

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) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) アラクロール乳剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-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2.2~2.9kg)、1群6匹

観察期間: 3日間

投与方法: 検体 0.5mlをそのまま、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5cm四方) に塗布した。処理部2面のうち1面は皮膚を擦過して処理した。塗布時間は24時間とした。

観察項目: 塗布後24時間、72時間に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無をDraize法に従い観察した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。採点はDraize法により判定した。

非擦過部位

変 化	最高 評点	塗 布 後	
		24 時間	72 時間
紅斑/痂皮	2	1.7	1.8
浮 腫	2	1.8	1.3
合 計	4	3.5	3.1

擦過部位

変 化	最高 評点	塗 布 後	
		24 時間	72 時間
紅斑/痂皮	2	1.5	1.7
浮 腫	2	1.5	1.5
合 計	4	3.0	3.2

注) 1羽各部位1ヶ所、6匹の平均値である。

塗布後24時間及び72時間に非擦過部位で軽度の紅斑と浮腫が見られた。また、擦過部位でも軽度の紅斑と浮腫が認められた。

以上の結果から、アラクロール43%乳剤はウサギの皮膚に対し、弱い刺激性があるものと思われる。

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。

2) アラクロール乳剤のウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

(資料 2-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: New Zealand White 系アルビノウサギ、1群6匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を原液のまま0.1ml、片眼に投与した。全例とも洗眼しなかった。

観察項目: 投与後1, 2, 3, 4, 7, 10及び14日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化をDraize法により観察評点し、16CFR 1500.42. 法に定められた陽性判定も行った。2回連続で刺激性が観察されなかった場合、その時点で中止した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表のとおりである。数値はDraize法反応評価法に従い採点し、それに係数(角膜5、虹彩5、結膜2)を乗じた評点の平均を示した。本法による評点の平均を示した。本法による評点の理論最高値は角膜80、虹彩10、結膜発赤6及び結膜浮腫8である。

項目	最高評点	投与時間							
		1日	2日	3日	4日	7日	10日	14日	
非洗眼群 (6匹の平均)	角膜斑点	60	26.7	31.7	31.7	38.3	21.7	18.3	10
	虹彩	10	0.8	0.8	0	1.7	0	0	0
	結膜発赤	4	4.0	3.7	4.0	4.0	0.7	1.0	0.7
	結膜浮腫	8	6.0	4.3	3.7	3.7	0	0	0

角膜に投与後1日から混濁、発赤、潰瘍の刺激性変化(最高評点40)が認められたが、1例は14日後に消失し、他5例は14日後でも認められたが、7日後には消失した。結膜の刺激性変化は投与後1日から発赤(最高評点4)及び浮腫(最高評点8)が認められ、5例については壊死が、全例についてはパンヌスが認められた。これらの変化は発赤が2例について14日後にも認められた他は、7日後に回復した。

以上の結果から、アラクロール43%乳剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があるものと思われる。

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) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 2-B-3)

試験機関 株式会社ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年 1998年8月5日

検体の純度: アラクロール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: 日本白色種ウサギ、非洗眼群1群6匹、洗眼群1群3匹 (体重2.40~2.65kg)

観察期間: 3日間

投与方法: 検体を注射用水 (株式会社大塚製薬工場、ロット番号: 7D71) を用いて160倍 (v/v%) に希釈し、非洗眼群6羽の左眼に0.1ml適用した。無処置の右眼を対照とした。洗眼群3羽にも同様に、検体の160倍希釈液を左眼に0.1ml適用し、適用2~3分後に200mlの微温湯で1分間洗眼した。右眼は、同様に200mlの微温湯で1分間洗眼し、洗眼対照眼とした。

観察項目: 適用6時間後までは、1時間毎に、その後は1日1回検眼時に一般状態の観察を行った。適用日及び観察終了日に体重を測定した。検眼は、適用1、24、48及び72時間後に肉眼及び検眼鏡を用いて実施した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表のとおりである。

観察項目		最高値	観察時期			
			1時間	24時間	48時間	72時間
非洗淨群 (6羽の平均)	角膜不透明度	0	0	0	0	0
	角膜損傷域	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜発赤	1	0.7	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	0	0	0	0	0
洗淨群 (3羽の平均)	角膜不透明度	0	0	0	0	0
	角膜損傷域	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜発赤	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	0	0	0	0	0

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。

非洗眼群では、適用1時間の観察において結膜の発赤及び眼脂分泌が観察された。その他の変化としては、閉眼が観察された。結膜の発赤及び眼脂分泌は適用24時間後には消失し、その後の観察時期には刺激反応は認められなかった。

洗眼群では、いずれの動物にも刺激反応は観察されなかった。

以上の結果から、アラクロール43%乳剤の160倍希釈液は、ウサギの眼に対し、實際上刺激性なしと判断する。

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) 皮膚感作性

1) アラクロール乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-B-1)

