

(12) 生体機能影響

1) アラクロールにおける薬理試験

(資料 9-1)  
試験機関 (財)残留農薬研究所  
[GLP対応]  
報告書作成年 1993年

検体の純度: %(原体)

中枢神経系に対する作用

① 雌雄マウスにおける一般状態

供試動物: ICR系(PCF)マウス、7週齢、体重 雄: 32.0-40.2g 雌: 25.7-31.6g  
1群雌雄各3匹

投与方法: 検体はツイーン80水溶液(5%)にポリロンホモジナイザーを用いて均一に乳化させ、0、78.1、313、1,250、5,000mg/kgの用量で乳化液として腹腔内投与し、一般状態を観察した。マウスの行動はIrwinの方法に従って観察した。

結果: 313mg/kg以上の投与群に認知力の低下、運動性の低下、中枢興奮、姿勢の異常、運動失調、筋緊張の低下、反射の低下、自律神経系の異常、死亡が認められた。異常症状は投与数分後に認められ、313mg/kg投与群に見られた異常症状は投与後6時間以内に消失した。78.1mg/kg以下の投与群には検体投与によるものと思われる異常は認められなかった。

② 雄ウサギにおける一般症状

供試動物: 日本白色種(SPF)雄ウサギ、10週齢、体重2.26-2.71kg、1群雄3匹

投与方法: 検体はツイーン80水溶液(5%)にポリロンホモジナイザーを用いて均一に乳化させ、0、78.1、313、1,250、5,000mg/kgの用量で乳化液として経口投与し、一般状態を観察した。

結果: 1,250mg/kg以上の投与群に、自発運動の低下、体姿勢に腹ばい、四肢筋緊張の低下、腹筋緊張の低下、瞳孔径の増加、呼吸数の減少、体温低下が観察され、行動、体性神経系項目、自律神経系項目に異常があると認められた。これらの症状は投与後3時間以降にみられた。1,250mg/kg以上の投与群の全例が投与後1日以内に死亡した。313mg/kg以下の投与群には検体投与によるものと思われる明確な異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

③ 雄マウスにおける睡眠延長作用

供試動物:ICR系(SPF)雄マウス、7週齢、体重32.5-42.3g、1群雄10匹

投与方法:検体はツイーン80水溶液(5%)にポリロンホモジナイザーを用いて均一に乳化させ、0、19.5、78.1、313、1,250、5,000mg/kgの用量で乳化液として腹腔内投与した。投与直後に100mg/kgのヘキソバルビタールを皮下投与し、睡眠時間(正交反射の消失から回復までの時間)を測定した。ヘキソバルビタール注射液はヘキソバルビタールを秤量のNaOH水溶液(1N)に溶解させ、0.9%の濃度に調製、10ml/kgの容量で投与した。

結果:78.1mg/kg以上の投与群に有意な睡眠時間の延長が認められた。

④ 雄ウサギの脳波に対する作用

供試動物:日本白色種(SPF)雄ウサギ、10週齢、体重2.48-2.87kg、1群雄3匹

投与方法:検体はツイーン80水溶液(5%)にポリロンホモジナイザーを用いて均一に乳化させ、0、78.1、313、1,250mg/kgの用量で乳化液として経口投与し、脳波に対する影響を調べた。検体投与約1週間前に、ハロセン吸入麻酔下で頭皮を切開し、前頭部、頭頂部、後頭部に電極を装着した。手術の回復後に装着した皮質電極から3極の誘導方法による脳波を、12チャンネルの脳波計を用い、時定数0.1秒で記録した。検体投与当日には投与前、投与後0.5、1、3、6時間目に、翌日以降は1日1回、7日目まで脳波を測定した。

結果:1,250mg/kg投与群の1例に、投与6時間目に電気活性の低下が認められ、1,250mg/kg投与群の全例が投与後1日以内に死亡した。313mg/kg以下の投与群に検体投与によると思われる明確な異常は認められなかった。

⑤ 雄ウサギの体温に対する作用

供試動物:日本白色種(SPF)雄ウサギ、10週齢、体重2.27-2.61kg、1群雄3匹

投与方法:検体はツイーン80水溶液(5%)にポリロンホモジナイザーを用いて均一に乳化させ、0、78.1、313、1,250mg/kgの用量で乳化液として経口投与した。ウサギを固定し、サーミスター型温度計を肛門内70mmに挿入し、検体投与当日には投与前、投与後、0.5、1、3、6時間目に、翌日以降は1日1回、7日目まで直腸温を測定した。

結果:1,250mg/kg投与群に、投与0.5時間以降に体温の低下が認められた。1,250mg/kg投与群の全例が死亡した。

## ウサギの呼吸、循環器系に対する作用

供 試 動 物: 日本白色種 (SPF) 雄ウサギ、10週齢、体重2.26-2.75kg、1群雄3匹

投 与 方 法: 検体はツイーン80水溶液 (5%) にポリロンホモジナイザーを用いて均一に乳化させ、0、78.1、313、1,250mg/kgの用量で乳化液として経口投与し、呼吸、血圧、心電図、心拍数に対する影響を無麻酔のウサギを用い、同一個体からポリグラフを用いて記録した。測定は検体投与前、投与後0.5、1、3、6時間及び1日目に行った。

結 果: 1,250mg/kg 投与群において投与後6時間目に呼吸数の減少と血圧低下、また心拍数の増加傾向が観察された。313mg/kg 以下の投与群においては、検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。また、313mg/kg 投与群に有意な呼吸数の増加が見られたが、変化が小さく、用量依存性がないことから検体による薬理作用とは考えられなかった。

## 自律神経系に対する作用

雄モルモットの摘出輸精管に対する作用

供 試 動 物: Hertley系 (SPF) 雄モルモット、7週齢、体重470-618g

方 法: モルモットから摘出した4例の標本を用いて、検体単独の影響、及びアゴニストで惹起した収縮に対する検体の影響を調べた。検体はアグヌス管での終濃度が、0、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mlとなるように5分間適用した。アゴニスト収縮に対する影響については、ノルアドレナリン (終濃度  $5 \times 10^{-5}$ g/ml) と High  $k^+$  (終濃度 100mM) を使用し、検体投与前に5分間処理した場合のアゴニストによる収縮の張力を測定した。

結 果: 検体の摘出輸精管に対する直接作用は認められなかった。ノルアドレナリンで惹起した収縮は $10^{-4}$ g/mlで、High  $k^+$ で惹起した収縮は $10^{-5}$ g/ml以上の濃度で有意に抑制された。ノルアドレナリンによる収縮は $10^{-5}$ g/ml以下、High  $k^+$ による収縮は $10^{-6}$ g/ml 以下の濃度では、それぞれ明確な抑制は認められなかった。

## 消化管に対する作用

① 雄マウスの炭末輸送能に対する作用

供 試 動 物: ICR系 (SPF) 雄マウス、7週齢、体重27.3-34.4g 1群10匹

投 与 方 法: 検体はツイーン80水溶液 (5%) にポリロンホモジナイザーを用いて均一に乳化させ、0、19.5、78.1、313、1,250、5,000mg/kgの用量で乳化液として腹腔内投与した。マウスは検体投与前に約18時間絶食させた。検体投与直後に、10%アラビアゴム水溶液に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

10%の濃度となるように炭末を均一に懸濁させた炭末懸濁液を10ml/kgの容量で経口投与した。炭末投与30分後にマウスをエーテルで屠殺、小腸を摘出した。小腸起始部から炭末先端までの長さを測り全小腸の長さに対する炭末移動距離の比率(%)を求めた。

結 果:313mg/kg 投与群に炭末輸送の有意な抑制が認められた。1,250mg/kg以上の投与群の全例が試験途中で死亡した。78.1mg/kg以下の投与群には検体によると思われる明確な変化は認められなかった。

## ② 雄モルモットの摘出回腸に対する作用

供 試 動 物:Hartley系(SPF)雄モルモット、7週齢、体重470-628g

方 法:雄モルモットから摘出した4例の標本を用いて、検体単独の影響アゴニストで惹起した収縮に対する検体の影響を調べた。検体はアグヌス管での終濃度が $0$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mlとなるように5分間適用した。アゴニスト収縮に対する影響については、アセチルコリン(終濃度  $5 \times 10^{-8}$ g/ml)、ヒスタミン(終濃度  $5 \times 10^{-8}$ g/ml) High  $k^+$ を使用した。収縮は等張性に記録した。

結 果: $10^{-4}$ g/mlの濃度で摘出回腸の自動運動に対する抑制作用が認められた。 $10^{-5}$ g/ml以下の濃度では明確な変化は見られなかった。アセチルコリンによる収縮、ヒスタミンによる収縮、High  $k^+$ による収縮は $10^{-5}$ g/ml以上の濃度で抑制された。 $10^{-6}$ g/ml以下の濃度ではいずれの場合も明確な抑制は認められなかった。

## 骨格筋に対する作用

雄ラットの横隔膜神経筋標本に対する作用

供 試 動 物:SD系(SPF)雄ラット、7週齢、体重274-346g

方 法:雄ラットから摘出した横隔膜神経筋標本を用い神経刺激と筋刺激によって惹起した筋収縮に対する検体の影響を調べた。検体はマグヌス管での終濃度が $0$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mlとなるように漸増適用した。

結 果: $10^{-4}$ g/mlの検体の適用により、直接刺激(筋刺激)、間接刺激(神経刺激)による収縮の抑制が観察された。 $10^{-5}$ g/ml以下の濃度では検体による明確な作用は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

### 血液に対する作用

雄ウサギの血液(溶血と凝固)に対する作用

供 試 動 物: 日本白色種 (SPF) 雄ウサギ、10週齢、体重2.23-2.73kg、1群雄3匹

投 与 方 法: 検体はツイーン80水溶液(5%)にポリロンホモジナイザーを用いて均一に乳化させ、0、78.1、313、1,250mg/kgの用量で乳化液として経口投与した。溶血の指標として血漿ヘモグロビン濃度を、凝固の指標としてプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。検体投与6時間後にウサギの血液を心臓から採取した。血漿ヘモグロビン濃度はCrippsの方法に従って分光光度計で測定した。プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間は測定用試薬を用い、コアグ・スタートで測定した。

結 果: 1,250mg/kg投与群に、血漿ヘモグロビン濃度とプロトロンビン時間に有意な増加が認められた。活性部分トロンボプラスチン時間には明確な変化は認められなかった。

以上の結果から、検体は生体内試験では急性中毒用量で、試験管内試験では高濃度で神経系に影響を及ぼすと推測された。本剤を大量に摂取した場合には呼吸、循環機能に対する抑制性の作用により急性死が発現する可能性が示唆された。

アラクロールの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
<b>【中枢神経系に対する作用】</b>							
一般状態 [Irwin法]	マウス	腹腔内 (5%ツイーン80 水溶液)	0, 78.1, 313, 1,250, 5,000	雄3 雌3	313	78.1	死亡: 1,250, 5,000で雌雄 各3/3 中枢神経系の興奮、行動 の非特異的な抑制
一般状態	ウサギ	経口 (5%ツイーン80 水溶液)	0, 78.1, 313, 1,250, 5,000	雄3	1,250	313	死亡: 1,250, 5,000で3/3 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
睡眠延長	マウス	腹腔内 (5%ツイーン80 水溶液)	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000	雄10	78.1	19.5	死亡: 1,250, 5,000で10/10 睡眠時間延長
脳波	ウサギ	経口 (5%ツイーン80 水溶液)	0, 78.1, 313, 1,250	雄3	1,250	313	死亡: 1,250で3/3 電気活性低下
体温	ウサギ	経口 (5%ツイーン80 水溶液)	0, 78.1, 313, 1,250	雄3	1,250	313	死亡: 1,250で3/3 体温低下
<b>【呼吸・循環器系に対する作用】</b>							
呼吸 血圧 心電図 心拍数	ウサギ	経口 (5%ツイーン80 水溶液)	0, 78.1, 313, 1,250	雄3	1,250	313	死亡: 1,250で3/3 呼吸数減少、血圧低下、 心拍数増加
<b>【自律神経系に対する作用】</b>							
摘出 輸精管	モルモット		0, 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	雄4	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	直接作用は認められず。 ノルアドレナリン及びHigh K <sup>+</sup> 惹 起収縮はそれぞれ10 <sup>-4</sup> 及 び10 <sup>-5</sup> g/mLで抑制
<b>【消化管に対する作用】</b>							
炭末 輸送能	マウス	腹腔内 (5%ツイーン80 水溶液)	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000	雄10	313	78.1	死亡: 1,250, 5,000で10/10 炭末輸送能抑制
摘出回腸	モルモット		0, 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	雄4	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	自動運動抑制 アセチルコリン、ヒスタミン及び High K <sup>+</sup> 収縮の抑制
<b>【骨格筋に対する作用】</b>							
横隔膜 神経筋 標本	ラット		0, 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	雄4	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	筋刺激及び神経刺激に よる収縮の抑制
<b>【血液に対する作用】</b>							
溶血 凝固	ウサギ	経口 (5%ツイーン80 水溶液)	0, 78.1, 313, 1,250	雄3	1,250	313	血漿ヘモグロビン濃度及びフ ロトンビン時間の極軽微な 増加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(13) 発がん性のメカニズム解明に関する特別試験

1) アラクロールの Long-Evans 系ラットにおける胃の腫瘍プロモーションに関する試験

(資料 6-1)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1995 年

目的: Long-Evans系ラットの胃底腺領域におけるアラクロールの腫瘍発生のプロモーション作用を評価した。類縁化合物のブタクロールで認められた胃底腺領域における腫瘍プロモーターとしての活性との比較及び血清中のガストリン濃度、胃酸分泌量、胃液のpHなどのパラメーターとの関連性の検討も実施した。

検体の純度: ; %  
; %  
; %

供試動物:

投与期間:

投与方法:

用量設定根拠:

## 表 1 群 構 成

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

体重変化;

摂餌量及び食餌効率;

検体摂取量;



**表 2 平均検体摂取量**

飲水量;

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査;

血清中のガストリン濃度;

**表 3 血清中ガストリン濃度**

胃液の分泌量(g);

胃酸の分泌速度( $\mu\text{mol}/\text{時間}$ );

胃液のpH;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 胃液分泌量、pH、胃酸分泌速度

肉眼的病理検査；

病理組織学的検査；

本試験において、MNNGでイニシエーションした胃腫瘍の発生に対し、アラクロールはプロモーション作用を示した。アラクロールのプロモーション作用は、以前に実施したアラクロールの発がん性試験で腫瘍発生が認められたのと同じ部位、すなわち主として腺胃で観察された。MNNG投与後基礎飼料を与えたラットでは腺胃の腫瘍が1例のみ観察されたが、MNNG投与後、126mg/kg/日の用量のアラクロールを混餌投与したラットでは、雌の70%以上、雄の30%以上に腺胃の腫瘍が発生した。

126mg/kg/日の用量でアラクロールを混餌投与したラットにおいて腫瘍が発生する特定の部位は、以前にブタクロールを用いて行った二段階発がん試験で得られた結果と一致した。両試験において、プロモーション作用は主として胃底腺領域の腫瘍形成として認められた。

アラクロール及びブタクロールによる腫瘍の発生部位が胃底腺領域であることは腫瘍プロモーション作用の機構を考察する上で重要である。すなわち、高用量のアラクロールを連続投与することによって、最初に胃粘膜の萎縮が誘起される。粘膜萎縮は壁細胞の減少、低塩酸症、そして血清中のガストリン濃度の上昇をもたらす胃液のpHの上昇を誘起し、腫瘍形成の原因となる。この過程は非遺伝毒性的であり、極めて閾値依存性である。高用量のアラクロールを毎日長期にわたって実験動物に投与した場合にのみ発生する上記の過程は、ヒトにおいて想定される極めて低濃度のアラクロールの暴露状況においては発現しないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**表 5 胃の腫瘍の発生部位の要約:組織と腫瘍の種類**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2) ラットの甲状腺ホルモンに対するアラクロールの影響

(資料 6-2)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1993 年

目的: 甲状腺機能に関連した特異的な生化学的項目に対するアラクロールの作用を評価し、これらの変化がアラクロールの投与を停止することによって、可逆性を示すかどうかを調べた。

