

# 農薬評価書

# アラクロール (第2版)

2013年3月

食品安全委員会

## 目次

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

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

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

## ＜審議の経緯＞

### －第1版－

#### ・清涼飲料水関連

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

#### ・魚介類の残留基準設定及びポジティブリスト制度関連

|       |     |     |   |
|-------|-----|-----|---|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照3）   |
| 2007年 | 3月  | 5日  | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305006号）                  |
| 2007年 | 3月  | 6日  | 関係書類の接受（参照4～6）  |
| 2007年 | 3月  | 8日  | 第181回食品安全委員会（要請事項説明）  |
| 2008年 | 3月  | 27日 | 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  |
| 2008年 | 4月  | 1日  | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0401003号）、関係書類の接受（参照7、8） |
| 2008年 | 4月  | 3日  | 第232回食品安全委員会（要請事項説明）  |
| 2009年 | 2月  | 17日 | 第28回農薬専門調査会総合評価第二部会   |
| 2010年 | 3月  | 18日 | 厚生労働省から追加資料受理（参照9、10）   |
| 2010年 | 3月  | 19日 | 第37回農薬専門調査会総合評価第二部会   |
| 2010年 | 8月  | 4日  | 第1回農薬専門調査会評価第二部会  |
| 2010年 | 10月 | 20日 | 第67回農薬専門調査会幹事会  |
| 2011年 | 3月  | 31日 | 第376回食品安全委員会（報告）  |
| 2011年 | 4月  | 5日  | から5月4日まで 国民からの御意見・情報の募集   |
| 2011年 | 7月  | 20日 | 第74回農薬専門調査会幹事会  |
| 2011年 | 8月  | 23日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  |
| 2011年 | 8月  | 25日 | 第396回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照14）                           |

—第2版—

|       |     |     |   |
|-------|-----|-----|---|
| 2012年 | 1月  | 20日 | 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（23消安第5200号）                   |
| 2012年 | 1月  | 23日 | 関係書類の接受（参照15～18）  |
| 2012年 | 1月  | 26日 | 第416回食品安全委員会（要請事項説明）  |
| 2012年 | 10月 | 5日  | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：えだまめ、ブロッコリー）               |
| 2013年 | 1月  | 30日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0130第1号）、関係書類の接受（参照19～21） |
| 2013年 | 2月  | 4日  | 第462回食品安全委員会（要請事項説明）  |
| 2013年 | 2月  | 28日 | 第91回農薬専門調査会幹事会  |
| 2013年 | 3月  | 12日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  |
| 2013年 | 3月  | 18日 | 第467回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）                       |

＜食品安全委員会委員名簿＞

|                |                 |                |
|----------------|-----------------|----------------|
| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2009年6月30日まで) |
| 寺田雅昭（委員長）      | 寺田雅昭（委員長）       | 見上 彪（委員長）      |
| 寺尾允男（委員長代理）    | 見上 彪（委員長代理）     | 小泉直子（委員長代理*）   |
| 小泉直子           | 小泉直子            | 長尾 拓           |
| 坂本元子           | 長尾 拓            | 野村一正           |
| 中村靖彦           | 野村一正            | 畑江敬子           |
| 本間清一           | 畑江敬子            | 廣瀬雅雄**         |
| 見上 彪           | 本間清一            | 本間清一           |

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

|               |                |               |
|---------------|----------------|---------------|
| (2011年1月6日まで) | (2012年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
| 小泉直子（委員長）     | 小泉直子（委員長）      | 熊谷 進（委員長）     |
| 見上 彪（委員長代理*）  | 熊谷 進（委員長代理*）   | 佐藤 洋（委員長代理）   |
| 長尾 拓          | 長尾 拓           | 山添 康（委員長代理）   |
| 野村一正          | 野村一正           | 三森国敏（委員長代理）   |
| 畑江敬子          | 畑江敬子           | 石井克枝          |
| 廣瀬雅雄          | 廣瀬雅雄           | 上安平冽子         |
| 村田容常          | 村田容常           | 村田容常          |