試験機関 バイオダイナミックス社  
報告書作成年 1984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: ハートレイアルビノ系モルモット (体重、雄 253~383g、雌 280~390g)

試験群		供試動物	投与
IA群	陰性対照群	雌雄各5匹	感作、誘発とも80%エタノールを投与
IB群	陰性刺激性対照群	雌雄各3匹	誘発のみ80%エタノールを投与
IIA群	陽性対照群	雌雄各5匹	感作、誘発ともDN CBを投与
IIB群	陽性刺激対照群	雌雄各3匹	誘発のみDN CBを投与
IIIA群	検体投与群	雌雄各5匹	感作、誘発とも検体を投与
IIIB群	検体刺激性対照群	雌雄各3匹	誘発のみ検体を投与

方法: [Buehler 変法]

本試験に先立ち、検体の10%、25%、50%、100%溶液 (アセトン溶液) を用い、用量範囲決定試験を実施した。その結果、100% (原液) の濃度でも刺激性が認められなかったため、感作暴露及び誘発暴露とも原液で行った。

感作; 背部を刈毛し、検体の原液 0.2mlを背部の右側に閉塞貼付法により1回6時間ずつ週3回、3週間にわたり計9回経皮投与した。一方、陽性対照にはDN CBの0.5%エタノール溶液0.2mlを検体と同様の方法で計9回経皮投与した。

誘発; 最終感作の14日後に感作時と同様に検体の原液0.2mlを、陽性対照にはDN CBの0.5%エタノール溶液0.2mlを感作暴露部分とずらして経皮投与した。

再誘発; 誘発暴露の7日後に同様の方法で、再誘発暴露として感作、誘発暴露部位とずらして経皮投与した。

観察項目: 誘発、再誘発後24時間及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

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。

結 果：

	投与群	投与後時間	皮膚反応発現動物数							検査動物数	
			0	±	1	2	3	浮腫	壊死		痂皮
陰性対照	IA	24	9	0	0	0	0	0	0	0	9
		48	9	0	0	0	0	0	0	0	9
	IB	24	6	0	0	0	0	0	0	0	6
		48	6	0	0	0	0	0	0	0	6
陽性対照	IIA	24	0	0	0	5	4	10	0	0	10
		48	0	0	1	8	1	9	0	0	10
	IIB	24	6	0	0	0	0	0	0	0	6
		48	6	0	0	0	0	0	0	0	6
検体誘発	IIIA	24	4	2	3	0	0	2	0	0	9
		48	8	0	1	0	0	0	0	0	9
	IIIB	24	4	2	0	0	0	0	0	0	6
		48	5	1	0	0	0	0	0	0	6
検体再誘発	IIIA	24	4	3	2	2	0	0	0	0	10
		48	5	4	0	0	0	0	0	0	10
	IIIB	24	6	0	0	0	0	0	0	0	6
		48	6	0	0	0	0	0	0	0	6

検体投与群において感作暴露3回目の後、軽度から中等度の刺激性反応がほとんどの動物に観察された。投与部位を薬剤未処理部位に移したところ、刺激性反応がある程度弱まった。これから蓄積刺激性反応あるいは皮膚感作反応の可能性が示唆された。

誘発暴露では9例中3例が明確な反応（評点1）を示し、その他2例で軽度の反応（評点±）を記録したが、刺激性反応動物6例中2例に評点±を認めたため評価があいまいとなった。そこで、再誘発暴露を行った結果、9例中2例に評点1を認め、他3例が評点±であった。再誘発暴露では、刺激性対照動物には刺激性反応を認めなかった。

一方DNCB処理群では非刺激性濃度において感作性が確認され、また陰性対照群では反応はみられなかった。

以上の結果より、アラクロール43%乳剤はモルモットに対し軽度の皮膚感作反応誘発能を持つと判断する。

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) 21日間反復経皮投与毒性

アラクロール乳剤のウサギを用いた亜急性経皮毒性試験

(資料 4-B-1)

試験機関 インターナショナル・リサーチ・アンド・デベロップメント・コーポレーション  
(米国)

報告書作成年 1985年

検体の純度: 45%乳剤 ( )

45%乳剤 ( )

〔組成〕アラクロール原体; %

有機溶剤、乳化剤等; %

(検体は2回に分けて受領し、そのまま投与した)

試験動物: New Zealand White 系アルビノウサギ 1群雌雄各10羽 (対照群は雌雄各13羽)、  
開始時約15~19週齢

試験期間: 21日間 (1983年4月15日~1983年5月20日)