検体の純度:

供試動物:

投与期間:

試験群構成及び投与手順:

用量設定根拠:

試料採取:

観察・検査項目及び結果:

死亡及び一般症状;

検体摂取量;

表 1 検体摂取量

最終体重;

肝重量;

甲状腺重量;

血清T<sub>3</sub>;

血清 $T_4$ ;

血清TSH;

肝臓のUDPGT活性(p-Nitrophenol);

肝臓UDPGT活性( $T_4$ );

甲状腺の病理組織学的検査;

アラクロールの混餌投与によって甲状腺重量、肝重量、肝臓UDPGT活性、血清TSH 及び $T_3$ の増加が引き起こされた。アラクロールの投与を停止すると、肝重量、血清TSH、 $T_3$ 値及び肝臓のUDPGT活性は対照群と同等に回復し、これらの変化には可逆性が認められた。潜在前癌変化である結節性過形成へ進行する肥大性及び過形成変化は、アラクロールを120日間投与したラット1例の甲状腺で発生した。

以上の結果から、アラクロールにより誘導された肝臓UDPGT活性の上昇を介してTSHの継続的な上昇が起こり、間接的に甲状腺上皮における腫瘍の発生に関連していることが示唆された。すなわち、肝臓UDPGT酵素の誘導により甲状腺ホルモン $T_4$ 抱合による代謝が促進された結果、血清 $T_4$ 濃度が減少したと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

その結果、ネガティブフィードバックにより循環TSH値が上昇したと考えられる。TSHの上昇により $T_3$ は上昇し、甲状腺濾胞細胞上皮への慢性的刺激を引き起こし、濾胞細胞肥大、過形成さらには腫瘍性病変に至った可能性が考えられる。これらの結果は、アラクロールの甲状腺腫瘍誘発の機序を理解するのに重要であり、非遺伝子障害性の閾値のある機序を示唆するものである。

また、測定された $T_3$ 、 $T_4$ 値の関係については、UDPGT活性の増加に伴って $T_4$ が減少するのに対しTSHが上昇することから、 $T_3$ は逆に上昇する傾向があり、上記のように推定される機序と整合性のある変化であると考えられる。

図 1 アラクロールを混餌投与したラットの最終体重に対するアラクロールの作用  
(14-20 例の動物の平均±標準誤差)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 2 アラクロールを混餌投与したラットの肝臓重量に対するアラクロールの作用  
(14-20 例の動物の平均±標準誤差)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 3 アラクロールを混餌投与したラットの甲状腺重量に対するアラクロールの作用  
(14-20 例の動物の平均±標準誤差)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 4 アラクロールを混餌投与したラットの最終体重と臓器重量に対するアラクロールの作用  
(14-20 例の動物の平均±標準誤差)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 5  $T_3$ 、 $T_4$ およびTSHの循環値に対するアラクロールの作用(14-20 例の動物の平均±標準誤差)  
(原報告書 P.32 Figure5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 6 基質としてp-nitrophenol を使用した肝臓のUDPGT活性に対するアラクロールの作用  
(4-5 例の動物の平均±標準誤差)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 7 基質としてp-nitrophenol を使用した肝臓の総UDPGT活性に対するアラクロールの作用  
(4-5 例の動物の平均±標準誤差)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 8 基質としてT4を使用した肝臓の総UDPGT活性に対するアラクロールの作用  
(4-5 例の動物の平均±標準誤差)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 9 基質としてT4を使用した肝臓の総UDPGT活性に対するアラクロールの作用  
(4-5 例の動物の平均±標準誤差)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

3) ラットの及びマウスの選択臓器における細胞増殖に対するアラクロールの影響

(資料 6-3)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1991年

目的: アラクロールによって誘発された腫瘍の発生メカニズムと細胞増殖の関連を考察するために、ラットの鼻甲介、甲状腺、肝臓及び腺胃におけるアラクロールの細胞増殖に対する影響を検討した。さらに、アラクロールはLong-Evans系ラットで鼻部腫瘍を誘発するが、マウスでは催腫瘍性を示さないため、アラクロールのラット鼻甲介の細胞増殖に対する影響をマウスと比較した。アラクロールが鼻部組織の細胞毒性を誘発するかどうかについても特に検討を行った。

検体の純度:

供試動物:

投与期間:

試験設計及び投与手順:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

用量設定根拠；

検査項目：

細胞増殖の判定；

細胞毒性の検体(追加試験)；

結 果：

初回試験；

追加試験1;

追加試験2;

アラクロールは、ラットの鼻甲介の嗅部において、用量相関性のある細胞増殖の増加を引き起こすが、呼吸部では引き起こさなかった。この増加は、ラットにおける腫瘍発生とのデータと相関関係があった。この反応はラットの他の組織にもマウスの鼻甲介にも認められなかった。また、この反応はアラクロールの投与を停止することにより回復した。細胞増殖率の増加は、自然発生性の突然変異の頻度を増加させ、その結果腫瘍発生を引き起こす。従って、これらの結果は、アラクロールが非遺伝毒性的細胞増殖依存機構により催腫瘍性作用を誘発する可能性があることを示唆するものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 1 ラット鼻甲介の呼吸部-嗅部結合における細胞増殖に対するアラクロールの影響

図 2 ラット肝臓における細胞増殖に対するアラクロールの影響

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**図 3 ラット腺胃における細胞増殖に対するアラクロールの影響**

**図 4 ラット甲状腺における細胞増殖に対するアラクロールの影響**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**図 5 Long-Evans系雌ラットの鼻甲介中の嗅部における細胞増殖に対するアラクロールの60日間混餌投与影響**

**図 6 Long-Evans系雌ラットの鼻甲介中の嗅部における細胞増殖に対する回復期間の影響**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**図 7 CD-1系雌マウスの鼻甲介中の呼吸部における細胞増殖に対するアラクロールの  
10及び60日間混餌投与の影響**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**図 8 CD-1系雌マウスの鼻甲介中の嗅部における細胞増殖に対するアラクロールの  
10及び60日間混餌投与の影響**



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

4) ラットの選択臓器における細胞増殖に対するアラクロールの影響

(資料 6-4)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1993 年

目的: アラクロールによって誘発された腫瘍の発生メカニズムと細胞増殖の関連を考察するために、以前に実施した試験(資料 6-3)の結果に基づき、ラットにおける鼻甲介、腺胃及び甲状腺の組織の細胞増殖に対するアラクロールの作用を更に解明した。

検体の純度:

供試動物:

投与期間:

試験設計及び投与手順:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果：  
死 亡 率；  
最 終 体 重；  
検 体 摂 取 量；

細胞増殖の評価：  
鼻 甲 介；

腺 胃；

甲 状 腺；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

化学物質による細胞増殖が、遺伝毒性のない化学物質の発がん過程に関与していることはすでに証明されている (Schulte-Hermann et al., 1981; Farber, 1979)。アラクロールには、有意な遺伝毒性あるいは変異原性の報告はなく、鼻甲介や腺胃における細胞増殖のような閾値の存在する非遺伝子障害性の過程が、腫瘍発生の機序に重要な役割を果たしていることが、この試験の結果から示唆された。

#### 参考文献

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**図 1 10日間アラクロール暴露の鼻甲介嗅部における細胞増殖に対する影響**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**図 2 120日間アクロール暴露の鼻甲介嗅部における細胞増殖に対する影響**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**図 3 10日間アクロール暴露の腺胃における細胞増殖に対する影響**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**図 4 120日間アラクロール暴露の腺胃における細胞増殖に対する影響**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 5 10日間アラクロール暴露の甲状腺における細胞増殖に対する影響



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 6 120日間アラクロール暴露の甲状腺における細胞増殖に対する影響

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

5) ラットの肝臓及び鼻甲介におけるアラクロールDNA共有結合

(資料 6-5)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

目的: ラットに投与した<sup>14</sup>C-アラクロールの、*in vivo*における肝臓と鼻甲介のDNAへの共有結合を測定する。

検体:

供試動物:

試験方法:

投与量:

DNAの分離/純度/放射濃度;

タンパクの分離;

結 果:

表 1 共有結合した放射能(平均値)

表 2 組織への共有結合指数の計算(補正なし)

表 3 組織への共有結合指数の計算(補正後)

肝臓には、有意なDNAへの結合は認められなかった(CBIは $-0.13 \pm 0.89$ と計算された)鼻甲介には極めて僅かな結合が認められ、CBIは自動抽出の場合 $1.47 \pm 1.00$ 、手動抽出の場合 $1.66 \pm 1.24$ と計算された。しかし、この結合程度は従来文献に報告されている種々の既知の発癌性物質に対する値と比較して極めて低いものである。従って、本データはアラクロールのLong-Evans系ラットを用いた飼料混入投与による反復毒性試験(資料5-2、3)で見られた鼻甲介の腫瘍発生に対する作用メカニズムを説明するものでなく、このデータには生物学的な有意性はないものと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

6) ラットの鼻甲介組織におけるアラクロールのタンパク共有結合

(資料 6-6)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

目的: Long-Evans系ラットを用いた飼料混入投与による反復毒性試験(資料5-2、3)において、投与に関連する腫瘍の発生がラットの鼻部に認められた。ラットの鼻部組織は、アラクロールを求電子的代謝物 ( ) の前駆体である4-アミノ-3,5-ジエチルフェノールへと代謝する酵素を含んでいることが知られている(Feng and Patanella 1988, Li et al. 1990 and 1992)。そのものはキノニンミンであって、細胞のタンパク質との反応性が高いため、組織からの単離は難しい。

この試験では新たな分析法を用いてラットの鼻部タンパク質に対するアラクロールの結合の特性を確認し *in vivo*において生成したアラクロール-タンパク付加体の分析によって、結合した求電子的代謝物の由来を解明した。特に催腫瘍性の疑われる との結合能に注目した。

検体の純度:

供試動物:

投与期間:

投与方法:

用量設定の根拠;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

組織の特徴;

試料調製と酸加水分解;

加水分解物のHPLC;

本試験の結果から、ラットの鼻部組織に生成するアラクロールの主要なタンパク付加体はキノニン、に由来するものであったことがわかった。これはラットの鼻部はアラクロールを に代謝することができるという現在の仮説を支持している (Feng and Patanella, 1998; Gant et al., 1988; and Li et al., 1992) と構造の似通った物質、たとえばN-アセチルベンゾキノニンイミンは細胞毒性をもっている (Fernando et al., 1980; Gant et al., 1988; Albano et al., 1985; Ecker et al., 1989)。

ラットの鼻部組織において が生成することはアラクロールによるラットにおける鼻部腫瘍の誘導に関わる極めて重要なステップであると考えられるが、以前に実施した試験から、アラクロールの への代謝活性化は種依存性の高い現象であることも明らかになっている。ラットの鼻部組織はアラクロールを の前駆体、DEAフェノールに変換する能力がサルの鼻部組織の能力に比べて30倍も高い。ラットの鼻部組織はアラクロールをDEA フェノールに変換する能力がヒトの鼻部組織の能力に比べて24,000倍も高い (Asbury et al., 1994)。

本試験の結果は生体内において の生成を実証し、*in vitro*での代謝試験の結果と合わせて、アラクロールによる発癌メカニズムが非常に種特異的なものでありラットがヒトにおけるリスク評価においては適切なモデルでないことを示唆している。

#### 参考文献

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

7) ラットの鼻甲介組織における細胞ストレス応答遺伝子に及ぼすアラクロールの影響に関する試験

(資料 6-7)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995 年

検体の純度:

供試動物:

投与期間:

投与方法:

用量設定の根拠;

観察・検査項目及び結果:

試験系

一般状態及び死亡率;

体重変化;

摂餌量;



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

検体摂取量;

ストレス遺伝子発現分析及び結果;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 1

以上のように、本試験の結果からストレス応答遺伝子として知られている熱ショックタンパク70(hsp70)及び (P)H:menadione oxidoreductase 1酵素 (nmo)は Long-Evans系ラットの鼻甲介組織に発現することが確認された。ラットにアラクロールを126mg/kg/日の用量で60日間連続混餌投与した場合、呼吸上皮及び嗅上皮の両組織に統計学的に有意な nmo 酵素量の誘発と、嗅上皮に統計学的に有意な hsp70 蛋白量の誘発を引き起こすものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

8) ラットの鼻甲介組織における細胞毒性に及ぼすアラクロールの影響に関する試験

(資料 6-8)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995 年

目的: アラクロール及び代謝物がLong-Evans系ラットの鼻甲介の移植片に対して細胞毒性を示すかどうかを *in vitro* で検討した。細胞毒性の反応は培地中において誘起される細胞内マーカー(例えば酸性ホスファターゼ)の放出を測定して、検定した。

試験設計:

検体:

試験方法:

検体の調製;

供試動物;

組織の移植片の調製;

移植片の培養;

酸性ホスファターゼの測定;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

統計解析；

結 果：

アラクロールは、鼻部組織の嗅部の移植片に対し、1mM及び5mMの両濃度とも細胞障害を誘起したが、呼吸部の移植片は細胞障害を示さなかった。この部位特異性は、細胞増殖反応で見られた部位特異性と一致していた。従って、この試験の結果から、細胞毒性がアラクロール投与後のラットの鼻部組織に見られた細胞増殖と関連があることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**表 1 嗅部の酸性ホスファターゼの放出量(対照区に対する百分率)**

**表 2 呼吸部の酸性ホスファターゼの放出量(対照区に対する百分率)**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

9) ラットの胃腫瘍及び胃粘膜の厚さへの影響に関する評価

(資料 6-9)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

目的: 本試験の目的は、アラクロールをラットを用いた飼料混入投与による反復投与毒性特別試験(資料 5-4)においてLong-Evans系ラット高用量群に認められた胃腫瘍がブタクロールによって誘発されたものと同一であるかどうかを確認することと、アラクロール投与によるラット胃粘膜の厚さに対する影響を評価することであった。

評価対象組織:

方法:

胃腫瘍の評価;

胃粘膜の厚さ;

結果:

胃腫瘍の評価;

胃粘膜の厚さ；

本再評価の結果、アラクロール投与に関連して認められた胃腫瘍は低分化型の胃カルチノイドであり、病理組織学的および免疫組織化学的にブタクロール投与で報告された胃腫瘍に類似するものであった。ブタクロールの場合と同様に、アラクロール投与に関連して発生した腫瘍は雌で好発する傾向が認められた。さらに、ブタクロール投与ラットで観察されたのと同様にアラクロール投与ラットにおいても胃底腺領域酸分泌性粘膜の萎縮が認められた。

本試験の結果から、胃腫瘍の病理発生ならびに胃底腺粘膜の反応はアラクロールとブタクロールの両化合物とも同様であることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 アラクロール混餌投与ラットに認められた胃腫瘍の特性



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

**表 1(続き) アラクロール混餌投与ラットに認められた胃腫瘍の特性**

**表 2 アラクロール投与ラットにおける胃粘膜の厚さに関する評価**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

- 10) アラクロールおよびブタ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の病理学専門家によるパネルミーティングによる再評価

(資料 6-10)

試験機関

[G L P 対応]

報告書作成日

2009 年

目的: アラクロール及びブタクロールで認められた胃腫瘍はいずれも神経内分泌細胞由来と考えられている。しかし、アラクロール及びブタクロールでは共に複数の長期毒性試験について、複数の機関にて病理組織診断の再評価が行なわれたため、同一と思われる腫瘍に対して種々の診断名が用いられている。そこでアラクロール及びブタクロールで認められた胃腫瘍が同一の機序で誘発されたものと考え、これら長期試験について一貫性のある診断を行なう目的で、病理学専門家によるパネルミーティングを開催し、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を実施した。

評価対象組織:

表 1 パネルミーティングにて再評価した試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

方 法:

アラクロール及びブタクロールの長期試験において観察された胃の過形成及び腫瘍は、種々の増殖形態を示したものの、いずれも神経内分泌細胞由来(ECL 細胞)と判断された。これら胃腫瘍の大部分は浸潤性増殖を示したことから、悪性神経内分泌細胞腫と診断された。

