

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
染色体異常試験	SD ラット（骨髄細胞） （一群雌雄各 24 匹）	100、330、1,000 mg/kg 体重 （単回経口投与） （投与 6、12 及び 24 時間 後にと殺）	陰性
コメット アッセイ	Wistar ラット（鼻部上皮細胞） （雄、使用匹数不明）	126 mg/kg 体重/日 （1 週間混餌投与）	陰性

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

*：分析用標準品を用いて試験が実施された。他の試験は原体が用いられた。

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

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

代謝物[19]、[24]、[25]、[26]、[27]、[33]、[34]、[35]、[39]、[48]、[55]、[57]、[59]並びに代謝中間体[31]及び A の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物[27]のマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。代謝物[27]、[35]及び代謝中間体 A は、細菌を用いた復帰突然変異試験において、*S. typhimurium*TA100 株に対し代謝活性化存在下及び非存在下で復帰突然変異誘発性を示した。代謝中間体 A は最高濃度で溶媒対照の 2 倍程度の弱い陽性反応であった。また、ラットの尿中の主要代謝物である代謝物[27]及び[35]についても、非常に高用量で溶媒対照の 2 倍程度の弱い陽性反応であったこと、アカゲザルによる体内運命試験では尿中の主要代謝物ではなかったこと、原体では陰性の結果であったこと等、これらの代謝物等に関して、生体にとって特段問題となる遺伝毒性があるとは考えがたい。代謝物[19]及び代謝中間体[31]は、細菌を用いた復帰突然変異試験において弱陽性の結果となっているが、アカゲザルによる体内運命試験では尿中の主要代謝物としては検出されていないこと、原体の結果等から、これらの代謝物では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性があるとは考えがたい。その他の代謝物の試験結果はすべて陰性であった。（参照 5、9）

表 25 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験		対象	処理濃度	結果
代謝物[19]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100, TA1535 株)	20~10,000 µg/7° レット (+/-S9) マウス nasal turbinate S9 使用	弱 陽性
代謝物[24]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[25]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[26]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[27]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陽性 ¹⁾
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	1,250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) (投与 24 及び 48 時間後に と殺)	陰性
代謝物[33]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[34]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[35]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陽性 ¹⁾
代謝物[39]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[48]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[55]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[57]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物[59]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝中間体 [31]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	20~10,000 µg/7° レット (+/-S9) マウス nasal turbinate S9 使用	弱 陽性
代謝中間体 A	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/7° レット (+/-S9)	陽性 ²⁾

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1)TA100 に対し、代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性

2)TA100 に対し、代謝活性化系存在下最高用量のみで陽性

14. その他の試験

(1) 全身オートラジオグラフィーによる検討

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

① ラット、マウス及びサル

Long-Evans ラット（一群雌 2 匹）、ICR マウス（一群雌 2 匹）及びリスザル（一群雄 2 匹）に[$phe-^{14}C$]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[$phe-^{14}C$]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）

② ラット及びハムスター

アラクロールの鼻部への局在を検討するために、Long-Evans ラット、SD ラット、Fischer ラット及びゴールデンハムスター（いずれも一群雌 2 匹）に[$phe-^{14}C$]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 26 に示されており、ラットでは系統により僅かな差が認められた。また、ゴールデンハムスターでは、主要排泄経路は尿中であった。

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

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

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

（参照 5、9）

表 26 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	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
排泄率	34.6	46.7	37.6	46.8	44.2	35.6	65.9	13.8

③ ラット (代謝物[24])

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

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

④ ラット及びマウス (代謝物[19])

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

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

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

(2) *in vitro* 代謝試験

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

① ラット (肝臓及び腎臓)

ラット (系統不明) 腎から調製した S9 画分又は肝サイトソー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 27 に示されている。(参照 9)

表 27 *in vitro* 代謝試験における基質、反応系及び生成物

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

② ラット（反復及び単回投与による影響）

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

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

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

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

③ ラット、マウス及びサル（肝臓及び腎臓）

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

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

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

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

は腎臓で僅かに活性を示し、肝臓ではほとんど活性がなかった。(参照 9)