投与方法: 投与前に動物の背部を剪毛した。投与開始後は、週2回剪毛した。検体をそのまま、  
剪毛した皮膚に0、50\*、300\*、1,000mg/kg/日の投与量で1日6時間、1週間に5日間の  
割合で反復して塗布し、3週間続けた。検体投与量と、体表面の割合は以下の通りで  
あった。

投与群 (mg/kg/日)	検体を塗布した 体表面の割合 (%)
対 照	0 (脱塩水)
50	7~18
300	20~25
1,000	30

\*1983年4月29日より、投与開始

#### 試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態を毎日、静止を1日2回観測した。全投与群動物に紅斑、浮腫、  
裂創、痂皮、落屑等を含む皮膚刺激性反応が観察され、その程度及び観察開始時期は用量  
相関性をもっていた。

試験終了時の死亡率は対照群、50、300、1,000mg/kg/日投与群の雄で0%、0%、0%、  
30%、または雌で10%、0%、30%、30%であった。

体重変化; 投与開始後、毎週すべての生存動物の体重を測定した。

投与開始2、3週間雄の1,000mg/kg/日群及び、投与開始2週間時雌の1,000mg/kg/日群に  
みられた体重の減少以外、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量; 全動物の摂餌量を目測により毎日測定した。

300及び1,000mg/kg/日群で摂餌量の減少がみられた。

血液学的検査; 投与開始前と投与開始20日時に全動物を対象として赤血球数、ヘモグロビン濃

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。

度、ヘマトクリット値、血小板数、網赤血球数、総白血球数、白血球百分比、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度を測定した。1,000mg/kg投与群の雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球容積の減少、総白血球数、網赤血球の増加が見られ慢性炎症変化を示唆する貧血がみられた。血液生科学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いてNa、K、Cl、Ca、P、総ビリルビン、 $\gamma$ -GTP、GTO、GPT、OCT、BUN、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、コレステロール、グルコースを測定した。

下表に対照群と比べて、統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与量(mg/kg/日)		50	300	1,000	投与量(mg/kg/日)		50	300	1,000
項目	性別				項目	性別			
カルシウム	雌		▽ 90	↓ 93	総タンパク	雌			↑ 112
2-GTP	雌		▽ 250		グロブリン	雌			△ 148
クレアチニン	雄			↓ 75		雄		↑ 137	△ 163
	雌			↓ 87	コレステロール	雌			△ 243
アルブミン	雄			▽ 83		雄		↑ 205	△ 236
	雌			▽ 88		雌			

Dunnett のtの検定 ↑ ↓ : p<0.05      △▽ : p<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

上記のうち1,000mg/kg群は雌雄にグロブリンの増加、アルブミンの減少、また、雌ではカルシウムの減少がみられ、炎症性変化を示唆していた。

臓器重量；試験終了時に全生存動物を対象として、解剖ののち副腎、卵巣、腎臓、精巣、肝臓の各重量を測定した。また、対体重比も算出した。検体投与に関連する変化はみとめられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。全投与群の検体経皮投与面の皮膚に、痂皮、肥厚、硬化、裂創、落屑ないし膿瘍がみられた。その他には検体投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；全供試動物を対象として、検体投与皮膚、非投与皮膚、肝臓、腎臓及び肉眼的病変部について、病理標本を作成し検鏡した。投与動物全例に皮膚刺激性炎症が用量相関をもって認められ、特に投与部位のびまん性表皮肥厚（アkantosis）及び角質増殖症がみられた。また真皮乳頭に軽度から中等度の炎症性短核球浸潤がみられた。1,000mg/kg投与群の死亡例では衰弱を示唆するグリコーゲン欠乏が認められた。

以上の結果から、本剤21日間経皮投与による亜急性経皮毒性経験における影響として、皮膚の炎症、損傷及びそれに誘発された肺炎、及び衰弱の二次的病変があり、これらが300mg/kg/日群以上で認められたため、本試験におけるアラクロール45%乳剤の経皮投与による全身毒性に関する無作用量は50mg/kgであると判断する。



#### 4. 参考

##### (1) 疫学調査

###### 1) アラクロール製造工場労働者の疫学的調査

(資料 参考-1)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

目的：動物実験においてLong-Evans系ラットに認められた胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍、及び眼病変がアラクロール暴露によってヒトにおいても発現するかどうかを確認するために疫学調査を実施した。

アラクロールは1969年以来、                    州の単一の製造工場で製造されてきている。この工場において主としてアラクロールに長期にわたり暴露した労働者が多数存在することが確認された。以下の理由から、この労働者の集団は、除草剤散布者や農業従事者に比べ、アラクロールへの暴露量が高いと考えられた。

- 1) 工場における1日の暴露量は、散布時の暴露量を上回る。
- 2) 製造は年間を通じて行われているが、農作業としてのアラクロール散布は、春の植え付け前の数週間に限られている。典型的な農業従事者は年に数日アラクロールを散布し、散布業者の場合も2~3週間の散布期間である。