長期試験において観察されたアラクロールとブタクロールの胃腫瘍の増殖形態について比較したところ、アラクロールの「ラットを用いた飼料混餌投与による反復経口投与毒性試験」で認められた胃腫瘍において、腺管様の形態学的バリエーション及び腺管成分の巻き込みの随伴性変化を示すものが多く認められる傾向にあった。しかし、アラクロール及びブタクロールともに胃腫瘍の形態学的バリエーションは間葉系及び混在型を示すものが主体をなし、概ね類似していた(表 2)。

表 2 長期試験で認められた胃病変の分類及び胃腫瘍の各増殖形態の発生頻度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

パネルミーティングによる再評価結果に基づいた各種長期試験の胃腫瘍の発生頻度\*;

#### A. アラクロール

##### (1) ラットを用いた飼料混餌投与による反復経口投与毒性試験

表 3 ラットを用いた飼料混餌投与による反復経口投与毒性試験(オリジナル報告書)

表 4 ラットを用いた飼料混餌投与による反復経口投与毒性試験(パネルミーティングによる再評価)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(2) ラットを用いた飼料混餌投与による反復投与毒性特別試験

表 5 ラットを用いた飼料混餌投与による反復投与毒性特別試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 6 ラットを用いた飼料混餌投与による反復投与毒性特別試験(パネルミーティングによる再評価)

(3)Long-Evans 系ラットにおける胃の腫瘍のプロモーションに関する試験

## B. ブタクロール

(1)SD ラットを用いた飼料混餌投与による慢性毒性/発がん併合試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 7 SD ラットを用いた飼料混餌投与による慢性毒性/発がん併合試験(オリジナル報告書)

表 8 SD ラットを用いた飼料混餌投与による慢性毒性/発がん併合試験  
(アメリカン・ヘルス・ファウンデーションによる再評価)

表 9 SD ラットを用いた飼料混餌投与による慢性毒性/発がん併合試験  
(パネルミーティングによる再評価)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(2) 雌の SD ラットにおけるブタクロールによる腫瘍発生機構の解明のための試験

(3) ラットを用いた二段階発がん試験

付表 1 胃神経内分泌細胞由来の増殖性病変及び腫瘍の分類と形態学的バリエーションの区分



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝物

### (1) 変異原性

#### 1) 細菌を用いる復帰突然変異試験

①

(CP108064) の

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-1)

試験機関 モンサント環境衛生研究所  
報告書作成年 1984年

検 体 :

モンサント社内コード番号CP108064

抄録中代謝物番号59

検体の純度 :    % (                    )

試 験 方 法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、10～10,000 $\mu$ g/プレート の範囲の6濃度で実施した。試験は3連制とし、2回実施した。

用量設定の根拠 ;

結 果 : 結果を表1に示す。

アラクロール代謝物CP108064は、S-9Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (10,000 $\mu$ g/プレート) においても、何れの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた既知の変異原物質は、S-9Mixを必要とする場合も必要としない場合も試験菌株それぞれについてすべて著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝活性化を含む本試験条件下で、アラクロール代謝物CP108064は、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>							
			塩基置換型				フレームシフト型			
			TA1535		TA100		TA1537		TA98	
			(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
対照 (DMSO)		-	15.8 (4.6)	16.7 (6.2)	122.0 (16.2)	107.8 (14.8)	5.3 (1.5)	4.8 (2.0)	23.4 (3.4)	15.4 (2.0)
CP 108064	10	-	14.0 (1.7)	15.3 (4.2)	113.7 (13.3)	96.0 (20.7)	6.3 (3.2)	8.0 (5.6)	31.0 (5.3)	23.0* (5.6)
	40	-	10.3 (4.2)	20.3 (4.9)	119.3 (22.2)	84.3 (9.9)	5.7 (1.5)	5.3 (0.6)	26.0 (9.6)	21.3 (3.8)
	200	-	12.3 (1.2)	17.3 (6.0)	104.0 (11.5)	95.7 (14.2)	6.7 (2.1)	4.0 (2.0)	28.3 (4.2)	17.0 (5.6)
	1,000	-	16.7 (8.5)	13.3 (2.1)	111.0 (12.2)	82.7 (22.4)	4.0 (1.0)	7.0 (5.2)	33.7* (8.5)	16.0 (7.2)
	3,000	-	14.3 (2.3)	13.0 (4.0)	112.7 (11.5)	106.7 (25.1)	7.7 (2.5)	6.3 (3.2)	32.3* (6.8)	18.3 (1.5)
	10,000	-	15.3 (6.4)	16.7 (3.8)	132.0 (11.0)	117.7 (13.1)	6.3 (4.2)	9.7* (3.5)	27.0 (11.5)	16.3 (7.1)
対照 (DMSO)		+	16.2 (6.8)	7.4 (3.8)	103.1 (10.0)	79.0 (13.8)	12.0 (3.0)	8.1 (2.7)	35.6 (5.5)	28.7 (4.3)
CP 108064	10	+	14.0 (3.6)	8.7 (1.2)	108.7 (17.6)	69.5 (23.3)	12.3 (1.5)	3.0 (1.7)	32.3 (2.1)	24.7 (9.6)
	40	+	16.3 (1.5)	10.7 (5.1)	89.7 (10.8)	80.0 (11.5)	10.0 (1.7)	10.3 (5.0)	33.3 (2.9)	23.3 (5.5)
	200	+	20.0 (4.6)	8.7 (2.1)	113.7 (7.6)	74.0 (14.9)	14.0 (1.7)	7.0 (2.6)	34.0 (3.6)	33.7 (10.0)
	1,000	+	14.0 (4.6)	11.3* (0.6)	106.7 (9.0)	80.3 (10.8)	13.0 (4.4)	8.7 (3.8)	31.7 (9.7)	27.7 (11.4)
	3,000	+	14.7 (2.1)	12.0* (5.3)	115.3 (10.3)	81.7 (15.5)	13.0 (0.0)	10.3 (4.2)	31.7 (4.7)	35.7 (5.7)
	10,000	+	19.3 (5.0)	9.0 (3.0)	112.0 (6.1)	86.3 (8.5)	13.7 (4.9)	13.0 (5.6)	44.0 (10.8)	35.7 (7.4)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	451	211	133	127	10	4	56	38
	レベル 2	-	2,070	725	287	202	12	13	68	52
	レベル 3	-	2,510	1,480	298	327	64	98	125	73
	レベル 1	+	769	153	139	149	65	59	316	502
	レベル 2	+	2,230	301	443	251	175	136	1,680	856
	レベル 3	+	T	T	704	478	259	T	3,130	2,340
	レベル 4	+		T				T		

a): 3 連製の平均値 (標準偏差)

			レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 4
b): 陽性対照	- S9Mix	NaNO <sub>2</sub> (TA1535) (1)	1mg	5mg	10mg	
	"	NaNO <sub>2</sub> (TA1535) (2)	0.5mg	2.5mg	5mg	
	"	4-ニトロキノリン				
	"	N-オキシド (TA100) (1) (2)	5ng	25ng	50ng	
	"	9-アミノアクリジン (TA1537) (1) (2)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	
	"	4-ニトロキノリン				
	"	N-オキシド (TA98) (1) (2)	10ng	50ng	100ng	
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン (TA1535) (1)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	
	"	2-アミノアントラセン (TA1535) (2)	1.5 $\mu\text{g}$	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
	"	ベンゾ(a)ピレン (TA100) (1) (2)	0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$	
	"	2-アミノアントラセン (TA1537) (1)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	
	"	2-アミノアントラセン (TA1537) (2)	1.5 $\mu\text{g}$	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
	"	2-アセチルアミノ				
	"	フルオレン (TA98) (1) (2)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	

T: 生育阻止

\* 片側 T-検定:  $p < 0.05$  で対照より統計的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

②

(CP51214) の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-2)

試験機関 モンサント環境衛生研究所  
報告書作成年 1984年

検 体 :

モンサント社内コード番号CP51214  
抄録中代謝物番号57 ( )

検体の純度 : % ( )

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、10~10,000 $\mu$ g/プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は3連制とし、2回実施した。

用量設定の根拠 ;

結 果 : 結果を表1に示した。

アラクロール代謝物CP51214は、S-9Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起さない最高用量 (10,000 $\mu$ g/プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた既知の変異原物質は、S-9Mixを必要とする場合も必要としない場合も試験菌株それぞれについてすべて著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝活性化を含む本試験条件下で、アラクロール代謝物CP51214は復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 結 果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>							
			塩基置換型				フレームシフト型			
			TA1535		TA100		TA1537		TA98	
			(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
対照 (DMSO)		-	15.8 (4.6)	16.7 (6.2)	106.2 (13.7)	107.8 (14.8)	5.3 (1.5)	4.8 (2.0)	27.1 (5.4)	15.4 (2.0)
CP 51214	10	-	16.3 (2.3)	8.0 (3.5)	111.0 (6.6)	87.3 (24.0)	7.3 (4.9)	5.0 (1.0)	25.7 (0.6)	16.0 (6.1)
	40	-	12.7 (5.5)	12.0 (7.0)	114.0 (12.5)	100.3 (15.3)	3.7 (1.5)	5.3 (1.5)	29.0 (8.5)	20.0 (1.0)
	200	-	17.7 (6.1)	9.0 (3.0)	111.3 (4.6)	83.7 (14.2)	8.0 (2.6)	4.7 (0.6)	19.7 (2.1)	19.7 (4.6)
	1,000	-	15.3 (2.3)	10.0 (4.6)	107.0 (9.5)	82.7 (3.1)	5.7 (1.5)	6.7 (2.5)	31.0 (7.2)	17.0 (7.2)
	3,000	-	17.3 (2.1)	7.3 (2.5)	118.7 (2.3)	78.7 (16.4)	5.7 (2.3)	6.7 (3.5)	18.0 (4.4)	15.3 (5.0)
	10,000	-	T	T	T	T	T	T	37.0 (6.2)	T
対照 (DMSO)		+	16.2 (6.8)	7.4 (3.8)	96.2 (7.8)	79.0 (13.8)	12.0 (3.0)	8.1 (2.7)	33.0 (5.6)	28.7 (4.3)
CP 51214	10	+	15.0 (1.0)	9.0 (1.7)	112.3* (13.9)	79.5 (9.2)	11.3 (6.1)	7.7 (1.5)	35.0 (5.0)	27.3 (1.5)
	40	+	16.3 (3.8)	9.3 (1.5)	102.7 (9.5)	72.0 (9.0)	9.7 (2.1)	6.7 (0.6)	27.7 (7.1)	26.0 (9.2)
	200	+	16.0 (6.1)	8.0 (2.6)	103.0 (9.5)	80.0 (21.1)	11.0 (3.0)	6.3 (1.2)	25.3 (7.1)	28.0 (4.6)
	1,000	+	13.7 (4.5)	9.7 (5.5)	96.7 (3.1)	78.0 (13.9)	11.3 (4.6)	8.0 (1.7)	28.0 (2.6)	20.0 (1.7)
	3,000	+	16.3 (3.8)	6.7 (3.8)	101.3 (18.2)	75.0 (8.2)	6.3 (2.3)	9.3 (4.5)	29.0 (6.2)	27.3 (8.5)
	10,000	+	T	T	T	T	T	T	39.3 5.1	T
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル1	-	451	211	162	127	10	4	29	38
	レベル2	-	2,070	725	315	202	12	13	61	52
	レベル3	-	2,510	1,480	428	327	64	98	92	73
	レベル1	+	796	153	205	149	65	59	384	502
	レベル2	+	2,230	301	724	251	175	136	914	856
	レベル3	+	T	T	1,120	478	259	T	1,360	2,340
	レベル4	+		T				T		

a): 3 連制の平均値 (標準偏差)

			レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 4
b): 陽性対照	- S9Mix	NaNO <sub>2</sub> (TA1535) (1)	1mg	5mg	10mg	
	"	NaNO <sub>2</sub> (TA1535) (2)	0.5mg	2.5mg	5mg	
	"	4-ニトロキノリン				
	"	N-オキシド(TA100) (1) (2)	5ng	25ng	50ng	
	"	9-アミノアクリジン (TA1537) (1) (2)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	
	"	4-ニトロキノリン				
	"	N-オキシド(TA98) (1) (2)	10ng	50ng	100ng	
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン(TA1535) (1)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	
	"	2-アミノアントラセン(TA1535) (2)	1.5 $\mu\text{g}$	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
	"	ベンゾ(a)ピレン (TA100) (1) (2)	0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$	
	"	2-アミノアントラセン(TA1537) (1)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	
	"	2-アミノアントラセン(TA1537) (2)	1.5 $\mu\text{g}$	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
	"	2-アセチルアミノ				
	"	フルオレン(TA98) (1) (2)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	

T: 生育阻止

\* 片側 T-検定:  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

③

(代謝物 CP108267) の細菌

を用いた復帰変異性試験

(資料 10-3)

試験機関 モンサント環境衛生研究所  
報告書作成年 1984年

検 体 :

モンサント社内コード番号CP108267

抄録中番号55 ( )

検体の純度 : % ( )

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、10～10,000 $\mu$ g/プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は3連制とした。

用量設定の根拠 ;

結 果 : 結果を表1に示した。

アラクロール代謝物CP108267は、S-9Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (10,000 $\mu$ g/プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた既知の変異原物質は、S-9Mixを必要とする場合も必要としない場合も試験菌株それぞれについてすべて著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝活性化を含む本試験条件下で、アラクロール代謝物CP108267は復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 結 果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	15.4 (3.1)	94.4 (13.1)	9.6 (2.9)	22.4 (4.9)
CP 108267	10	-	10.3 (1.2)	100.0 (2.6)	8.3 (0.6)	26.7 (5.1)
	40	-	10.3 (3.5)	86.3 (10.4)	5.3 (1.2)	24.0 (4.0)
	200	-	11.0 (1.7)	91.0 (8.7)	4.7 (1.5)	21.7 (8.3)
	1,000	-	11.0 (5.0)	93.7 (10.5)	6.3 (2.1)	27.0 (4.6)
	3,000	-	13.7 (1.2)	85.3 (7.1)	8.3 (1.5)	26.0 (3.5)
	10,000	-	14.3 (3.2)	103.7 (10.3)	7.7 (3.2)	23.7 (4.9)
対照 (DMSO)		+	10.8 (3.2)	111.5 (13.0)	9.6 (3.7)	26.1 (7.2)
CP 108267	10	+	9.7 (4.0)	123.3 (9.5)	9.0 (1.7)	33.7 (5.1)
	40	+	11.3 (2.3)	126.0 (17.4)	10.3 (3.2)	25.3 (6.0)
	200	+	9.0 (4.6)	123.3 (15.9)	7.3 (1.2)	30.3 (6.6)
	1,000	+	11.0 (1.7)	120.7 (28.0)	9.0 (4.0)	27.7 (15.7)
	3,000	+	13.7 (1.2)	119.3 (21.5)	9.0 (3.5)	27.3 (4.7)
	10,000	+	11.7 (3.1)	126.7 (6.7)	14.3 (3.2)*	32.0 (9.6)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル1	-	207	123	12	37
	レベル2	-	506	148	20	46
	レベル3	-	2,530	233	38	92
	レベル1	+	307	192	84	225
	レベル2	+	194	396	151	825
	レベル3	+	417	527	145	1,580

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
b) : 陽性対照	- S9Mix	NaNO <sub>2</sub> (TA1535)	0.5mg	2.5mg	5mg
	//	4-ニトロキノリン-N-オキシド(TA100)	5ng	25ng	50ng
	//	9-アミノアクリジン (TA1537)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
	//	4-ニトロキノリン-N-オキシド(TA98)	10ng	50ng	100ng
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン(TA1535)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
	//	ベンゾ(a)ピレン (TA100)	0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$
	//	2-アミノアントラセン(TA1537)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
	//	2-アセチルアミノフルオレン(TA98)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

④

(CP108065) の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-4)

試験機関 モンサント環境衛生研究所  
報告書作成年 1984年

検 体 :

モンサント社内コード番号CP108065  
抄録中番号48 ( )

検体の純度 : % ( )

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、10~10,000 $\mu$ g/プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は3連制とし、2回実施した。  
用量設定の根拠 ;