④ ラット (肝臓、腎臓、肺、鼻部及び胃)

Long-Evans ラット (雄、匹数不明) から調製した肝臓、腎臓、肺、鼻甲介及び胃 (前胃及び腺胃) の S9、ミクロソーム及びサイトソール画分を、アラクロール存在下、37°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 28 に示されている。

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

表 28 *in vitro* 代謝試験における肝臓及び鼻甲介の反応速度の比較

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

⑤ ラット及びマウス (肝臓及び鼻部)

Long-Evans ラット (雄 20 匹) 及び ICR マウス (雄 100 匹) から調製した肝臓及び鼻甲介のミクロソーム及びサイトソール画分を、アラクロール存在下でインキュベートする試験が実施された。

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

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

以上から、ラットでは [76] の前駆体である [68] がマウスより多く生成し、さら

に肝臓では[20]に代謝され排泄されやすいが、鼻部では滞留する可能性が示唆された。(参照 5、9)

⑥ ラット、マウス及びサル (肝臓)

Long-Evans ラット (雄)、ICR マウス (雌) 及びアカゲザル (雄 2 匹、雌 1 匹) から調製した肝切片 (0.2 mm 厚) を、[phe-¹⁴C]アラクロール存在下 (0.05 及び 0.5 mM)、37°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 mM 添加群では、試験開始後 2 時間で、ラット、マウス及び雄サルで 81~87% TAR、雌サルで 98% TAR のアラクロールが、試験開始後 4 時間では、全動物種で 94.7~99.4% TAR のアラクロールが、それぞれ代謝された。0.5 mM 添加群では、試験開始後 2 時間で、ラット、マウス、雄サル及び雌サルでそれぞれ 36.9、47.8、44.2 及び 53% TAR のアラクロールが、4 時間で 45.3~50.3% TAR のアラクロールが代謝された。

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

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

⑦ ラット及びサル (肝臓及び鼻部)

Long-Evans ラット (雄) 及びリスザル (雄 2 匹、雌 1 匹) から調製した肝臓及び鼻甲介のサイトソール及びミクロソーム画分を、[phe-¹⁴C]アラクロール、¹⁴C-[19]又は ¹⁴C-[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 (反応 1)、[31]の加水分解による[19]の生成 (反応 2)、[19]の水酸化による[68]の生成 (反応 3) に関して、ラット及びサルの反応速度が表 29 に示されている。また、ラットとマウスを比較した試験[1. (11)⑤]の結果も表 29 に示されている。

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

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

表 29 ラット及びサルの肝臓及び鼻部の反応速度の比較

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

注) *: ラット及びマウスの比較試験 [1. (11)⑤] から得られた値

⑧ ラット及びヒト (肝臓及び鼻部)

Long-Evans ラット (雄) 及びヒト (死亡した男性及び女性) から調製した肝臓及び鼻甲介のサイトソーム及びマイクロソーム画分を、[phe-¹⁴C]アラクロール、¹⁴C-[13]、¹⁴C-[19]又は ¹⁴C-[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%であった。

アラクロールのグルタチオン抱合化、[31]の加水分解による[19]の生成、[13]の加水分解による[19]の生成、[19]の水酸化による[68]の生成に関して、ラット及びヒトの反応速度を比較した場合、いずれもヒトよりラットで大きかった。特に、鼻甲介におけるアラクロールのグルタチオン抱合化に関しては、ラット/ヒト比が 33、[19]から[68]の生成に関しては、ラット/ヒト比が 130 であった。それ以外の反応初速度は、ラット/ヒト比が 4.0~7.5 であった。

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

⑨ ラット及びヒト (鼻部、代謝物[33])

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

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

(3) 血液との相互作用

① 各血液画分におけるアラクロール分布 (ラット)

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

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

② 各血液画分におけるアラクロール分布 (ラット、マウス、サル及びヒト)

アラクロールを投与した Long-Evans ラット、マウス、サル及びヒト (ラット及びマウスの系統、サルの種、性別、例数、アラクロール投与方法等詳細不明) の血液を分画し、各画分における放射能の存在比率を検討された。

