高用量 800 ppm（ラット雄の概算値で 40 mg/kg 体重/日）、マウスでは雄で本試験の最高用量 800 ppm、雌で 100 ppm（ラット雄の概算値で 5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 9）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で下痢、粘液便、流涎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 5、9)

表 12 1年間慢性毒性試験試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

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

各投与群に認められた毒性所見は表 13 に、投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 14 に示されている。

胃で認められた腫瘍について、パネルミーティング⁶による再評価が実施された。結果は表 15 に示されている。胃で認められた腫瘍の多くは神経内分泌細胞（ECL 細胞）由来の悪性神経内分泌細胞腫と診断され、126 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄において腺胃腫瘍発生動物数及び悪性神経内分泌細胞腫発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、14 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でぶどう膜の障害等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 14 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（胃腫瘍の再評価については[14. (7)⑨]参照、胃、鼻腔及び甲状腺の腫瘍発生機序については[14. (7)]参照）（参照 5、9、12）

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

表 13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
126 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・肝絶対及び比重量増加、脾比重量増加 ・白内障、網膜変性、虹彩萎縮 ・膀胱移行上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・白内障、網膜変性、虹彩萎縮 ・肝細胞細胞質層状構造 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・肝表面（Dimpling of liver surface）の陥凹 ・膀胱移行上皮過形成
42 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞細胞質すりガラス様変性 ・肝細胞細胞質層状構造 ・小葉中心性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞細胞質すりガラス様変性
14 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・ぶどう膜の障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加（42 mg/kg 体重/日投与群を除く） ・飲水量減少 ・ぶどう膜の障害

表 14 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 の直接確率法、* : p<0.05、** : p<0.01

表 15 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#	0	0	0	2#
・悪性混合胃腫瘍	0	0	0	4#	0	0	1#	1#
・悪性神経内分泌細胞腫	0	0	0	10*	0	0	0	20**

注) 8例については再評価できなかったため、オリジナルの診断名で分類した。

: 再評価できず、オリジナルの診断名で分類

Fisher の直接確率検定法 * : p<0.01、** : p<0.001

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②(ラット)

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

15 mg/kg体重/日投与群の雌で死亡率増加傾向及びぶどう膜変性が認められた。病理組織学的検査において、非腫瘍性病変として、15 mg/kg体重/日投与群の雌雄で鼻粘膜下腺過形成及び鼻腔の炎症が認められた。

鼻腔呼吸上皮腺腫及び胃の腺癌の発生頻度については、表16に示されている。

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

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

表16 鼻腔呼吸上皮腺腫及び胃腺癌の発生頻度(全動物)

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

Fisherの直接確率法、** : p<0.01

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験③(ラット)

先に実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①[12.(2)]において雌雄で認められた腫瘍及び眼病変について、回復効果及び潜伏期間を検討するため、Long-Evansラット(投与群:雌雄各100匹、対照群:雌雄各6匹)を用いた最長2年間混餌(原体:0及び126 mg/kg体重/日)投与による慢性毒性/発がん性併合試験(追加試験)が実施された。各試験群及び試験条件は表17に示されている。

表17 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 18 に示されている。

I 群の雌は、III群の雌に比べて、体重増加抑制が認められた。

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

各試験群で認められた病理所見は、表 19 に示されている。

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

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

腫瘍の発生頻度は表 20 に示されている。I 群では雌雄とも腺胃の癌肉腫が認められたことから、腺胃の腫瘍は長期投与によって発生したものと考えられた。また、甲状腺腺腫及び腺癌も、投与期間の長期化により発生が増加すると考えられた。

また、胃腫瘍に関するパネルミーティングによる再評価結果は表 21 に示されている。(参照 5、9、12)

表 18 2年間慢性毒性/発がん性併合試験③(ラット)における死亡率

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

表 19 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"> ・眼両眼房への血漿の漏出 ・鼻粘膜下腺増生、前胃及び膀胱粘膜の増生 ・甲状腺濾胞上皮のう胞/腺腫様のう胞 II 群 <ul style="list-style-type: none"> ・眼変性性病変 III 群 <ul style="list-style-type: none"> ・眼変性性病変 ・肝変異肝細胞巣 ・鼻粘膜下腺の増生

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験③（ラット）における腫瘍の発生頻度

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

Fisher の直接確率法 * : p<0.05

1) : 甲状腺小胞状腺癌に関しては、検査匹数は 20 例

表 21 パネルミーティングの再評価による胃腫瘍診断名及び発生頻度

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

Fisher の直接確率法 * : p<0.05

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

(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①

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

死亡率に検体投与の影響は認められなかった

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

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

おける増加は、検体投与によるものとは考えられなかった。

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

表 22 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"> 肝絶対及び比重量増加 鼻甲介嗅上皮好酸性化 慢性腎炎 腎尿細管上皮鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 胸骨線維性骨異栄養症
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 	400 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

(6) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

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

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

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

表 23 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	<ul style="list-style-type: none"> 飲水量増加 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 飲水量増加 肝絶対及び比重量増加
78 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対及び比重量増加 	78 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なし
26 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

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

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

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

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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

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

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 5、9)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 5、9)

1.3. 遺伝毒性試験

アラクロール (分析用標準品及び原体) の遺伝毒性に関しては、標準的な試験を始め、多くの種類の試験が実施されており、結果は表 24 に示されている。DNA 傷害誘発性に関しては、枯草菌を用いる試験で陰性、*in vivo/in vitro* の UDS 試験においても総合判断として陰性、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメットアッセイでも陰性であり、DNA に直接傷を付けるものではないものと考えられた。細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 試験の結果は陰性であり、遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。一方、*in vitro* における染色体異常誘発性に関しては、複数の試験で陽性が確認された。ただし、ラット及びマウスを用いて、最大耐量まで実施された、*in vivo* における染色体異常誘発性を検出する試験系においてはすべて陰性であり、*in vitro* で観察された染色体異常誘発が生体内で起こるとは考え難い。また、鼻部腫瘍が遺伝毒性に起因するとも考え難い。以上を総合的に判断すると、アラクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 5、9)

表 24 遺伝毒性試験概要 (分析用標準品及び原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験*	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/7 [°] イス	陰性
	復帰突然変異試験*	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	50~5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9) ラット、マウス、サル nasal turbinate S9 使用	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 遺伝子座)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	① 15~200 µg/mL (+S9 2%) 15~150 µg/mL (-S9) ② 30~330 µg/mL (+S9 5%)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IL)	① 5~20 µg/mL (+/-S9) ② 20~80 µg/mL (+/-S9) マウス S9	陽性
		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	1.25~20 µg/mL (+/-S9)	陽性
		ヒトリンパ球	1~40 µg/mL	陽性
		ヒトリンパ球	1~20 µg/mL	陽性
		ヒトリンパ球	① 1~20 µg/mL (-S9) ② 40~320 µg/mL (+/-S9) 動物由来 S9	陽性
		ヒトリンパ球 ヒトリンパ球	5~20 µg/mL 1~20 µg/mL	陽性 陽性
in vitro / in vivo	UDS 試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	50、200、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 2 及び 12 時間後にと殺)	陽性 ¹⁾
	UDS 試験*	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、200、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 2 及び 12 時間後にと殺)	陰性 ²⁾
in vivo	小核試験	Long-Evans ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) (処理 24、48 及び 72 時間後にと殺)	陰性
		ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄各 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (処理 24 及び 48 時間後にと殺)	陰性