結 果 : 結果を表1に示した。

アラクロール代謝物CP108065は、S-9Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (10,000 $\mu$ g/プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた既知の変異原物質は、S-9Mixを必要とする場合も必要としない場合も試験菌株それぞれについてすべて著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝活性化を含む本試験条件下で、アラクロール代謝物CP108065は復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 結 果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>							
			塩基置換型				フレームシフト型			
			TA1535		TA100		TA1537		TA98	
			(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
対照 (DMSO)		-	14.4 (4.4)	26.4 (5.6)	98.9 (11.3)	115.0 (10.5)	8.8 (2.3)	5.1 (3.3)	29.0 (1.9)	17.8 (4.8)
CP 108065	10	-	15.7 (5.9)	33.3 (5.7)	116.7* (7.2)	84.3 (6.7)	5.7 (4.7)	4.7 (1.5)	27.0 (3.0)	14.3 (0.6)
	40	-	17.3 (3.1)	27.3 (8.3)	112.3 (19.7)	87.3 (2.9)	8.3 (2.5)	4.7 (1.5)	23.7 (3.2)	13.7 (2.5)
	200	-	14.7 (2.9)	31.3 (5.1)	114.3 (9.0)	98.3 (12.5)	5.7 (2.1)	3.7 (1.5)	26.7 (4.5)	14.0 (3.5)
	1,000	-	16.7 (6.5)	30.7 (6.0)	109.3 (22.9)	74.0 (18.5)	5.7 (1.5)	4.3 (0.6)	28.0 (8.5)	15.7 (1.2)
	3,000	-	16.0 (3.0)	29.7 (6.5)	108.0 (7.8)	86.3 (4.9)	6.3 (4.2)	6.0 (2.6)	38.3** (3.8)	14.7 (4.6)
	10,000	-	15.0 (6.1)	30.3 (10.0)	108.0 (21.2)	96.7 (5.7)	9.7 (4.0)	5.3 (1.5)	32.3 (7.6)	17.7 (5.1)
対照 (DMSO)		+	9.2 (3.8)	21.0 (4.0)	103.1 (10.0)	68.0 (14.2)	8.8 (2.3)	9.6 (3.3)	35.6 (5.5)	27.6 (4.7)
CP 108065	10	+	9.7 (1.5)	17.7 (4.0)	108.0 (8.5)	62.3 (6.5)	8.0 (4.4)	8.3 (1.2)	26.3 (2.3)	22.7 (3.5)
	40	+	8.0 (4.0)	19.3 (5.0)	100.3 (6.4)	73.0 (2.6)	13.3* (5.5)	8.7 (3.2)	28.3 (6.1)	22.7 (3.5)
	200	+	10.7 (3.1)	14.3 (0.6)	112.7 (6.0)	69.0 (5.0)	8.3 (0.6)	9.7 (3.2)	35.3 (1.2)	27.3 (10.6)
	1,000	+	8.0 (1.0)	16.7 (2.9)	112.0 (9.2)	73.3 (5.9)	9.0 (3.5)	9.0 (1.0)	33.7 (4.5)	23.3 (3.1)
	3,000	+	8.7 (2.1)	18.3 (3.5)	100.3 (13.3)	81.0* (9.8)	13.0* (2.0)	8.7 (3.1)	28.3 (4.5)	26.3 (7.2)
	10,000	+	5.7 (0.6)	16.3 (2.1)	105.0 (18.2)	88.0 (14.9)	13.0* (1.0)	14.0* (2.6)	30.3 (5.1)	28.7 (4.0)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	207	125	123	165	10	7	37	24
	レベル 2	-	506	308	148	182	12	13	46	41
	レベル 3	-	2,530	1,230	233	269	64	52	92	78
	レベル 1	+	307	142	139	82	65	59	316	310
	レベル 2	+	194	359	443	227	175	173	1,680	1,400
	レベル 3	+	417	242	704	303	259	57	3,130	2,000

a) : 3 連測の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照	S9Mix	NaNO <sub>2</sub> (TA1535) (1) (2)	レベル 1	レベル 2	レベル 3
"	"	4-ニトロキノリン	0.5mg	2.5mg	5mg
"	"	N-オキシド(TA100) (1) (2)	5ng	25ng	50ng
"	"	9-アミノアクリジン (TA1537) (1) (2)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
"	"	4-ニトロキノリン			
"	"	N-オキシド(TA98) (1) (2)	10ng	50ng	100ng
"	+ S9Mix	2-アミノアントラセン(TA1535) (1)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
"	"	2-アミノアントラセン(TA1535) (2)	1 $\mu\text{g}$	5 $\mu\text{g}$	10 $\mu\text{g}$
"	"	ベンゾ(a)ピレン (TA100) (1) (2)	0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$
"	"	2-アミノアントラセン(TA1537) (1)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
"	"	2-アミノアントラセン(TA1537) (2)	1 $\mu\text{g}$	5 $\mu\text{g}$	10 $\mu\text{g}$
"	"	2-アセチルアミノ フルオレン(TA98) (1) (2)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

⑤

(CP101394) の未精製物、精製純品及び不純物画分  
F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>4</sub>の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-5)

試験機関 モンサント環境衛生研究所

報告書作成年 1984年

検 体 :

モンサント社内コード番号 ; CP101394

抄録中番号 ; 27 ( )

検体の純度 : CP101394未精製物 % ( )  
CP101394精製物 % ( )  
不純物画分 F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>4</sub> ( )

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、10~10,000 $\mu$ g/プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は3連制とし、2回実施した。

CP101394未精製物がTA100菌株において陽性であったため精製物につき全菌株を用いて検定し、また不純物については、TA100菌株を用い検定した。

用量設定の根拠 ;

結 果 : 結果を表1~3に示した。

アラクロール代謝物CP101394の未精製物はTA100菌株に対しS-9Mixの有無にかかわらず、少なくとも3処理濃度で、溶媒対照群に対し統計学的に有意な復帰変異コロニー数の増加を示した。TA98菌株についても1回目はS-9Mix存在下でやや復帰変異コロニー数の増加がみられたが、2回目は用量相関がみられなかった。

未精製物が誘発した弱い変異原性作用が、不純物による可能性を調べるため、さらに精製純品と不純物画分3種を検定した。その結果、CP101394精製物もTA100菌株に対しS-9Mixの有無にかかわらず、溶媒対照群に対し統計学的に有意な復帰変異コロニー数の増加を示したが、他の試験菌株では有意な復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方不純物画分F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>4</sub>は、TA100菌株において、復帰変異コロニー数の増加を誘発しなかった。

陽性対照物質として用いた既知の変異原物質は、いずれの場合も有意な復帰変異コロニー数の増加を誘発した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

以上の結果から、アラクロールの代謝物CP101394は試験菌株TA100に対し、本試験条件下においてS-9Mixの有無にかかわらず復帰変異誘発性を有すると判断される。この変異原性作用は不純物によるものではなかった。しかし、本試験において認められたCP101394の作用強度はnmole/プレートあたりの復帰変異コロニー数/プレートで0.008~0.018であり、一般にAmes/サルモネラ試験法で陽性とされた他の化合物に比べ非常に弱かった。

表 1 未精製CP101394の検定結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA1535	TA100		TA98	
				(1)	(2)	(1)	(2)
対照 (DMSO)		-	18.7 (4.0)	106.2 (13.7)	88.6 (6.4)	27.1 (5.4)	-
未精製 CP 101394	10	-	14.3 (3.5)	100.7 (16.5)	95.7 (6.7)	29.0 (8.2)	-
	40	-	19.3 (2.5)	114.0 (6.6)	110.0 (4.4) **	22.0 (5.3)	-
	200	-	15.0 (3.0)	114.3 (3.2)	115.0 (16.1) **	25.0 (5.2)	-
	1,000	-	19.3 (4.5)	142.3 (25.1) **	122.0 (5.6) **	29.0 (7.0)	-
	3,000	-	16.3 (6.1)	208.7 (24.1) **	179.7 (22.0) **	31.7 (11.2)	-
	10,000	-	17.3 (0.6)	669.7 (155.9) **	430.7 (93.6) **	34.0 (2.6)	-
対照 (DMSO)		+	-	96.2 (7.8)	-	33.0 (5.0)	31.0 (4.9)
未精製 CP 101394	10	+	-	113.0 (5.3) *	-	28.7 (3.2)	-
	40	+	-	113.0 (14.5) *	-	32.3 (4.0)	-
	200	+	-	120.0 (1.7) **	-	24.3 (2.5)	-
	1,000	+	-	138.3 (9.3) **	-	39.3 (5.1) *	-
	3,000	+	-	240.0 (39.0) **	-	33.3 (6.4)	39.3 (5.9) *
	7,000	+	-	-	-	-	35.3 (10.7)
	10,000	+	-	564.0 (124.1) **	-	43.3 (2.1) **	36.3 (5.5)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	287	162	102	29	-
	レベル 2	-	457	315	192	61	-
	レベル 3	-	1,650	428	247	92	-
	レベル 1	+	-	205	-	384	584
	レベル 2	+	-	724	-	914	1,330
	レベル 3	+	-	1,120	-	1,360	2,020

a): 3 連制の平均値 (標準偏差)

b): 陽性対照			レベル 1	レベル 2	レベル 3
- S9Mix	NaNO <sub>2</sub> (TA1535)	(1) (2)	0.5mg	2.5mg	5mg
"	4-ニトロキノリン				
"	N-オキシド (TA100)	(1) (2)	5ng	25ng	50ng
"	4-ニトロキノリン				
"	N-オキシド (TA98)	(1)	10ng	50ng	100ng
+ S9Mix	4-ニトロキノリン				
"	ベンゾ(a)ピレン (TA100)	(1)	0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$
"	4-ニトロキノリン				
"	フルオレン (TA98)	(1) (2)	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$

\* 片側 T-検定:  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定:  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 2 精製CP101394の検定結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>							
			塩基置換型				フレームシフト型			
			TA1535		TA100		TA1537		TA98	
			(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
対照 (DMSO)		-	18.9 (5.4)	22.2 (5.0)	88.6 (6.4)	112.7 (14.9)	5.4 (2.6)	8.3 (2.4)	12.3 (3.9)	18.0 (4.4)
精製 CP 101394	10	-	15.0 (4.6)	20.3 (3.1)	107.3** (16.1)	99.3 (12.7)	7.7 (4.9)	6.0 (2.6)	20.0* (1.7)	18.0 (1.0)
	40	-	15.3 (3.5)	23.7 (7.6)	117.0** (14.5)	116.7 (25.1)	4.7 (2.1)	7.7 (4.6)	18.7 (7.1)	17.7 (0.6)
	200	-	16.0 (2.6)	25.0 (2.6)	104.3** (7.6)	121.0 (11.3)	7.3 (3.1)	5.7 (2.1)	16.3 (8.1)	19.7 (4.9)
	1,000	-	14.3 (1.5)	17.3 (1.5)	141.0** (7.2)	122.7 (7.5)	6.0 (2.6)	6.7 (1.2)	15.3 (4.2)	17.0 (2.6)
	3,000	-	15.3 (3.2)	20.3 (1.5)	211.3** (14.4)	183.0** (17.8)	7.3 (1.5)	7.7 (2.1)	20.3* (11.2)	17.7 (0.6)
	10,000	-	19.7 (3.5)	21.5 (4.9)	429.3** (23.0)	364.0** (51.5)	8.3 (0.6)	8.3 (1.5)	23.3** (3.5)	25.3** (4.9)
対照 (DMSO)		+	9.4 (3.7)	8.1 (3.0)	78.2 (8.9)	79.6 (11.6)	7.0 (2.5)	15.0 (2.6)	31.0 (4.9)	29.0 (6.0)
精製 CP 101394	10	+	9.0 (2.0)	8.3 (4.2)	81.3 (11.7)	71.3 (8.1)	10.7 (6.0)	13.7 (1.5)	30.7 (6.0)	28.7 (11.9)
	40	+	8.7 (2.9)	8.7 (2.5)	79.3 (1.2)	82.0 (20.0)	12.7* (3.5)	14.7 (4.5)	26.3 (4.0)	27.0 (2.6)
	200	+	10.3 (1.2)	10.3 (1.5)	90.7* (10.6)	72.7 (7.4)	12.7* (2.1)	16.7 (1.5)	23.7 (1.2)	29.7 (3.5)
	1,000	+	10.3 (4.0)	10.7 (5.0)	112.3** (4.5)	95.7* (5.5)	9.0 (6.0)	13.7 (2.5)	25.0 (5.2)	32.7 (5.7)
	3,000	+	11.0 (3.0)	13.0* (3.0)	163.3** (5.0)	155.3** (10.0)	14.0* (1.7)	13.0 (1.7)	30.0 (3.6)	36.3 (9.0)
	10,000	+	12.0 (3.6)	13.7* (2.9)	383.3** (38.8)	417.3** (29.1)	13.0* (6.2)	13.7 (3.8)	37.0 (6.6)	40.7* (3.1)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル1	-	125	184	102	171	5	6	31	33
	レベル2	-	704	427	192	218	13	20	50	86
	レベル3	-	942	541	247	394	39	53	74	131
	レベル1	+	150	114	108	127	99	35	584	447
	レベル2	+	397	279	382	281	308	233	1,330	1,220
	レベル3	+	1,400	T	685	729	57	T	2,020	2,250

a): 3 連制の平均値 (標準偏差)

b): 陽性対照			レベル 1	レベル 2	レベル 3
- S9Mix	NaNO <sub>2</sub> (TA1535) (1) (2)		0.5mg	2.5mg	5mg
"	4-ニトロキノリン				
"	N-オキシド (TA100) (1) (2)		5ng	25ng	50ng
"	9-アミノアクリジン (TA1537) (1) (2)		3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
"	4-ニトロキノリン				
"	N-オキシド (TA98) (1) (2)		10ng	50ng	100ng
+ S9Mix	2-アミノアントラセン (TA1535) (1) (2)		1 $\mu\text{g}$	5 $\mu\text{g}$	10 $\mu\text{g}$
"	ベンゾ(a)ピレン (TA100) (1) (2)		0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$
"	2-アミノアントラセン (TA1537) (1) (2)		1 $\mu\text{g}$	5 $\mu\text{g}$	10 $\mu\text{g}$
"	2-アセチルアミノ				
"	フルオレン (TA98) (1) (2)		3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$

\* 片側 T-検定:  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定:  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 3 不純物画分の検定結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>		薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
			TA100					TA100	
対照 (DMSO)		—	150.9 (9.9)		対照 (DMSO)		—	150.9 (9.9)	
不純物 画分 F <sub>1</sub>	5.7	—	154.0 (20.1)		不純物 画分 F <sub>2</sub>	4.5	—	161.0 (11.5)	
	23	—	152.0 (19.5)			18	—	145.0 (17.7)	
	110	—	151.7 (11.0)			90	—	139.3 (21.2)	
	570	—	141.7 (10.6)			450	—	141.0 (4.6)	
	1,700	—	149.7 (8.5)			1,350	—	146.7 (10.1)	
	5,700	—	145.3 (9.7)			4,500	—	137.3 (24.5)	
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	—	164		陽性対照	レベル 1	—	164	
	レベル 2	—	226			レベル 2	—	226	
	レベル 3	—	301			レベル 3	—	301	
対照 (DMSO)		—	263.1 (26.1)						
不純物 画分 F <sub>4</sub>	4		263.0 (32.1)						
	16		268.0 (45.7)						
	80		260.3 (2.1)						
	400		262.0 (11.5)						
	1,200		245.0 (28.9)						
	4,000		210.7 (18.5)						
陽性対照	レベル 1		291						
	レベル 2		380						
	レベル 3		512						

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照 - S9Mix 4-ニトロキノリンー      レベル 1    レベル 2    レベル 3  
                   "        N-オキシド(TA100)      5ng        25ng       50ng

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

⑥ 合成代謝物 CP76095、CP76096、CP76097、CP91431 及び CP91432 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-6)  
試験機関 モンサント環境衛生研究所  
報告書作成年 1985年

検 体 :

モンサント社コード番号	抄録中番号	由 来	化 学 名	純 度
CP76095 T850004	26			100%
CP76096 T850005	24			100%
CP76097 T850006	25			100%
CP91431 T850007	33			100%
CP91432 T850008	34			100%