結果は表 30 に示されている。

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

表 30 ラット、マウス、サル及びヒト血液の各画分ごとの放射能存在比率 (%)

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

注) 血液中の全放射能に対する、各画分における放射能存在比率

(4) 復帰突然変異試験 (ラット尿)

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

試験の概要は表 31 に示されている。

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

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

表 31 復帰突然変異試験概要 (ラット尿)

試験	投与検体 (投与量)	動物数	対象	尿処理量
I	アラクロール (700 mg/kg 体重)	雌 4 匹	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	5~500 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		

(5) 復帰突然変異試験 (ラット胆汁)

胆管カニューレを挿入した Long-Evans ラットにアラクロールを単回静脈内 (純度 99%以上: 0 及び 70 mg/kg 体重、溶媒: 80%エタノール水溶液) 投与し、投与後 3 時間採取した胆汁を検体として、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また、陽性対照として、2-AAF を単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) したラットの胆汁を検体とした試験も実施された。

試験の概要は表 32 に示されている。

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

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

表 32 復帰突然変異試験概要 (ラット胆汁)

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

(6) 肝毒性及び細胞増殖に対する影響 (ラット)

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

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

肝組織における細胞増殖活性を、増殖性細胞核抗原 (PCNA) 免疫染色の標

識率を指標に測定したところ、増殖活性の有意な増加は認められなかった。

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

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

(7) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験

① 二段階発がん試験 (ラット)

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

試験群構成は表 33 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 33 二段階発がん試験 (ラット) の試験群構成

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

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

T2 及び T3 群の雌雄で眼の混濁が認められ、雄より雌で顕著であった。T3 群の雄を除き、全投与群で腹部の腫大が認められ、この所見が認められたラットすべてで、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 34 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)

(胃粘膜萎縮については [14. (7)⑨] 参照)

表 34 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

注) #: 前胃にみられる 1 個以上の下記の腫瘍を含む:

扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、原位置における癌、未分化癌及び基礎細胞癌

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

② 甲状腺ホルモンに対する影響 (ラット)

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

体重に検体投与の影響は認められなかった。

投与開始 7 日後以降試験終了時 (投与開始 120 日後) まで、アラクロール投与群で肝絶対重量の増加が、14 日後以降で甲状腺絶対重量の増加 (対照群の 121~126%) が認められた。この間、血清 TSH が有意に上昇 (対照群の 139~209%) していた。また、血清 T_3 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_4 は一定の傾向を示さなかった。

回復群では、肝絶対重量、 T_3 、 T_4 及び TSH は対照群と同等に回復したが、甲状腺絶対重量は対照群より増加していた (対照群の 115%)。

肝 UDPGT 活性を測定したところ、アラクロール投与により活性の増加が認められた。 p -ニトロフェノールを基質とした場合は、試験期間を通じて有意に

増加（対照群の 138～285%）していた。T₄を基質とした場合は、試験期間を通じて対照群より高かった（対照群の 117～194%）ものの、有意差は投与開始 14 及び 28 日後にのみ認められた。回復群ではいずれの基質を用いた場合でも、活性は対照群と同等であり、又は減少し、有意差は認められなかった。

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

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

③ 細胞増殖に対する影響（ラット及びマウス）

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

試験群及び試験条件は表 35 に示されている。

表 35 細胞増殖に対する影響試験の試験群及び試験条件

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

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

試験 I では、アラクロール投与開始 10 日後に、全投与群で鼻甲介の増殖活性の増加が認められたが、投与開始 30 及び 60 日後には、アラクロール 1 mg/kg 体重/日投与群は対照群と同等であり、126 mg/kg 体重/日以上投与群で対照群より細胞増殖活性が増加した。肝臓では、アラクロール投与開始 1 日後には 126 mg/kg 体重/日投与群で、投与開始 10 日後には全投与群で、それぞれ細胞増殖活性増加が認められたが、投与開始 30 日以降は、投与群と対照群の細胞増殖活性は同等であった。腺胃では、アラクロール投与開始 10 日後以降、252 mg/kg 体重/日投与群で細胞増殖活性増加が認められた。甲状腺では、対照群のデータが変動が大きく、アラクロールの影響を判定するのは困難であった。