\*：2009年7月9日から

\*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2006年3月31日まで)

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

\*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

小澤正吾  
小林裕子

納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三\*\*\*

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一\*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介\*

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史



小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

|             |      |      |
|-------------|------|------|
| 納屋聖人 (座長)   | 三枝順三 | 松本清司 |
| 西川秋佳 (座長代理) | 永田 清 | 吉田 緑 |
| 赤池昭紀        | 長野嘉介 |      |
| 上路雅子        | 本間正充 |      |

・評価第一部会

|             |      |      |
|-------------|------|------|
| 上路雅子 (座長)   | 津田修治 | 山崎浩史 |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 福井義浩 | 義澤克彦 |
| 相磯成敏        | 堀本政夫 | 若栗 忍 |

・評価第二部会

|             |       |      |
|-------------|-------|------|
| 吉田 緑 (座長)   | 桑形麻樹子 | 藤本成明 |
| 松本清司 (座長代理) | 腰岡政二  | 細川正清 |
| 泉 啓介        | 根岸友惠  | 本間正充 |

・評価第三部会

|             |      |      |
|-------------|------|------|
| 三枝順三 (座長)   | 小野 敦 | 永田 清 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 佐々木有 | 八田稔久 |
| 浅野 哲        | 田村廣人 | 増村健一 |

・評価第四部会

|             |       |      |
|-------------|-------|------|
| 西川秋佳 (座長)   | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 長野嘉介 (座長代理) | 玉井郁巳  | 山手丈至 |
| 川口博明        | 根本信雄  | 與語靖洋 |

<第91回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

## 要 約

酸アミド系除草剤である「アラクロール」(CAS No. 15972-60-8)について、農薬抄録及び米国資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜残留試験(乳牛、ブタ等)、作物残留試験(えだまめ、ブロッコリー)の成績等が新たに提出された。

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

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

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

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

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アラクロール

英名：alachlor (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-メトキシメチルアセトアニリド

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

#### CAS (No. 15972-60-8)

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

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

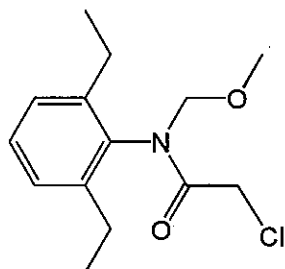
### 4. 分子式

$C_{14}H_{20}ClNO_2$

### 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、飼料中残留基準値設定の要請及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（えだまめ、ブロッコリー）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

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

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

| 略称                           | 標識位置   |
|------------------------------|--|
| [phe- <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-[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-[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  |

### 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-<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、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 吸収率

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

#### ② 分布

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

く、特に脾臓、腎臓及び肝臓において、放射能濃度が高かった。

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

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

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

### ③ 代謝

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

アラクロールは広範に代謝され、多数の代謝物画分が存在した。

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

尿中で同定された代謝物は 15 種類存在した。主要代謝物は[15] (1.1~10.3% TAR)、[35] (2.9~4.9% TAR)、[20] (1.8~3.6% TAR)、[32] (1.4~3.2% TAR) であり、ほかは 3% TAR 未満であった。尿中の主要代謝物は投与 12 時間後より尿中に出現し、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          | 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     |      |
| 試料           | 尿          | 糞    | 尿     | 糞    | 尿            | 糞    | 尿     | 糞    | 尿            | 糞    | 尿     | 糞    |
| 投与後<br>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<br>間   | 44.9*      | 49.1 | 54.4* | 37.0 | 39.1*        | 51.6 | 44.6* | 49.3 | 45.9*        | 47.8 | 51.6* | 39.5 |

注) \*: ケージ洗浄液を含む。

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

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

| 投与法    | 単回経口       |      |              |      | 反復経口         |      |
|--------|------------|------|--------------|------|--------------|------|
|        | 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-<sup>14</sup>C] アクロール及び <sup>13</sup>C-アクロールの混合物を 7、70 又は 700 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