試 験 方 法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し、10~10,000 $\mu$ g/プレートの範囲で6濃度実施した。試験は3連制とし、1回実施した。

用量設定根拠 ;

結 果 : 結果を表1~5に示す。

アラクロール合成代謝物5種類はS-9Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高投与量 (10,000 $\mu$ g/プレート) においても、TA100、TA98 両株に復帰変異コロニー数を増加させなかった。CP91431は、高濃度でコロニー数の減少が認められたが、非復帰変異株に対する明らかな作用は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた既知の変異原物質は、S-9Mixを必要とする場合も必要としない場合もTA100、TA98 両株についてすべて著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

以上の結果より、代謝活性化を含む本試験条件下で、アラクロール合成代謝物5種類CP76095、CP76096、CP76097、CP91431及びCP91432は、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1 CP76095の試験結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
			塩基置換型	フレームシフト型
			TA100	TA98
対照 (DMSO)		-	100.9 (10.9)	16.1 (4.6)
CP 76095	10	-	96.3 (7.8)	13.3 (1.5)
	40	-	94.0 (2.0)	16.0 (3.6)
	200	-	96.0 (4.0)	13.3 (0.6)
	1,000	-	98.3 (17.2)	12.7 (1.5)
	3,000	-	97.0 (7.8)	18.0 (3.0)
	10,000	-	116.0 (11.1)*	12.3 (4.0)
対照 (DMSO)		+	91.6 (7.9)	23.1 (5.0)
CP 76095	10	+	82.0 (16.7)*	28.7 (5.0)
	40	+	91.3 (3.2)	24.0 (11.4)
	200	+	84.0 (5.6)	24.0 (5.6)
	1,000	+	93.7 (8.1)	25.0 (6.2)
	3,000	+	90.7 (9.9)	20.0 (3.5)
	10,000	+	84.3 (9.3)	25.0 (7.5)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	134	30
	レベル 2	-	207	51
	レベル 3	-	372	116
	レベル 1	+	113	358
	レベル 2	+	522	510
	レベル 3	+	761	797

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

				レベル 1	レベル 2	レベル 3
b) : 陽性対照						
TA100	;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$
		+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.0002mg	0.001mg	0.002mg
TA98	;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$
		+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	0.003mg	0.015mg	0.03mg

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 2 CP76096の試験結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
			塩基置換型	フレームシフト型
			TA100	TA98
対照 (DMSO)		-	100.9 (10.9)	16.1 (4.6)
CP 76096	10	-	96.3 (16.3)	16.3 (3.2)
	40	-	93.3 (13.3)	8.7 (2.9)**
	200	-	91.7 (6.7)	11.7 (4.0)*
	1,000	-	98.3 (6.4)	13.3 (2.5)
	3,000	-	103.3 (9.0)	13.3 (1.5)
	10,000	-	89.6 (6.9)	19.5 (2.1)
対照 (DMSO)		+	91.6 (7.9)	23.1 (5.0)
CP 76096	10	+	88.0 (2.6)	22.0 (6.0)
	40	+	89.7 (22.7)	24.3 (4.0)
	200	+	86.0 (7.2)	28.0 (1.7)
	1,000	+	89.7 (9.2)	28.7 (2.1)
	3,000	+	77.3 (6.4)*	24.3 (5.7)
	10,000	+	76.3 (6.8)*	26.7 (3.2)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	134	30
	レベル 2	-	207	51
	レベル 3	-	372	116
	レベル 1	+	113	358
	レベル 2	+	522	510
	レベル 3	+	761	797

表 3 CP76097の試験結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/plate (SD) <sup>a)</sup>	
			塩基置換型	フレームシフト型
			TA100	TA98
対照 (DMSO)		-	100.9 (10.9)	16.1 (4.6)
CP 76097	10	-	97.0 (12.5)	15.3 (5.7)
	40	-	88.7 (18.6)	14.7 (8.1)
	200	-	94.7 (1.5)	18.7 (4.5)
	1,000	-	94.0 (16.4)	16.7 (2.9)
	3,000	-	93.0 (7.9)	11.7 (4.0)
	10,000	-	102.7 (16.1)	9.0 (1.7)**
対照 (DMSO)		+	91.6 (7.9)	23.1 (5.0)
CP 76097	10	+	89.7 (11.9)	23.7 (2.1)
	40	+	87.0 (5.3)	28.3 (9.5)
	200	+	100.3 (13.7)	29.3 (12.0)
	1,000	+	94.3 (24.0)	25.0 (3.5)
	3,000	+	76.0 (8.2)*	22.0 (7.8)
	10,000	+	103.0 (6.1)	20.3 (6.1)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	134	30
	レベル 2	-	207	51
	レベル 3	-	372	116
	レベル 1	+	113	358
	レベル 2	+	522	510
	レベル 3	+	761	797

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

		レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100 ;	- S9Mix 4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix ベンゾ(a)ピレン	0.0002mg	0.001mg	0.002mg
TA98 ;	- S9Mix 4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix 2-アセチルアミノフルオレン	0.003mg	0.015mg	0.03mg

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 CP91431の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
			塩基置換型	フレームシフト型
			TA100	TA98
対照 (DMSO)		-	100.9 (10.9)	16.1 (4.6)
CP 91431	10	-	106.3 (0.6)	15.3 (1.5)
	40	-	105.3 (16.0)	13.0 (3.6)
	200	-	95.7 (11.5)	14.3 (3.1)
	1,000	-	75.7 (4.0)**	12.0 (4.4)
	3,000	-	73.7 (12.7)**	11.0 (4.4)*
	10,000	-	69.0 (14.7)**	6.7 (2.5)**
対照 (DMSO)		+	91.6 (7.9)	23.1 (5.0)
CP 91431	10	+	94.7 (7.0)	25.0 (6.6)
	40	+	90.3 (8.1)	26.0 (2.6)
	200	+	80.7 (9.6)	18.3 (4.0)
	1,000	+	59.7 (9.3)**	24.0 (1.0)
	3,000	+	55.7 (16.9)**	13.0 (4.0)**
	10,000	+	54.0 (2.6)**	12.3 (4.2)**
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	134	30
	レベル 2	-	207	51
	レベル 3	-	372	116
	レベル 1	+	113	358
	レベル 2	+	522	510
	レベル 3	+	761	797

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

TA100 ; - S9Mix 4-ニトロキノリン-N-オキシド  
 + S9Mix ベンゾ(a)ピレン  
 TA98 ; - S9Mix 4-ニトロキノリン-N-オキシド  
 + S9Mix 2-アセチルアミノフルオレン

	レベル 1	レベル 2	レベル 3
0.005 $\mu\text{g}$	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$
0.0002mg	0.0002mg	0.001mg	0.002mg
0.01 $\mu\text{g}$	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$
0.003mg	0.003mg	0.015mg	0.03mg

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。



表 5 CP91432の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
			塩基置換型	フレームシフト型
			TA100	TA98
対照 (DMSO)		-	100.9 (10.9)	16.1 (4.6)
CP 91432	10	-	109.0 (8.7)	11.0 (5.3)*
	40	-	106.0 (9.5)	14.0 (2.0)
	200	-	110.3 (17.8)	11.0 (4.4)
	1,000	-	126.3 (8.5)**	11.0 (6.1)*
	3,000	-	121.3 (12.9)*	11.0 (3.5)
	10,000	-	114.0 (17.3)	9.0 (2.6)*
対照 (DMSO)		+	91.6 (7.9)	23.1 (5.0)
CP 91432	10	+	85.7 (15.4)	19.3 (0.6)
	40	+	100.0 (13.5)	28.7 (5.5)
	200	+	104.7 (18.8)	22.0 (5.2)
	1,000	+	89.0 (13.7)	27.7 (6.0)
	3,000	+	88.3 (10.2)	17.0 (5.6)*
	10,000	+	80.3 (8.1)	20.3 (0.4)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	134	30
	レベル 2	-	207	51
	レベル 3	-	372	116
	レベル 1	+	113	358
	レベル 2	+	522	510
	レベル 3	+	761	797
対照 (DMSO)		-	82.7 (6.5)	
CP 91432	500	-	79.3 (7.4)	
	1,000	-	84.3 (10.2)	
	3,000	-	84.7 (3.1)	
陽性対照 (再試験)	レベル 1	-	116	
	レベル 2	-	242	
	レベル 3	-	426	

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

		レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100	- S9Mix 4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix ベンゾ(a)ピレン	0.0002mg	0.001mg	0.002mg
TA98	- S9Mix 4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix 2-アセチルアミノフルオレン	0.003mg	0.015mg	0.03mg

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

⑦ 合成代謝物 CP101384 及び CP97230 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-7)

試験機関 モンサント環境衛生研究所  
報告書作成年 1985 年

検 体 :

モンサント社 コード*番号	抄録中 番号	由 来	化 学 名	純 度
CP101384 T850013	35			≥98%
CP97230 T850012	—			100%

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した検体は DMSO に溶解し、10~10,000µg/プレート の範囲で 6 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、1 回実施した。さらに一部については溶媒の影響をみるために、エタノールを用いて実施した。また、変異原性を再確認するため、一部については再試験を実施した。

用量設定根拠；

結 果：結果を表 1~3 に示した。

アラクロール合成代謝物 CP101384 と CP97230 は、菌株の生育阻害を起こさない最高投与量 (10,000µg/プレート) においても、TA98 菌株に復帰変異コロニー数を増加させなかった。

CP101384 は TA100 菌株に対し、S-9Mix の存在下及び非存在下で復帰変異コロニー数の増加を示し、その作用は S-9Mix 存在下の方が強かった。この作用は、2 回目の検定でも同様に認められた。また、DMSO 及びエタノールの両溶媒を用いてもこの作用は認められたので、溶媒との相互作用とは考えられない。しかし、この変異原性作用の強度は極めて小さく nmol/プレートあたりの復帰変異コロニー数は S-9Mix 非存在下で 0.0088~0.0124、S-9Mix 存在下で 0.0148~0.0168 であった。

CP97230 は、2 回の検定試験の結果、TA100 菌株に対し S-9Mix の存在下において弱い変異原性を示した。作用の強度は、対照群の 2 倍までには至らなかった。S-9Mix の存在下で CP97230 が弱い変異原性を示したことは、CP97230 が脱アセチル化により CP101384 となる事、あるいは、別の位置で CP101384 が代謝活性化を受けたのと同じ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

ことが発生した可能性があることが考えられる。

一方、陽性対照として用いた既知の変異原物質は、S-9Mixを必要とする場合も必要としない場合もTA100、TA98 両株についてすべて著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本試験条件下において、アラクロールの合成代謝物CP101384はTA100菌株に対しS-9Mixの有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有すると判断される。また、CP97230はTA100菌株に対しS-9Mixの存在下で、復帰変異誘発性を有すると判断される。しかし、作用の強度は一般にAmes/サルモネラ試験法で陽性とされた化合物に比較し、極めて弱いものであった。

表 1 CP101384の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
			塩基置換型	フレームシフト型
			TA100	TA98
対照 (DMSO)		-	82.7 (6.5)	16.0 (5.0)
CP 101384	10	-	76.0 (5.3)	10.3 (2.5)*
	40	-	81.0 (4.6)	18.7 (2.9)
	200	-	89.7 (11.5)	16.0 (2.6)
	1,000	-	107.3 (9.7)**	12.3 (1.5)
	3,000	-	168.7 (14.0)**	15.7 (4.2)
	10,000	-	392.0 (69.7)**	17.3 (4.0)
対照 (DMSO)		+	87.2 (7.8)	22.3 (5.1)
CP 101384	10	+	84.3 (16.0)	26.7 (1.5)
	40	+	77.7 (3.2)	23.7 (2.1)
	200	+	92.7 (9.1)	23.3 (4.0)
	1,000	+	122.7 (7.5)**	19.3 (3.1)
	3,000	+	215.3 (16.3)**	23.3 (2.3)
	10,000	+	675.7 (397.6)**	26.3 (8.0)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	116	14
	レベル 2	-	242	82
	レベル 3	-	426	114
	レベル 1	+	157	331
	レベル 2	+	516	521
	レベル 3	+	1120	1060

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.0002mg	0.001mg	0.002mg
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	0.003mg	0.015mg	0.03mg

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 2 CP97230の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
			塩基基盤型	フレームシフト型
			TA100	TA98
対照 (DMSO)		-	82.7 (6.5)	16.0 (5.0)
CP 97230	10	-	80.3 (12.5)	15.3 (2.1)
	40	-	79.0 (5.6)	11.7 (2.5)
	200	-	75.0 (8.9)	13.7 (3.1)
	1,000	-	70.7 (8.0)**	14.7 (2.3)
	3,000	-	72.3 (2.9)*	15.7 (0.6)
	10,000	-	80.7 (0.6)	13.3 (1.5)
対照 (DMSO)		+	87.2 (7.8)	22.3
CP 97230	10	+	86.7 (7.4)	20.7 (4.6)
	40	+	81.3 (3.5)	23.0 (6.1)
	200	+	82.3 (9.7)	24.0 (6.0)
	1,000	+	87.7 (4.0)	24.0 (6.0)
	3,000	+	90.3 (10.2)	27.3 (4.6)
	10,000	+	150.7 (27.1)**	21.0 (3.6)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	116	14
	レベル 2	-	242	82
	レベル 3	-	426	114
	レベル 1	+	157	331
	レベル 2	+	516	521
	レベル 3	+	1120	1060

a) : 3 連製の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

		レベル 1	レベル 2	レベル 3	
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.0002mg	0.001mg	0.002mg
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	0.003mg	0.015mg	0.03mg

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 3 変異原性再確認試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニ-数/プレート (SD) <sup>a)</sup>		薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix	復帰変異 コロニ-数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
			塩基置換型					塩基置換型	
			TA100					TA100	
対照 (DMSO)		-	92.7 (12.8)		対照 (DMSO)		+	85.8 (9.8)	
CP101384	10	-	94.3 (9.8)		CP97230	10	+	86.3 (4.0)	
	40	-	98.0 (11.4)			40	+	84.3 (15.7)	
	200	-	85.0 (5.6)			200	+	88.3 (5.0)	
	1,000	-	115.3 (15.6)*			1,000	+	94.3 (4.5)	
	3,000	-	193.3 (41.4)**			3,000	+	88.0 (10.8)	
	10,000	-	442.0 (73.7)**			10,000	+	152.0 (20.8)**	
対照 (DMSO)		-	85.8 (9.8)		陽性対照	レベル 1	+	97	
CP101384	10	-	82.3 (1.5)			レベル 2	+	299	
	40	-	83.7 (6.4)			レベル 3	+	534	
	200	-	79.0 (6.6)						
	1,000	-	115.7 (14.0)**						
	3,000	-	181.7 (18.7)**						
10,000	-	605.7 (103.6)**							
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	130						
	レベル 2	-	187						
	レベル 3	-	242						
	レベル 1	+	97						
	レベル 2	+	299						
	レベル 3	+	534						
対照 (エタノール)		-	81.0 (9.4)						
CP101384	1,000	-	120.0 (0.0)**						
	3,000	-	182.0 (42.4)**						
	10,000	-	517.5 (91.2)**						
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	116						
	レベル 2	-	242						
	レベル 3	-	426						

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

TA100 ; - S9Mix 4-ニトロキノリン-N-オキシド  
+ S9Mix ベンゾ(a)ピレン

レベル 1	レベル 2	レベル 3
0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$
0.0002mg	0.001mg	0.002mg

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

⑧ アラクロール投与ラットから採取した尿の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 10-8)

試験機関 モンサント環境衛生研究所  
報告書作成年 1985年

検体の純度: %

供試動物: Long-Evans系ラット

第1試験 ; 対照群、検体投与群1群雌4匹  
(試験No.840052) 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) 投与群1群雌2匹  
体重220~273g、開始時18週齢

第2試験 ; 検体投与群1群雌20匹、体重196~261g、開始時11週齢  
(試験No.840088)

試験方法: 検体はコーンオイルに溶解して経口投与し、陽性対照物質2-AAFは静脈注射した。第1試験では、変異原性の有無を予備的に確認するため、検体700mg/kg投与群、コーンオイル2ml/kgの溶媒対照群及び2-AAF20mg/kgの陽性対照物質投与群の3群の尿試料について実施した。尿試料は投与後24時間採尿し、各群ごとにまとめたものを供試した。