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

試験 III では、マウス鼻甲介において、アラクロール投与群で有意な細胞増殖

活性増加は認められなかった。(参照 5、9)

④ 細胞増殖に対する影響 (ラット)

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

試験群及び試験条件は表 36 に示されている

表 36 細胞増殖に対する影響試験の試験群及び試験条件

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

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

死亡例はなく、体重に検体投与の影響は認められなかった。

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

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

⑤ 肝臓及び鼻甲介における DNA 共有結合 (ラット)

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

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

⑥ 鼻甲介におけるタンパク共有結合 (ラット)

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

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

のであることが示唆された。

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

⑦ 鼻甲介における細胞ストレス応答遺伝子に対する影響 (ラット)

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

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

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

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

⑧ 鼻甲介における細胞毒性に対する影響 (ラット)

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

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

⑨ 胃腫瘍及び胃粘膜の厚さに対する影響 (ラット)

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

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[12. (2)]のアラクロール

⁷ 酸アミド系除草剤ブタクロール[N-プトキシメチル-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。

126 mg/kg 体重/日投与群の雌 17 例及び雄 3 例の胃腫瘍を再評価した結果、全例に低分化型胃カルチノイド又はその亜型が認められ、ブタクロール投与で報告された胃腫瘍と類似するものであった。

ラットを用いた二段階発がん性試験[12. (7)①]における胃粘膜の厚さを測定したところ、アラクロール 126 mg/kg 体重/日のみを投与した対照群の雌では、胃底腺粘膜の厚さが有意に減少した。結果は表 37 に示されている。これは、ブタクロールを 3,000 ppm で 20 カ月間投与した際に認められたものと同様の所見であった。(参照 9)

表 37 雌ラットの胃粘膜の厚さ (mm)

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

注) *** : $p < 0.0001$

(8) 腫瘍の総合考察

ラットで認められた腺胃、鼻腔及び甲状腺腫瘍について、以下のように考察した。

① 腺胃腫瘍

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

a 胃底腺粘膜の萎縮（腺胃のグルタチオン減少が関与している可能性あり）

b 粘膜萎縮に伴う壁細胞の著しい減少による低塩酸症と、その結果引き起こされる胃液 pH の上昇

c pH 上昇による血清中のガストリン濃度の上昇、ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖

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

② 鼻部腫瘍

アラクロールの遺伝毒性については、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメ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イミン (DABQI) 代謝物が鼻部タンパク質に結合し、酸化ストレスを誘発して鼻部嗅上皮細胞を傷害し、それに対する増殖反応を繰り返すことにより、鼻部に腫瘍を誘発するものと考えられた。ただし、細胞増殖活性には閾値が認められた。

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

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

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

③ 甲状腺腫瘍

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

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アラクロール」の食品健康影響評価を実施した。

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

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

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

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

アラクロール、2',6'-ジエチルアニリド系代謝物及び 2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系代謝物を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。アラクロールの可食部における最高値は、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大値は、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。また、魚介類における最大推定残留値は 0.052 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アラクロール投与による主な影響は、肝臓（脂肪化等）、眼（網膜変性等）、鼻腔（炎症）、腺胃（粘膜萎縮）及び甲状腺（ろ上皮のう胞）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。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験①、②及び③において、126 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腺胃における腫瘍、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で鼻腔における腫瘍、126 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺における腫瘍の発生頻度が増加した。これらの腫瘍の発生機序に関する試験が実施され、それらを併せて総合的に評価した結果、腺胃における発がん機序については不明な部分は残されているが、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられたことも併せて考えると、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

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

各試験の無毒性量等は表 38 に示されている。

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

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であったので、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。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 38 各試験における無毒性量の比較

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

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

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

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

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2) ラット雄の最終体重で算出した概算値

<別紙1：代謝物/分解物略称>

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

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

記号	略称	化学名
[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
[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
[60]	3級アミド配糖体	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(ヘキソースピラノシルオキシ)- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[61]	—	<i>N</i> [2-エチル-6-[1-(ヘキソースピラノシルオキシ)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[63]	—	2'-エチル-6'(1-ヒドロキシエチル)- <i>N</i> (メトキシメチル)オキサニル酸 又は 2-[<i>N</i> [2-エチル-6(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキソ酢酸 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