### ① 血中濃度推移

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

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

表3 血中薬物動態学的パラメータ

| 投与量                              | 全血 <sup>1)</sup> |                |                 | 血漿            |                |                 |
|----------------------------------|------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|-----------------|
|                                  | 7 mg/kg<br>体重    | 70 mg/kg<br>体重 | 700 mg/kg<br>体重 | 7 mg/kg<br>体重 | 70 mg/kg<br>体重 | 700 mg/kg<br>体重 |
| 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・<br>μg/g) | 2,200            | 23,100         | 234,000         | 55.3          | 611            | 4,720           |

1) β相の値

表4 血球、全血及び血漿における T<sub>1/2</sub> (hr)

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

注) — : 不検出

## ② 分布

単回投与群では、血液（全血、血漿及び血球）を除く各組織<sup>1</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<sup>2</sup>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

<sup>1</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。

<sup>2</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）。

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

単回投与群では、多くの組織（血液を除く。）で放射能の減衰は二相性を示し、 $\alpha$ 相及び $\beta$ 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- $^{14}\text{C}$ ] アラクロール及び  $^{13}\text{C}$ -アラクロールの混合物を 7.9 mg/kg 体重で単回静脈内投与した後、投与 5 時間後まで採取した胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

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

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

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

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

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

### ④ 排泄

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

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



中排泄より多かった。(参照 5、9)

表 5 投与後 48 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与法          | 単回経口       |      |             |      |              |      | 反復経口         |      |
|--------------|------------|------|-------------|------|--------------|------|--------------|------|
|              | 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<br>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-<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 |      |      |      |
|              | 雄          |      | 雌    |      | 雄           |      | 雌    |      |
| 試料           | 尿          | 糞    | 尿    | 糞    | 尿           | 糞    | 尿    | 糞    |
| 投与後<br>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-<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-<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-<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 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<br>(mg/kg 体重/日) | 0        |     | 0.5 |     | 14  |     | 126 |      | /       |     |
| 標識体単回投与量<br>(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 <sup>14</sup>C-[24]を 0.73 又は 7.93 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

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

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

後 24 時間で大部分が排泄され、糞中排泄より尿中排泄がやや多かった。

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

#### (6) ラット (代謝物[48]ナトリウム塩)

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

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

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

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

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

#### (7) マウス

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) に、[phe-<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。

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

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

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

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

える代謝物はなかった。(参照 8、9)

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

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

#### (8) サル (経口投与)

アカゲザル (一群雄 3 匹) に[phe-<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、動物体内運命試験が実施された。

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

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

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

#### (9) サル (静脈内投与) ①

アカゲザル (一群雌雄各 2 匹) に[phe-<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、動物体内運命試験が実施された。

血中 T<sub>1/2</sub> は、0.23 mg/kg 体重投与群で 3.53 時間、2.4 mg/kg 体重投与群で 6.47 時間であつた。

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

#### (10) サル (静脈内投与) ②

アカゲザル (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-<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運命試験が実施された。

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

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

尿中には代謝物[4]、[5]、[12]、[15]及び[58]が同定され、この 5 種類の代謝物の合計で尿中の 51~52% TRR を占めた。最も多かつたのは[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 であつたが、7 mg/kg 体重投与群では 9.5~12.5%TAR 存在した。

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

#### (1 1) サル (経皮及び筋肉内投与)

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

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

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

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

#### (1 2) ヤギ (代謝物)

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

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

<sup>3</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)。

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

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

### (13) ニワトリ (代謝物)

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

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

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

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

## 2. 植物体内運命試験

### (1) だいず

[phe-<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 の処理量で処理し、温室内で栽培して播種 130 日後に採取した茎葉部、可食部 (子実) 及び外皮を試料として、植物体内運命試験が実施された。