第2試験では、全供試動物についてコーンオイル2ml/kgを投与した後24時間採尿し対照尿試料とし、3日後には検体700mg/kgを投与し、その後24時間採尿し、検体投与群尿試料とした。これらの尿試料について変異原性の検定を実施した。

変異原性の検定は、サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いて行い、代謝活性化系 (S-9Mix) 及び抱合体分解酵素系 ( $\beta$ -グルクロニダーゼ/スルファターゼ調製溶液) の存在下及び非存在下についても検定した。尿試料の最高用量は菌株に毒性を示さなかった最高量の500 $\mu$ l/プレートとした。

尿試料中のヒスチジンを生物検定により調査した結果、対照群で190pmoles/ $\mu$ l、投与群で280pmoles/ $\mu$ l含有されていたので、第2試験ではヒスチジン200pmoles/ $\mu$ lと300pmoles/ $\mu$ lの2つの対照区を設置し、尿中ヒスチジンの影響を検定した。

変異原性の検定は、3連制とし、再試験を含む2回実施した。

結果: 結果を表1~10に示した。

第1試験では、TA100菌株に検体投与尿試料及び溶媒投与尿試料供50 $\mu$ l以上で復帰変異コロニー数がやや増加した(対照の2倍未満)。これは、ヒスチジンの定量試験結果から、尿中にヒスチジン及びビオチンが復帰変異を誘発するのに十分な量含まれていたためと考えられた。

第2試験では、TA98、TA1535、及びTA1537の菌株に対し、検体投与群尿試料は復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。TA100菌株に対して復帰変異コロニー数の増

加が、第1試験同様検体投与群尿試料の150及び500 $\mu$ l /プレートで認められ、尿量に  
相関しているように見えたが、全検定に関して対照尿試料と統計学的有意差はな  
かった。

一方、ヒスチジンを0.2mM及び0.3mM添加した対照区でも同様な増加が認められた  
ので、ヒスチジンによる影響が示唆された。しかしヒスチジン添加量を増加させて  
も尿試料で認められた増加より小さく、尿試料の他成分によりTA100菌株の復帰変異  
コロニー数の増加が助長されたと考えられた。これは、アミノ酸及び4種類のリボヌ  
クレオチド補足物質存在下及び非存在下で検定した結果、ヒスチジン0.2mM及び  
0.3mM区とも復帰変異コロニー数が増加したので、この成長因子により増加したと考  
えられた。

一方、第1試験において陽性対照物質2-アセチルアミノフルオレンを投与した  
ラットの尿は、TA98菌株に対し、明らかに変異原性作用を示した。

以上の結果より、アラクロールを高用量(700mg/kg)経口投与したラットから採取した尿試料には、  
TA100、TA98、TA1535及びTA1537菌株に対し、代謝活性化及び脱抱合体化を含む本試験条件下で復帰  
変異誘発性を示す代謝物は評価しうる程存在しなかった。TA100菌株に対してわずかな復帰変異コロ  
ニー数の増加を示したことは、ラットの尿中ヒスチジン及び成長因子によるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 第1試験 (試験 No.840052) : 検体投与尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - ガラクトターゼ	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
				塩基置換型	フレームシフト型
				TA100	TA98
対照		-	-	94.1 (9.2)	12.0 (4.0)
		-	+	117.7 (22.0)	13.8 (2.8)
検体投与群 尿試料	5	-	-	108.0 (3.6)	7.3 (3.5)*
	15	-	-	99.7 (7.4)	12.3 (3.1)
	50	-	-	119.3 (20.5)**	19.0 (7.0)*
	150	-	-	130.3 (28.0)**	28.7 (8.1)**
	500	-	-	165.7 (18.0)**	-
	5	-	+	111.3 (8.1)	14.3 (3.5)
	15	-	+	107.7 (6.5)	8.7 (2.9)**
	50	-	+	127.0 (14.7)	13.7 (1.2)
	150	-	+	138.3 (13.1)*	18.7 (4.7)*
	500	-	+	155.7 (22.9)**	-
対照		+	-	67.7 (9.0)	21.7 (4.2)
		+	+	78.4 (12.5)	21.1 (5.2)
検体投与群 尿試料	5	+	-	75.3 (6.8)	17.7 (1.5)
	15	+	-	84.0 (5.3)**	18.0 (5.6)
	50	+	-	86.3 (5.5)**	17.7 (2.1)
	150	+	-	92.7 (9.1)**	26.7 (5.5)
	500	+	-	129.0 (7.9)**	24.7 (2.1)
	5	+	+	68.0 (8.9)	23.0 (4.6)
	15	+	+	85.3 (6.5)	21.3 (6.7)
	50	+	+	84.0 (7.0)	20.7 (4.7)
	150	+	+	103.7 (13.3)**	22.0 (3.5)
	500	+	+	123.0 (10.4)**	25.0 (5.6)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-	123	16
	レベル 2	-	-	258	55
	レベル 3	-	-	442	79
	レベル 4	-	-	760	-
	レベル 1	+	-/+	114/	201/207
	レベル 2	+	-/+	80/	522/411
	レベル 3	+	-/+	867/	797/911
	レベル 4	+	-/+	1,660/	1,360/1,490

a) : 3 連測の平均値 (標準偏差)

				レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 4
b) : 陽性対照	TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu$ g	0.025 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	0.075 $\mu$ g
		+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu$ g	1 $\mu$ g	2 $\mu$ g	3 $\mu$ g
	TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g	0.15 $\mu$ g
		+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g	45 $\mu$ g

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  対照より統計学的に有意差有り。

T : 菌株に毒性を示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 2 第1試験 (試験 No.840052) : 溶媒投与群尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{L}$ / プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - $\text{D}$ -グルコシダーゼ	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
				塩基置換型	フレームシフト型
				TA100	TA98
対 照		-	-	94.1 (9.2)	12.0 (4.0)
		-	+	117.7 (22.0)	13.8 (2.8)
溶媒投与群 尿 試 料	5	-	-	89.7 (8.7)	9.7 (2.9)
	15	-	-	95.7 (4.5)	14.0 (2.6)
	50	-	-	107.3 (16.0)	12.3 (5.8)
	150	-	-	121.0 (27.0)**	13.7 (3.8)
	500	-	-	136.3 (9.3)**	18.7 (5.0)*
	5	-	+	102.0 (23.6)	13.0 (1.0)
	15	-	+	97.7 (20.3)	10.0 (1.7)*
	50	-	+	108.0 (4.0)	12.3 (1.2)
	150	-	+	119.7 (25.8)	11.0 (1.7)
	500	-	+	151.0 (16.6)*	20.7 (2.3)**
対 照		+	-	67.7 (9.0)	21.7 (4.2)
			+	78.4 (12.5)	21.1 (5.2)
溶媒投与群 尿 試 料	5	+	-	80.5 (12.0)	18.0 (1.7)
	15	+	-	83.5 (3.5)*	19.3 (6.1)
	50	+	-	77.5 (16.3)	15.7 (2.1)*
	150	+	-	80.0 (2.8)	19.7 (5.0)
	500	+	-	125.0 (14.1)**	28.3 (4.9)*
	5	+	+	72.0 (0.0)	19.0 (6.1)
	15	+	+	70.0 (0.0)	18.0 (2.6)
	50	+	+	88.0 (0.0)	17.7 (3.2)
	150	+	+	74.0 (0.0)	22.7 (5.0)
	500	+	+	106.0 (0.0)	32.0 (5.2)**
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-	123	16
	レベル 2	-	-	258	55
	レベル 3	-	-	442	79
	レベル 4	-	-	760	-
	レベル 1	+	-/+	114/	201/207
	レベル 2	+	-/+	80/	522/411
	レベル 3	+	-/+	867/	797/911
	レベル 4	+	-/+	1,660/	1,360/1,490

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

		レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 4	
b) : 陽性対照	TA100 ; - S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.075 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$	3 $\mu\text{g}$
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$	0.15 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	45 $\mu\text{g}$

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  対照より統計学的に有意差有り。

T : 菌株に毒性を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 3 第1試験 (試験 No.840052) : 2-AAF投与群尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{L}$ / プレート)	S-9 Mix	$\beta$ -グルコ ロニター-E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
				フレームシフト型	
				TA98	
対 照		-	-/+	21.4 (6.2)	19.8 (3.0)
		-	-/+	19.9 (4.5)	21.6 (5.6)
2-AA F 投与群尿試料	5	-	-/+	25.7 (1.5)	15.0 (0.0)**
	15	-	-/+	19.7 (4.0)	17.0 (3.0)
	50	-	-/+	21.3 (3.1)	23.7 (6.0)
	150	-	-/+	34.3 (7.2)**	33.3 (4.7)**
	500	-	-/+	66.7 (16.2)**	82.3 (6.1)**
	5	+	-/+	30.3 (3.2)**	31.7 (2.1)**
	15	+	-/+	27.7 (2.1)**	29.0 (6.2)*
	50	+	-/+	37.3 (7.5)**	33.7 (6.7)**
	150	+	-/+	50.0 (9.0)**	60.3 (9.3)**
	500	+	-/+	126.3 (1.5)**	165.7 (20.6)**
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-/+	34	30
	レベル 2	-	-/+	60	63
	レベル 3	-	-/+	135	115
	レベル 4	-	-/+	203	162
	レベル 1	+	-	551	
	レベル 2	+	-	1,800	
	レベル 3	+	-	1,930	
	レベル 4	+	-	2,730	

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

	レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 4
TA98 ; - S9Mix	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$	0.15 $\mu\text{g}$
+ S9Mix	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	45 $\mu\text{g}$

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 第1試験、再確認試験：検体投与群尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{L}/$ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - グルコ ニター-E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
				塩基置換型	フレームシフト型
				TA100	TA98
対 照		TA100 ; +	-	1001 (10.0)	10.9 (6.7)
		TA98 ; -	+	105.2 (13.8)	9.3 (3.3)
検体投与群 尿 試 料	5	TA100 ; + TA98 ; -	-	98.3 (6.0)	9.7 (4.0)
	15		-	89.7 (4.0)	8.3 (5.9)
	50		-	97.3 (15.0)	9.0 (4.4)
	150		-	104.7 (21.0)	7.0 (1.7)
	500		-	129.3 (23.0)**	8.3 (2.5)
	5	TA100 ; + TA98 ; -	+	122.0 (16.7)	7.0 (1.7)
	15		+	98.3 (11.6)	8.3 (4.6)
	50		+	118.0 (26.2)	10.0 (6.2)
	150		+	124.0 (1.0)*	12.7 (4.9)
	500		+	165.7 (8.0)**	16.0 (4.4)
媒体投与群 尿 試 料	5	TA100 ; + TA98 ; -	-	113.7 (25.9)	5.7 (1.5)
	15		-	102.0 (7.8)	8.3 (1.5)
	50		-	123.3 (3.8)**	6.7 (2.1)
	150		-	126.7 (14.5)**	10.3 (2.3)
	500		-	130.7 (3.1)**	12.7 (3.8)
	5	TA100 ; + TA98 ; -	+	90.0 (6.0)*	8.3 (3.2)
	15		+	102.0 (14.9)	13.7 (1.2)*
	50		+	131.0 (10.4)**	11.0 (2.0)
	150		+	134.3 (7.1)**	12.7 (4.5)
	500		+	139.3 (8.6)**	12.7 (4.7)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1		-	137	13
	レベル 2	TA100 ; +	-	315	34
	レベル 3	TA98 ; -	-	574	58
	レベル 4		-	1,400	83

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

			レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 4
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.075 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$	3 $\mu\text{g}$
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$	0.15 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$	45 $\mu\text{g}$

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計的に有意差有り。

T : 菌株に毒性を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 5 第2試験 (試験 No.840088) : 検体投与群尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{L}$ / プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - $\text{D}$ - グルコ シド -E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>			
				塩基置換型		フレームシフト型	
				TA100	TA1535	TA98	TA1537
対 照		-	-	87.1 (12.7)	12.1 (5.6)	16.0 (5.8)	5.7 (2.6)
		-	+	96.2 (9.6)	10.7 (4.2)	14.4 (2.2)	2.9 (0.9)
検体投与群 尿試料	5	-	-	88.7 (10.2)	10.7 (3.2)	8.7 (4.0)*	3.7 (1.6)
	15	-	-	94.0 (3.5)	12.0 (0.0)	13.3 (2.5)	3.7 (2.6)*
	50	-	-	90.0 (11.4)	14.7 (1.5)	13.3 (2.5)	5.3 (1.2)
	150	-	-	108.3 (16.9)**	14.7 (4.9)	15.0 (3.5)	4.2 (2.9)
	500	-	-	146.3 (11.6)**	19.3 (4.2)	19.3 (9.8)	5.0 (1.4)
	5	-	+	86.0 (4.4)	11.3 (2.5)	16.3 (2.9)	3.0 (2.6)
	15	-	+	90.3 (11.2)	10.7 (3.5)	15.0 (7.5)	3.3 (1.2)
	50	-	+	102.0 (5.2)	12.0 (4.0)	14.3 (2.1)	2.0 (1.0)
	150	-	+	111.0 (6.1)*	17.3 (4.5)	16.7 (0.6)	2.7 (1.2)
	500	-	+	167.7 (17.0)**	16.3 (3.8)	28.7 (5.0)**	5.7 (2.1)*
対 照		+	-	85.8 (6.5)	10.0 (3.2)	34.6 (6.8)	11.3 (3.9)
		+	+	80.3 (10.7)	11.7 (2.2)	22.3 (6.3)	8.6 (4.7)
検体投与群 尿試料	5	+	-	78.0 (2.6)	8.7 (5.5)	34.7 (5.1)	14.0 (1.7)
	15	+	-	83.0 (10.8)	10.3 (2.9)	35.0 (3.6)	12.0 (1.7)
	50	+	-	81.3 (8.5)	11.0 (3.0)	42.7 (6.0)*	13.7 (6.4)
	150	+	-	102.7 (12.2)**	15.7 (2.1)	33.3 (6.4)	16.0 (4.6)
	500	+	-	146.3 (12.9)**	13.7 (3.8)	45.0 (9.6)*	15.0 (3.5)
	5	+	+	76.7 (11.9)	5.3 (1.5)**	19.0 (2.0)	9.3 (0.6)
	15	+	+	78.3 (5.5)	13.0 (2.0)	23.0 (1.0)	8.0 (5.2)
	50	+	+	67.7 (10.1)*	8.3 (1.2)*	21.7 (0.6)	8.3 (2.1)
	150	+	+	93.7 (9.8)*	10.7 (2.5)	30.7 (2.1)**	12.3 (3.2)
	500	+	+	120.7 (7.6)**	16.0 (4.0)*	40.3 (3.5)**	17.0 (7.9)*
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-	120/140	304/304	19/2,000	23/23
	レベル 2	-	-	218/164	824/824	58/1,680	142/142
	レベル 3	-	-/+	411/394	185/185	125/2,210	229/229
	レベル 1	+	-/+	92/96	564/515	351/450	17/18
	レベル 2	+	-/+	384/361	T / T	421/708	34/89
	レベル 3	+	-/+	690/463	T / T	1,010/1,260	T / T

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシ ド	0.005 $\mu\text{g}$	0.025 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu\text{g}$	1 $\mu\text{g}$	2 $\mu\text{g}$
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシ ド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
TA1535 ;	- S9Mix	$\text{NaNO}_2$	500 $\mu\text{g}$	2,500 $\mu\text{g}$	5,000 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	5 $\mu\text{g}$	10 $\mu\text{g}$	20 $\mu\text{g}$
TA1537 ;	- S9Mix	9-アミノアクリジン	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	1 $\mu\text{g}$	5 $\mu\text{g}$	10 $\mu\text{g}$