記号	略称	化学名
[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
[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)]
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HE	ヘマトキシリン・エオジン
His	ヒスタミン
hsp70	熱ショックタンパク
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
MNNG	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
NA	ノルアドレナリン
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NSE	ニューロンスペシフィックエノラーゼ
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

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

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

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)			
					最高値	平均値	アラクロール+ 代謝物A群 ^c		代謝物B群 ^c	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値					
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	2	16	<0.005	<0.005	/	/	/	/
	1			15	<0.005	<0.005				
いちご (果実) 1971年度	1	860×2	2	72	<0.005	<0.004	/	/	/	/
	1			77	<0.005	<0.004				
いちご (果実) 1985年度	1	860	1	110	<0.005	<0.005	0.04	0.03*	<0.02	<0.02
	1	860×2	2	110	<0.005	<0.005	0.07	0.05	<0.02	<0.02
	1	645×2	2	116	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ぶどう (果実) 1983年度	1	4,300 ×2	2	36	<0.005	<0.005	/	/	/	/
	1			34	<0.005	<0.005				

注) 剤型はすべて乳剤

- 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- PHIが申請された使用方法よりも短い場合、日数にbを付した。
- 複数の試験機関で、検出限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した(例えばA機関で0.006検出され、B機関で<0.008の場合、<0.008とした)。
- c: 代謝物の値はアラクロールに換算して記載した。
 代謝物A群: 2,6-ジエチルアニリド系代謝物、代謝物[48]、[54]、[55]、[59]、[60]、[66]等を含む(換算係数 アラクロール/代謝物A群=1.81)。
 代謝物B群: 2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系代謝物、代謝物[49]、[61]、[63]、[67]、[69]等を含む(換算係数 アラクロール/代謝物B群=1.63)。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け、厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日付けで厚生労働大臣より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録アラクロール（除草剤）（平成 19 年 3 月 20 日改訂）：日本モンサント株式会社、一部公表
- 5 US EPA : Alachlor:PP#8F05000 and 8F5025. FQPA Human Health Risk Assessment for Section 3 New Uses on Cotton,Sunflower,and for Inadvertent Tolerances on Various Rotational Crops(Cereal Grains and nongrass Animal Feeds). PC Code:090501. DP Barcode D330812,247976 (2007)
- 6 食品健康影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日付け、厚生労働省発食安第 0305006 号）
- 7 食品健康影響評価について（平成 20 年 4 月 1 日付け、厚生労働省発食安第 0401003 号）
- 8 アラクロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 9 農薬抄録アラクロール（除草剤）（平成 20 年 2 月 17 日改訂）：日本モンサント株式会社、一部公表
- 10 アラクロールの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：日本モンサント株式会社、2010 年、未公表
- 11 アラクロールのアカゲザルにおける単回経口投与による代謝物の定量及び同定試験（GLP 対応）：ホワイト サンド リサーチセンター、モンサント カンパニー・アグリカルチュラルグループ、1995 年、未公表
- 12 クロロアセトアニリド系除草剤アラクロールおよびブラクロールの投与によりラットにおいて誘発された胃腫瘍について合意された診断とその発生機序の基本的枠組み：日本モンサント株式会社、2010 年、未公表
- 13 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書 ブタクロール、2011 年、公表予定