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

茎葉部及び可食部から、未変化のアラクロールは検出されなかった。

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

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

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

## (2) とうもろこし

[phe-<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 の処理量で処理した土壌にとうもろこし(品種: Pioneer hybrid 3780 系)を播種し、温室内で栽培して播種 90 日後に採取した茎葉部、子実、花梗及び芯を試料として、植物体内運命試験が実施された。

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

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

## (3) ほうれんそう

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

茎葉部に存在した放射性残留物は、0.19 mg/kg であった。

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

植物におけるアラクロールの主要代謝経路は、アラクロールが急速にグルタチオン抱合を受け、さらにスルフィニル酢酸及びスルホン酸へ代謝される経路、もう一つは酸化的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-<sup>14</sup>C]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。試験終了時まで発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 26.5、30.3 及び 16.2%TRR であり、



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

土壤中の未変化のアラクロールは、いずれの土壤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壤でも [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) 好氣的土壤中運命試験②

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

$20^\circ\text{C}$  における試験では、土壤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  $^{14}\text{CO}_2$  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 の放射能が土壤結合性であった。

土壤中の未変化のアラクロールは、いずれの土壤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  $10^\circ\text{C}$  における試験では、試験終了時に土壤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  $^{14}\text{CO}_2$  は 1.1% TAR であり、28.7% TAR の放射能が土壤結合性であった。

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

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

### (3) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

[car-<sup>14</sup>C]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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>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-<sup>14</sup>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%以上が未変化のアラクロール及び分解物[52]であった。埴壤土では、浸出液中の放射能のうち、23%が分解物[52]、19%が[13]、5%が[24]であった。

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

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

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[car-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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/m<sup>2</sup>、測定波長:300~800 nm)を7日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

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

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

## 5. 土壌残留試験

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

表 8 土壌残留試験成績 (推定半減期)

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

注) \*: 容器内試験では純品、圃場試験では乳剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜及び果実等を用い、アラクロール、アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計又は 2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル) アセトアニリド系代謝物を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

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

### (2) 乳汁移行試験

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

投与期間及び休薬期間を通じて、乳汁中のアラクロールは検出限界 (0.01

μg/g) 未満であった。(参照 16)

### (3) 畜産物残留試験

#### ① ブタ、ブロイラー及び採卵鶏

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

結果は別紙 4 に示されている。

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

#### ② 乳牛及び家禽

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

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

### (4) 魚介類における最大推定残留値

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

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

## 7. 一般薬理試験

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

表 9 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種            | 動物数/群   | 投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) | 最大無作用量 (mg/kg 体重)                | 最小作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 |   |
|-------|----------------|---------|-----------------------|----------------------------------|------------------|-------|---|
| 中枢神経系 | 一般状態 (Irwin 法) | ICR マウス | 雄 3<br>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<br>1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡 |

| 試験の種類  | 動物種           | 動物数/群         | 投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)                  | 最大無作用量 (mg/kg 体重)   | 最小作用量 (mg/kg 体重)      | 結果の概要  |   |
|--------|---------------|---------------|--|---|-----------------------|--|---|
|        | 日本白色種ウサギ      | 雄 3           | 0, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (経口)        | 313   | 1,250                 | 行動、体性神経系項目、自律神経系項目に非特異的な抑制性の異常<br>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<br>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<br>1,250 mg/kg 体重投与群で全例死亡                           |   |
| 正常体温   | 日本白色種ウサギ      | 雄 3           | 0, 78.1, 313, 1,250 (経口)               | 313   | 1,250                 | 体温低下<br>1,250 mg/kg 体重投与群で全例死亡                             |   |
| 自律神経系  | 摘出輸精管         | Hartley モルモット | 雄 4                                    | 0, 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL (in vitro) | 10 <sup>-6</sup> g/mL | 10 <sup>-5</sup> g/mL                                      | 直接作用は認められず<br>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  | 呼吸数減少、血圧低下、心拍数増加<br>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<br>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 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL (in vitro) | 10 <sup>-6</sup> g/mL | 10 <sup>-5</sup> g/mL                                      | 自動運動抑制<br>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 (in vitro) | 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   |