T : 菌株に毒性を示した。

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 6 第2試験 (試験 No.840088) : 対照尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - $\gamma$ <sup>*</sup> /コロニカ -E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>			
				塩基置換型		フレームシフト型	
				TA100	TA1535	TA98	TA1537
対 照		-	-	87.1 (12.7)	12.1 (5.6)	16.0 (5.8)	5.7 (2.6)
			+	96.8 (12.8)	10.7 (4.2)	14.4 (2.2)	2.9 (0.9)
対 照 (投与前) 尿 試 料	5	-	-	89.3 (9.3)	7.0 (1.0)	14.7 (3.8)	3.7 (3.8)*
	15	-	-	90.7 (11.4)	9.7 (5.5)	12.3 (3.5)	4.0 (0.0)
	50	-	-	99.7 (8.7)	13.0 (3.6)	15.3 (5.9)	4.0 (0.0)
	150	-	-	116.3 (17.8)**	14.3 (0.6)	16.3 (6.7)	5.0 (1.0)
	500	-	-	167.0 (18.1)**	16.3 (2.1)	17.0 (3.6)	5.3 (1.2)
	5	-	+	89.3 (11.4)	12.7 (0.6)	15.3 (1.5)	2.7 (0.6)
	15	-	+	91.0 (7.9)	13.7 (5.5)	16.0 (10.1)	1.0 (0.0)**
	50	-	+	94.7 (12.5)	14.7 (3.1)	15.7 (6.5)	3.3 (1.5)
	150	-	+	141.3 (5.1)	15.3 (2.1)*	19.7 (3.5)	3.0 (1.0)
	500	-	+	165.0 (12.1)**	16.7 (2.1)*	22.0 (9.2)	2.7 (1.2)
対 照		+	-	85.8 (6.5)	10.0 (3.2)	34.6 (6.8)	11.3 (3.9)
			+	80.3 (10.7)	11.7 (2.2)	22.3 (6.3)	9.7 (4.4)
対 照 (投与前) 尿 試 料	5	+	-	87.3 (10.1)	10.0 (2.6)	39.0 (6.2)	14.3 (3.2)
	15	+	-	78.0 (8.0)	11.7 (3.5)	35.7 (4.5)	10.3 (4.5)
	50	+	-	76.0 (11.3)*	9.7 (2.1)	42.7 (8.7)	9.7 (1.5)
	150	+	-	74.0 (6.6)*	11.7 (3.5)	33.0 (7.8)	15.3 (2.3)
	500	+	-	113.0 (6.6)**	14.3 (3.1)*	42.7 (11.8)	13.0 (3.5)
	5	+	+	70.7 (2.5)	10.7 (3.2)	23.3 (4.6)	6.7 (2.3)
	15	+	+	76.0 (10.8)	10.7 (3.2)	20.0 (3.6)	7.0 (3.5)
	50	+	+	84.0 (11.1)	11.3 (3.1)	27.0 (8.2)	6.0 (3.6)*
	150	+	+	94.3 (10.7)*	13.3 (0.6)	23.3 (4.9)	6.3 (0.6)
	500	+	+	126.0 (6.1)**	11.3 (3.1)	30.0 (5.3)*	5.3 (1.2)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-	120/140	304/304	19/2,000	23/23
	レベル 2	-	-	218/164	824/824	58/1,680	142/142
	レベル 3	-	-/+	411/394	185/185	125/2,210	229/229
	レベル 1	+	-/+	92/96	564/515	351/450	17/18
	レベル 2	+	-/+	384/361	T / T	421/708	34/89
	レベル 3	+	-/+	690/463	T / T	1,010/1,260	T / T

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu$ g	0.025 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu$ g	1 $\mu$ g	2 $\mu$ g
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g
TA1535 ;	- S9Mix	NaNO <sub>2</sub>	500 $\mu$ g	2,500 $\mu$ g	5,000 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	20 $\mu$ g
TA1537 ;	- S9Mix	9-アミノアクリジン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	1 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g

T : 菌株に毒性を示した。

\* 片側 T-検定 : p < 0.05 で対照より統計的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 : p < 0.01 で対照より統計的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 7 第2試験 (試験 No.840052) : ヒスチジン添加尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - グルコニターゼ	復帰変異コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
				TA100	
				-S9 試験対応	+S9 試験対応
対照		—	—	87.1 (12.7)	—
0.2mM ヒスチジン	5	—	—	89.0 (4.6)	100.3 (17.0)
	15	—	—	87.3 (14.5)	90.3 (18.5)
	50	—	—	101.7 (10.0)*	104.0 (21.9)
	150	—	—	85.0 (15.1)	122.7 (5.5)
	500	—	—	129.0 (6.6)**	136.0 (29.5)
0.3mM ヒスチジン	5	—	—	87.7 (7.6)	92.7 (27.5)
	15	—	—	85.7 (18.6)	100.7 (11.5)
	50	—	—	87.0 (16.7)	95.7 (14.4)
	150	—	—	99.7 (6.8)	108.7 (25.3)
	500	—	—	127.7 (17.4)**	129.7 (18.8)

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 8 第2試験、再確認試験：検体投与尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - $\gamma$ Nコロニク -E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>				
				塩基置換型		フレームシフト型		
				TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対 照		-	-	88.3 (9.9)	17.8 (4.5)	13.1 (3.4)	5.7 (2.0)	
		-	+	96.2 (9.6)	17.0 (3.2)	12.3 (3.5)	6.4 (2.6)	
検体投与群 尿 試 料	5	-	-	88.3 (10.3)	14.0 (2.6)	14.7 (7.4)	8.3 (0.6)*	
	15	-	-	82.7 (16.3)	14.7 (3.1)	14.3 (4.0)	10.7 (2.1)**	
	50	-	-	78.7 (13.3)	17.7 (0.6)	16.3 (0.6)	14.3 (1.5)**	
	150	-	-	99.0 (26.3)	20.0 (7.9)	14.0 (1.7)	13.3 (3.8)**	
	500	-	-	144.3 (20.0)**	24.0 (4.6)*	25.7 (4.5)**	13.3 (1.2)**	
	5	-	+	84.7 (9.3)	15.7 (2.3)	10.3 (2.1)	10.0 (2.6)*	
	15	-	+	93.3 (7.5)	21.0 (1.4)*	12.0 (4.0)	9.7 (2.1)*	
	50	-	+	83.7 (9.3)*	18.3 (1.2)	12.3 (5.9)	8.7 (1.2)	
	150	-	+	103.3 (18.1)	19.7 (2.9)	12.7 (1.2)	11.3 (5.7)*	
	500	-	+	159.0 (18.1)**	21.7 (3.8)*	24.3 (3.1)**	10.7 (4.6)*	
	対 照		+	-	89.4 (7.6)	9.2 (2.9)	22.3 (5.0)	9.9 (3.7)
			+	+	85.0 (8.4)	11.0 (2.2)	21.9 (5.7)	9.2 (2.8)
	検体投与群 尿 試 料	5	+	-	80.0 (3.0)*	7.7 (1.5)	20.7 (2.1)	8.0 (3.6)
		15	+	-	77.0 (9.6)*	8.0 (1.7)	23.3 (4.0)	7.7 (1.5)
50		+	-	87.0 (8.7)	8.0 (1.0)	25.3 (8.1)	6.3 (2.1)	
150		+	-	99.0 (9.6)	10.3 (1.2)	28.7 (11.9)	9.0 (3.6)	
500		+	-	151.7 (13.7)**	14.0 (3.0)	40.3 (3.5)**	15.7 (8.3)	
5		+	+	82.7 (10.3)	9.3 (1.5)	28.3 (0.6)*	15.3 (4.7)*	
15		+	+	90.3 (7.4)	10.0 (1.7)	25.7 (2.1)	13.0 (3.6)	
50		+	+	91.0 (3.0)	9.7 (3.1)	32.0 (7.8)**	13.3 (4.2)*	
150		+	+	120.3 (13.5)**	8.3 (4.9)*	29.7 (4.0)*	14.7 (3.2)*	
500		+	+	162.0 (12.3)**	10.3 (4.2)	33.3 (8.5)**	25.7 (8.5)**	
陽性対照 <sup>b)</sup>		レベル 1	-	-/+	120/120	169/145	34/47	6/10
		レベル 2	-	-/+	218/207	495/490	59/68	21/13
		レベル 3	-	-/+	411/388	1,360/1,700	127/117	80/81
		レベル 1	+	-/+	85/106	124/119	353/483	61/46
	レベル 2	+	-/+	743/466	370/396	673/832	169/119	
	レベル 3	+	-/+	726/673	T / T	938/850	T / T	

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu$ g	0.025 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu$ g	1 $\mu$ g	2 $\mu$ g
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g
TA1535 ;	- S9Mix	NaNO <sub>2</sub>	500 $\mu$ g	2,500 $\mu$ g	5,000 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	20 $\mu$ g
TA1537 ;	- S9Mix	9-アミノアクリジン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	1 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g

T : 菌株に毒性を示した。

\* 片側 T-検定 : p < 0.05 で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 : p < 0.01 で対照より統計学的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 9 第2試験、再確認試験：対照尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - $\gamma$ <sup>*</sup> Nコロニク -E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>			
				塩基置換型		フレームシフト型	
				TA100	TA1535	TA98	TA1537
対 照		-	-	88.3 (9.9)	17.8 (4.5)	13.1 (3.4)	5.7 (2.0)
		-	+	96.2 (9.6)	17.0 (3.2)	12.3 (3.5)	6.4 (2.6)
対 照 (投与前) 尿 試 料	5	-	-	65.3 (2.3)**	16.7 (4.0)	11.3 (3.5)	9.7 (2.5)*
	15	-	-	67.7 (4.2)**	19.3 (5.5)	10.3 (3.1)	6.3 (2.5)
	50	-	-	77.0 (14.7)**	19.0 (6.1)	15.0 (3.6)	7.7 (2.9)
	150	-	-	99.3 (5.1)	23.0 (9.5)	14.0 (2.0)	11.3 (3.2)**
	500	-	-	133.7 (28.7)**	33.0 (0.0)**	22.0 (9.0)*	7.7 (3.8)
	5	-	+	95.7 (10.0)	18.7 (5.1)	13.7 (3.5)	5.7 (2.1)
	15	-	+	77.7 (10.0)**	14.0 (4.4)	12.5 (0.7)	7.7 (3.5)
	50	-	+	92.7 (4.5)	21.7 (5.9)	16.0 (2.0)	6.0 (2.6)
	150	-	+	98.0 (14.1)	17.3 (4.2)	17.7 (6.4)*	13.0 (5.2)**
	500	-	+	167.7 (3.2)**	21.3 (3.8)	18.0 (1.7)*	11.0 (3.5)*
対 照		+	-	89.4 (7.6)	9.2 (2.9)	22.3 (5.0)	9.9 (3.7)
		+	+	85.0 (8.4)	11.0 (2.2)	21.9 (5.7)	9.2 (2.8)
対 照 (投与前) 尿 試 料	5	+	-	72.3 (3.8)*	9.0 (1.0)	19.7 (7.4)	16.0 (4.6)*
	15	+	-	76.7 (25.5)	7.3 (0.6)	28.3 (2.9)	12.7 (4.6)
	50	+	-	85.3 (27.1)	6.3 (0.6)	25.0 (5.6)	16.7 (7.1)*
	150	+	-	101.0 (13.5)	11.3 (1.2)	25.3 (6.4)	13.3 (1.2)
	500	+	-	132.3 (10.2)**	11.7 (4.5)	35.7 (6.5)**	13.7 (2.1)
	5	+	+	83.0 (2.0)	8.0 (1.0)*	26.7 (2.5)	14.0 (1.0)*
	15	+	+	94.7 (9.0)*	11.7 (3.5)	24.7 (7.4)	14.0 (6.1)*
	50	+	+	82.3 (12.0)	8.0 (1.0)*	23.3 (4.2)	14.0 (1.0)*
	150	+	+	97.0 (2.6)**	10.7 (3.2)	24.3 (3.2)	19.7 (3.2)**
	500	+	+	138.7 (9.5)**	13.7 (4.7)	41.3 (8.7)**	15.0 (4.4)**
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-/+	120/120	169/145	34/47	6/10
	レベル 2	-	-/+	218/207	495/490	59/68	21/13
	レベル 3	-	-/+	411/388	1,360/1,700	127/117	80/81
	レベル 1	+	-/+	85/106	124/119	353/483	61/46
	レベル 2	+	-/+	743/466	370/396	673/832	169/119
	レベル 3	+	-/+	726/673	T / T	938/850	T / T

b) : 陽性対照				レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu$ g	0.025 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu$ g	1 $\mu$ g	2 $\mu$ g	
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g	
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g	
TA1535 ;	- S9Mix	NaNO <sub>2</sub>	500 $\mu$ g	2,500 $\mu$ g	5,000 $\mu$ g	
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	20 $\mu$ g	
TA1537 ;	- S9Mix	9-アミノアクリジン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g	
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	1 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 10 第2試験、再確認試験：ヒスチジン添加尿試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - $\gamma$ <sup>*</sup> $\gamma$ コロニター-E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
				TA100	
				-S9 試験対応	+S9 試験対応
対照		—	—	88.3 (9.9)	—
0.2MM ヒスチジン	5	—	—	97.0 (0.0)	91.0 (1.4)
	15	—	—	78.0 (0.0)	101.0 (0.0)
	50	—	—	95.0 (0.0)	104.0 (5.7)
	150	—	—	—	115.0 (11.3)
	500	—	—	70.0 (0.0)*	143.0 (15.6)
0.3MM ヒスチジン	5	—	—	81.3 (15.0)	128.0 (18.4)
	15	—	—	72.3 (6.1)*	105.5 (30.4)
	50	—	—	93.3 (7.6)	115.5 (3.5)
	150	—	—	86.7 (13.2)	131.0 (21.2)
	500	—	—	123.5 (30.4)**	166.0 (26.9)

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

⑨ アラクロール投与ラットから採取した胆汁の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-9)

試験機関 モンサント環境衛生研究所  
報告書作成年 1985年

検体の純度: %以上

供試動物: Long-Evans系雌ラット、体重 180~246g、開始時8週齢  
溶媒対照群雌3匹、検体投与群雌4匹、陽性対照群雌2匹

試験方法: 検体70mg/kgをエタノール水溶液(80%)に溶解して、静脈内投与した。同様にエタノール水溶液を1ml/kgを投与した溶媒対照群、2-アミノフルオレン5mg/kgを投与した陽性物質対照群を設置した。ラットをペントバルビタールナトリウム麻酔下で、胆管からカニューレを用い胆汁を投与直後から3時間採取し、各群の胆汁試料の変異原性作用を検定した。

用量設定根拠;