**アラクロールの食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成23年4月5日～平成23年5月4日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>【意見1-1】 日本では、1997年の厚生労働省の評価で、アラクロールのADIは0.005 mg/kg 体重/日とされてきたが、これを0.01 mg/kg 体重/日に緩和することには反対である。</p> <p>[理由]</p> <p>1. ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験(2)でNOAELは0.5 mg/kg 体重/日とされている。その2倍のNOAEL: 1 mg/kg 体重/日のイヌの1年間慢性毒性試験を採用すべきでない。</p>	<p>【回答1-1】</p> <p>理由1. について ラット2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(2)について、農薬専門調査会は、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた鼻腔の腫瘍等を根拠に、無毒性量を2.5 mg/kg 体重/日と判断しました。なお、2.5 mg/kg 体重/日投与群において認められた所見については、以下の①②の理由により投与に関連しないと判断しております。</p> <p>① 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に認められた胃の腺癌については、高用量群（15 mg/kg 体重/日）において同腫瘍の発生はなく、2年間慢性毒性/発がん性併合試験①（ラット）の低用量群（14 mg/kg 体重/日）でも胃に所見が認められなかったこと。</p> <p>② 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌1例で認められた鼻腔呼吸上皮腺腫については、同群で鼻腔の炎症又は過形成が認められなかったこと。</p> <p>農薬専門調査会では、2年間慢性毒性試験</p>

<p>2. アラクロールの水汚染が知られており、代謝分解物であるジエチルアミノフェノールやエタンスルホン酸やオキサニル酸系化合物の毒性についても懸念される。</p> <p>3. アラクロールの農薬抄録が、公開されておらず、メーカー提出の毒性試験データが不明なまま、毒性評価ができない。</p> <p>4. ラットに発がん性がみられているのに、ヒトの疫学調査（農薬使用者、農薬メーカー労働者を含む）について、評価がなされないまま、ADIの緩和がなされようとしている。</p>	<p>/発がん性併合試験(2)（ラット）を含め各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として設定しております。</p> <p>理由2. について 農薬専門調査会では、食品中の残留農薬について食品健康影響評価を行っております。いただいた水汚染に関する御意見はリスク管理機関である厚生労働省、農林水産省、環境省に情報提供させていただきます。</p> <p>理由3. について 農薬専門調査会幹事会の審議剤のうち、公開で審議された農薬の農薬抄録は農薬専門調査会幹事会終了後に食品安全委員会事務局内において閲覧可能となっており、アラクロールについても閲覧できます。 なお、当該農薬抄録は、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害する恐れのある部分については、非公開としております。</p> <p>理由4. について アラクロールについては、本剤の製造工場の労働者を対象とした疫学調査が実施（1995年、米国）され、この結果は農薬抄録に記載されております。農薬専門調査会は、食品中に農薬が残留した場合の健康影響評価を行っており、この疫学調査の結果は評価の対象とはしておりませんが、一般の人よりも暴露量が高いと考えられる工場労働者において、健康影響及び死亡率の増加は認められなかったとされています。 なお、いただいた御意見は作業安全等リスク管理に関連する内容と考えられることから、厚生労働省、農林水産省、環境省に情報提供させていただきます。</p> <p>以上により、農薬専門調査会では適切に評</p>
--	--

【意見 1-2】

ラットの発がん性試験で、雌雄に腺胃、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、「生体にとって問題となるような遺伝毒性はない」とされた。

閾値は、鼻腔や甲状腺、胃潰瘍などの疾病を有していたり、それらの組織にがんを発症している人に対しても、健康な人と同様とみなされるのか説明願いたい。

[理由]

1. いくつかの遺伝毒性試験で、陽性と判定されている。

価を行っており、ADIは0.01mg/kg体重/日で妥当であると考えています。

【回答 1-2】

理由 1. について

染色体異常試験等、*in vitro* におけるいくつかの遺伝毒性試験では陽性の結果が得られておりますが、ラット及びマウスを用いて実施された、*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において起こるとは考え難いと判断しております。また、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメットアッセイでも陰性であり、鼻部腫瘍が遺伝毒性に起因するとは考え難いと判断しております。以上を総合的に判断して、アラクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、閾値を設定することが可能であると判断いたしました。従って、閾値を下回る ADI の範囲で摂取した場合には、発がんリスクはないと考えております。また、安全係数は疾患を持つ人、健康な人を問わず、あらゆる人の個人差を考慮したものであるため、鼻腔や甲状腺、胃潰瘍などの疾病を有する人、それらの組織にがんを発症している人についても、ADI の範囲で摂取した場合には発がんリスクはないと考えられます。