結果: 結果を表1~4に示した。

検体を70mg/kg投与したラットの胆汁は、代謝活性化、抱合体分解酵素系を含め0.2ml/プレートの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照物質2-アミノフルオレンを投与したラット胆汁はTA98に対し明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。また、プレート試験での陽性対照物質はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体を70mg/kgの用量で静脈内投与したラットから採取した胆汁中には、代謝活性化及び脱抱合体化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示すアラクロール由来の代謝物は評価しうる程存在しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 2濃度試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - $\gamma$ グルコニ ド-E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>			
				塩基置換型		フレームシフト型	
				TA100	TA1535	TA98	TA1537
対 照		-	-	97.0 (8.0)	14.5 (3.0)	18.2 (4.5)	5.2 (1.3)
		-	+	94.3 (14.1)	14.8 (2.4)	14.2 (1.7)	6.2 (2.3)
検体投与群 胆 汁	100	-	-	83.0 (0.0)	14.0 (0.0)	11.0 (4.0)	6.0 (0.0)
	200	-	-	84.0 (0.0)	11.0 (0.0)	24.0 (2.5)	5.0 (0.0)
	100	-	+	68.0 (0.0)**	18.0 (0.0)	22.0 (0.0)*	8.0 (0.0)
	200	-	+	68.0 (0.0)**	14.0 (0.0)	17.0 (0.0)*	9.0 (0.0)
溶媒投与群 胆 汁	100	-	-	80.0 (0.0)*	11.0 (0.0)	15.0 (0.0)	6.0 (0.0)
	200	-	-	93.0 (0.0)	15.0 (0.0)	17.0 (0.0)	7.0 (0.0)
	100	-	+	95.0 (0.0)	16.0 (0.0)	14.0 (0.0)	5.0 (0.0)
	200	-	+	91.0 (0.0)	12.0 (0.0)	17.0 (0.0)	5.0 (0.0)
対 照	100	-	-	69.8 (15.3)	11.3 (2.3)	18.5 (3.9)	11.3 (3.9)
	200	-	+	73.2 (12.0)	12.5 (3.5)	22.2 (4.4)	9.7 (4.4)
検体投与群 胆 汁	100	+	-	81.0 (0.0)	6.0 (0.0)*	17.0 (0.0)	12.0 (0.0)
	200	+	-	70.0 (0.0)	7.0 (0.0)	22.0 (0.0)	14.0 (0.0)
	100	+	+	74.0 (0.0)	12.0 (0.0)	20.0 (0.0)	14.0 (0.0)
	200	+	+	58.0 (0.0)	13.0 (0.0)	17.0 (0.0)	14.0 (0.0)
溶媒投与群 胆 汁	100	+	-	64.0 (0.0)	9.0 (0.0)	20.0 (0.0)	13.0 (0.0)
	200	+	-	78.0 (0.0)	9.0 (0.0)	18.0 (0.0)	6.0 (0.0)
	100	+	+	60.0 (0.0)	12.0 (0.0)	25.0 (0.0)	
	200	+	+	57.0 (0.0)	8.0 (0.0)	29.0 (0.0)	
陽性対照物質 投与群胆汁 (2-アミノアクリジン)	100	-	-			45.0 (0.0)**	
	200	-	-			51.0 (0.0)**	
	100	-	+			49.0 (0.0)**	
	200	-	+			58.0 (0.0)**	
	100	+	-			394.0 (0.0)**	
	200	+	-			876.0 (0.0)**	
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-/+	207/208	125/90	59/85	8/5
	レベル 2	-	-/+	402/405	397/371	97/106	14/17
	レベル 3	-	-/+	750/794	475/1,590	171/171	75/25
	レベル 1	+	-/+	409/416	146/115	666/571	17/18
	レベル 2	+	-/+	511/501	386/374	933/1,100	34/89
	レベル 3	+	-/+	726/705	T / T	1,610/1,450	T / T

a) : 3 連測の平均値 (標準偏差)

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
b) : 陽性対照					
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.025 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	1 $\mu$ g	2 $\mu$ g	4 $\mu$ g
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.05 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g	0.2 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g	60 $\mu$ g
TA1535 ;	- S9Mix	NaNO <sub>2</sub>	1 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	1 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g
TA1537 ;	- S9Mix	9-アミノアクリジン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アミノアントラセン	1 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g

T : 菌株に毒性を示した。

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計的に有意差有り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 2 4濃度試験：検体投与群胆汁試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - グルクロン -E	復帰変異 CO10Ny 数/plate (SD) <sup>a)</sup>	
				塩基置換型	フレームシフト型
				TA100	TA98
対照		-	-	77.0 (6.4)	18.2 (6.1)
		+	+	104.3 (11.1)	18.3 (1.0)
検体投与群 胆汁	10	-	-	79.5 (9.2)	22.5 (4.9)
	50	-	-	80.5 (12.0)	17.5 (2.1)
	100	-	-	77.0 (14.1)	18.5 (7.8)
	200	-	-	110.0 (2.8)**	27.5 (0.7)
	10	-	+	115.0 (9.9)	17.5 (6.4)
	50	-	+	117.0 (33.9)	20.0 (2.8)
	100	-	+	125.0 (17.0)	15.5 (2.1)
	200	-	+	128.5 (6.4)*	18.0 (7.1)
対照		+	-	78.3 (8.0)	24.3 (3.1)
		+	+	73.7 (12.4)	25.3 (3.9)
検体投与群 胆汁	10	+	-	82.0 (26.9)	10.5 (3.5)**
	50	+	-	74.5 (0.7)	13.0 (5.7)*
	100	+	-	77.5 (9.2)	14.5 (4.9)*
	200	+	-	76.0 (2.8)	15.0 (9.9)*
	10	+	+	95.5 (7.8)*	27.5 (0.7)
	50	+	+	69.5 (7.8)	22.0 (7.1)
	100	+	+	76.0 (9.9)	353.5 (0.7)
	200	+	+	76.0 (8.5)**	28.5 (3.5)
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-/+	75/121	27/132
	レベル 2	-	-/+	150/154	67/165
	レベル 3	-	-/+	265/337	96/190
	レベル 1	+	-/+	103/132	301/309
	レベル 2	+	-/+	366/303	867/1,520
	レベル 3	+	-/+	489/471	1,400/2,020

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu$ g	0.025 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu$ g	1 $\mu$ g	2 $\mu$ g
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

T : 菌株に毒性を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 3 4濃度試験：溶媒投与群胆汁試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu$ L/ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - グルクロ ン-E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
				塩基置換型	フレームシフト型
				TA100	TA98
対 照		-	-	77.0 (6.4)	-
溶媒投与群 胆 汁	10	-	-	77.0 (9.9)	
	50	-	-	85.0 (8.5)	
	100	-	-	99.0 (24.0)*	
	200	-	-	97.5 (4.9)*	
	10	-	+		
	50	-	+		
	100	-	+		
	200	-	+		
対 照		+	-	78.3 (8.0)	
溶媒投与群 胆 汁	10	+	-	73.7 (12.4)	
	50	+	-	71.5 (3.5)	
	100	+	-	71.5 (5.7)	
	200	+	-	86.0 (4.2)	
	10	+	+	76.5 (19.1)	
	50	+	+	68.5 (3.5)	
	100	+	+	66.0 (5.7)	
	200	+	+	81.0 (12.7)	
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-/+	75/121	
	レベル 2	-	-/+	150/154	
	レベル 3	-	-/+	265/337	
	レベル 1	+	-/+	103/132	
	レベル 2	+	-/+	366/303	
	レベル 3	+	-/+	489/471	

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA100 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.005 $\mu$ g	0.025 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g
	+ S9Mix	ベンゾ(a)ピレン	0.2 $\mu$ g	1 $\mu$ g	2 $\mu$ g
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.01 $\mu$ g	0.05 $\mu$ g	0.1 $\mu$ g
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu$ g	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g

\* 片側 T-検定 ;  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 ;  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

T : 菌株に毒性を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 4濃度試験：2-AAF投与群胆汁試料の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{L}/$ プレート)	S-9 Mix	$\beta$ - グルクロニ ド-E	復帰変異 コロニー数/プレート (SD) <sup>a)</sup>	
				塩基置換型	フレームシフト型
				TA100	TA98
対 照		-	-		18.2 (6.1)
			+		18.3 (1.0)
陽性対照 物質投与群 胆 汁 (2-アミノフル オレン)	10	-	-		17.0 (4.2)
	50	-	-		25.5 (7.8)
	100	-	-		42.5 (7.8)**
	200	-	-		65.5 (6.4)**
	10	-	+		23.5 (2.1)**
	50	-	+		35.5 (8.5)**
	100	-	+		57.7 (2.8)**
	200	-	+		71.0 (4.2)**
対 照		+	-		24.3 (3.1)
			+		25.5 (3.9)
陽性対照 物質投与群 胆 汁 (2-アミノフル オレン)	10	+	-		52.5 (6.4)**
	50	+	-		187.0 (12.7)**
	100	+	-		380.5 (7.8)**
	200	+	-		1062.0 (124.5)**
	10	+	+		58.5 (16.3)**
	50	+	+		219.5 (46.0)**
	100	+	+		456.0 (11.3)**
	200	+	+		1168.0 (25.0)**
陽性対照 <sup>b)</sup>	レベル 1	-	-/+		27/132
	レベル 2	-	-/+		67/165
	レベル 3	-	-/+		96/190
	レベル 1	+	-/+		301/309
	レベル 2	+	-/+		867/1520
	レベル 3	+	-/+		1400/2020

a) : 3 連制の平均値 (標準偏差)

b) : 陽性対照

			レベル 1	レベル 2	レベル 3
TA98 ;	- S9Mix	4-ニトロキノリン-N-オキシ ド	0.01 $\mu\text{g}$	0.05 $\mu\text{g}$	0.1 $\mu\text{g}$
	+ S9Mix	2-アセチルアミノフルオレン	3 $\mu\text{g}$	15 $\mu\text{g}$	30 $\mu\text{g}$

\* 片側 T-検定 :  $p < 0.05$  で対照より統計学的に有意差有り。

\*\* 片側 T-検定 :  $p < 0.01$  で対照より統計学的に有意差有り。

T : 菌株に毒性を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

## 2) マウスを用いた小核試験

(CP101394) を用いた小核試験

(資料 10-10)  
試験機関 モンサント環境衛生研究所  
[GLP 対応]  
報告書作成年 1990 年

検 体 :

モンサント社内コード番号 ; CP101394

抄録中代謝物番号 ; 27 ( )

検体の純度 : %

供 試 動 物 : CD-1系マウス 雄 1群各5匹

試 験 方 法 : CD-1系マウス雄に 1, 250mg/kg 体重の用量でCP101394をコーンオイルに溶解し、腹腔内投与した。陰性対照群には溶媒(コーンオイル 10ml/kg 体重)のみを投与し、陽性対照群にはシクロホスファミド (40mg/kg 体重)を投与した。CP101394投与群及び溶媒対照群のマウスから投与24及び48時間後に骨髄を採取した。シクロホスファミド陽性対照群については、投与24時間後の1回のみ骨髄を採取した。骨髄細胞のスライドを各群5動物/採取時期で製作し、小核を有する多染色性赤血球 (PCE) の出現頻度を計数し、PCE/赤血球比を求めた。

用量設定根拠 ;

試 験 結 果 :

臨床観察及び体重 ; 本試験では死亡は観察されなかった。投与群、対照群とも臨床症状の異常は、認められなかった。何れの投与群においても平均体重の統計学的に有意な減少は認められなかった。

細胞学的検査 ; 結果を表1に示した。

対応する溶媒対照群と比較して、統計学的に有意なPCE/赤血球の比率の減少は、CP101394投与群のいずれの屠殺時期においても認められなかった。また、小核PCEの出現頻度においても溶媒対照群に比し、統計学的に有意な増加を示さなかった。

一方陽性対照群 (シクロホスファミド) では予想される小核PCEの出現頻度の増加が観察され、試験条件が反応の検出に適していたことが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 結 果

採取時間 (h r)	薬物	投与量	性別	観察 動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE) % (平均値±SD)
24	陰性対照 (コーンオイル)	10ml/kg	雄	5	0.12±0.16	0.47±0.09
	検体	1,250mg/kg	雄	5	0.04±0.089	0.44±0.06
	陽性対照 (シクロホスファミド)	40mg/kg	雄	5	2.52±1.506**	0.46±0.03
48	陰性対照 (コーンオイル)	10ml/kg	雄	5	0.14±0.089	0.45±0.04
	検体	1,250mg/kg	雄	5	0.14±0.114	0.51±0.13

\*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ 片側 T-検定による陰性対照群との比較。小核を有するPCEの統計解析には、平方根で変換したデータを用いた。

PCE : 多染色赤血球数

NCE : 正染色赤血球数

MNPCE : 多染色赤血球1,000個のうち、小核を有する多染色赤血球数

以上の結果により、本試験条件下において検体はCD-1系マウス雄の骨髄多染色赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発能は陰性であると判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

### 3. 製剤

#### (1) 急性毒性

##### 1) アラクロール乳剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 1-B-1)

試験機関 バイオダイナミックス社  
報告書作成年 1979年

検体の純度: 43%乳剤

[組成] アラクロール原体 ; %  
有機溶剤、乳化剤等 ; %

供試動物: Wistar系アルビノラット (体重200~295g)、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

投与方法: 約19時間絶食後検体の原液を経口挿管法により投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を14日間観察した。体重を試験開始時及び試験終了時に測定した。試験期間中に死亡した動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	700、1,000、1,400、2,000、2,800
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 1,000 (900~1,200)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 24 時間から開始 投与後 14 日に終了
症状発現及び消失時間	投与後 0~2 時間から発現 投与後 14 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	700 で 1 匹死亡したので確認出来ず

中毒症状としては、雌雄に関係なく運動失調、痙攣、筋振戦、鼻汁、流涎、糞尿による着染、軟便、立毛、嗜眠、元気消沈、ラ音、過呼吸及び運動亢進が観察された。

解剖所見では肺、肝臓、腸、脾臓、腎臓の変色または斑点、及び胃腸の白色または赤色液の充満が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2) アラクロール乳剤のウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-B-2)

試験機関 バイオダイナミックス社  
報告書作成年 1979年

検体の純度: 43%乳剤

[組成] アラクロール原体 ; %  
有機溶剤、乳化剤等 ; %

供試動物: New Zealand White 系アルビノウサギ (体重2.2~3.0kg)、1群雌雄各2匹

観察期間: 14日間

投与方法: 胴体部を刈毛し、半数の動物については皮膚を擦過した後、原液を塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡を14日間観察した。体重を試験開始時及び試験終了時に測定した。試験期間中に死亡した動物について適用部位を含む、全身の組織臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5,600、8,000、11,300、16,000
LD 50(mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 8,000 (5,100~10,900)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後4日に終了
症状発現及び消失時間	不明
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5,600で1匹死亡したので確認出来ず

中毒症状としては、嗜眠、軟便、糞便による着染、鼻汁及び運動失調が観察された。解剖所見では、肺、肝臓、腸、脾臓、腎臓の変色または斑点、及び胃腸の白色または赤色液の充満が認められた。適用部位に適度から高度の紅斑、痂皮形成、浮腫を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

3) アラクロール乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1-B-3)

試験機関

東京歯科大学

報告書作成年

1969年

検体の純度: 43%乳剤

〔組成〕 アラクロール原体 ; %

有機溶剤、乳化剤等 ; %

供試動物 : dd系マウス (体重18~20g)、1群雄10匹

観察期間 : 7日間

投与方法 : 検体 (43%乳剤) に水を加え、乳液として投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を7日間観察した。試験期間中に死亡した動物について全身の組織臓器の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	800、1,050、1,400、1,800、2,300、3,000
LD 50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1,480 (1,230~1,780)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後3日に終了
症状発現及び消失時間	20~30分から発現 消失時間は不明
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	800

中毒症状としては運動低下、振戦、静止状態がみられ、また眼脂が観察された。解剖所見では特異な所見はなかった。眼脂が観察されたが、中毒症状の1つであるのか、上肢についた薬剤が眼に入った結果生じた刺激作用の結果であるのか不明である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

4) アラクロール乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-B-4)

試験機関 バイオダイナミックス社  
報告書作成年 1981年

検体の純度: 45%乳剤

〔組成〕 アラクロール原体 ;     %  
          有機溶剤、乳化剤等 ;     %

供試動物 : Sprague-Dawley系ラット (体重、雄 241~283g、雌 209~239g)、  
          1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

暴露方法 : 検体を直接スプレー噴霧器に入れ、給気量20リットル/分で乾燥空気を噴霧器に通し、エアゾールを発生させた。供試環気は希釈せずに暴露チャンパーに導入し、4時間、全身暴露させた。暴露空気を活性炭チューブで1時間毎に3.3 l /分で30秒間採気後、ガスクロマトグラフィーで分析し、実際濃度を求めた。実際の濃度をもって、設定濃度とした。

暴露条件 ;

設定濃度 (mg/L)	0.62
実際濃度 (mg/L)	0.62
粒子径分布 (%)	
$\leq 10$ ( $\mu\text{m}$ )	92.99
$> 10$	7.01
空気力学的質量中位径 ( $\mu\text{m}$ )	平均粒子径2.11
呼吸可能な粒子 ( $< 10\mu\text{m}$ ) の割合 (%)	92.99 (88.18~95.20)
チャンパー容積	0.1 $\text{m}^3$
チャンパー内通気量	0.02 $\text{m}^3$ /分
噴射量	11ml/時間
暴露条件	4時間 全身暴露

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

試験結果：

投与方法	吸入
L C <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄 > 0.62
死亡開始時間及び終了時間	死亡せず
症状発現及び消失時間	暴露開始後から発現
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/L)	0.62

中毒症状としては雌雄に関係なく、軽度の呼吸器系障害及び神経筋障害が観察された。剖検所見において、雄ラットの肺の変色が認められた。