加えて、1968年から1976年の特定できない期間にわたり、工場の飲料水源がアラクロールに汚染されていたため、工場労働者の暴露は更に高いと考えられた。この労働者を対象とする3つの疫学調査を実施し、眼に対する影響、死亡率及びがん罹患率について評価を行った。

表1 Long-Evans系ラットを用いた動物実験のアラクロール投与量 (mg/kg) と  
農業散布者及び工場労働者の推定暴露量の比較

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。

① アラクロールの眼科的調査

調査の設計段階で先ずLong-Evans (L-E)系ラットにおける毒性試験を眼科専門獣医が再検討し、126mg/kg/日の用量のアラクロール投与による L-E系ラットの眼に対する一次的影響が虹彩、毛様体及び脈絡膜を含むぶどう膜に発現すると結論した。更に、臨床眼科医の意見に基づき、L-E系ラットのぶどう膜への影響に対応するヒト初期病変は色素分散症候群(PDS)であると結論し、PDSは色素が虹彩の中後部から消失し、角膜、毛様小帯、水晶体及び虹彩上に沈着する病変と定義した。

方 法 :

対象の選択 ;

眼科検査 ;

結果を表2に示した。

PDSの基準に適合する眼障害が非暴露群の1例にみられたが、PDSは暴露群には全くみられなかった (RR=0.0、95%信頼区間 0~24.3)。PDS以外の眼障害の罹患率は暴露群と非暴露群との間に差がなかった。全体として、眼科的健康状態は両群でほぼ同等であった。しかし、視力に影響しない程度の軽度の水晶体混濁が診断された頻度は、暴露群の方がやや低かった。

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。

本調査では、アラクロールを投与したL-E系ラットに観察された眼病変に相当する最も初期のヒトにおける病変に焦点を合わせた。調査対象としたアラクロールに暴露した工場労働者にはこのような病変は認められず、他の眼疾患の罹患率も上昇していなかった。調査対象には工場で暴露の度合いが最も高い職場で働いていた労働者が含まれていたこと、及び本調査までの潜伏期が少なくとも17年（平均20年）あったことを考えると、L-E系ラットでみられた眼病変が、工場または農作業中にアラクロールに暴露したヒトに発症するとは考えられない。

表2 眼科的異常の相対危険率 (RR)

	眼	暴露群	非暴露群	RR	95%信頼区間
PDS 角膜欠陥	両	0	1	0.0	0.0~24.3
	右	30	19	1.0	0.5~2.0
	左	31	21	0.9	0.5~1.8
角膜内皮の色素沈着	右	27	18	0.9	0.5~1.9
	左	32	18	1.1	0.6~2.3
緑内障の疑い	右	1	1	0.6	0.0~49.2
	左	0	0	0.0	-
白内障皮質部混濁	右	3	8	0.2	0.0~0.9
	左	4	6	0.4	0.1~1.7
核性混濁 水晶体後囊下	両	7	8	0.5	0.2~1.7
	右	3	2	0.9	0.1~11.4
	左	1	3	0.2	0.0~2.6
網膜 網膜変性	右	29	21	0.8	0.4~1.7
	左	34	28	0.7	0.4~1.3
黄斑 黄斑変性	右	5	3	1.0	0.2~6.9
	左	5	5	0.6	0.1~2.7

\*暴露群被験者 135人、非暴露群被験者 84人

② アラクロール死亡率調査

方 法 :

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。

結果を表3と4に示した。

工場労働者のコホート全体に対するSMRは全死因、または全てのがんによる死因についても 州の死亡率と同等であった(表3)。鼻部、胃または甲状腺腫瘍に因る死亡は1例もなかった。最初の就業から15年以内は職業に関連するがん発症の可能性は低い期間であるが、その間のSMRは、全原因については0.4、がんによる死亡については0.0であった。アラクロール暴露が中または高に分類された仕事に従事していた労働者及び、アラクロールが飲料水に混入していたと考えられる期間に工場 で働いていた労働者についてもSMRの上昇は認められなかった(表4)。

この研究はアラクロール製造工場労働者の死亡率に焦点をしばった。これら労働者の死亡率は 州の一般人口の死亡率と同等で、鼻、甲状腺、胃及び肺がんによる死亡はなかった。調査対象の年齢が若く死亡率が低い(2.2%)ので、実際の死亡例または期待値は低く、そのためSMRは正確ではない。しかし、少なくとも21年間の追跡期間におけるこれらの調査対象における死亡率は非常に良好であると結論できる。

表3 1962~1990年の 工場全労働者(1,054人)の 標準化死亡率(SMR)

死因(ICD8)	検出例数	期待値	SMR	95%信頼区間
全死因 (0~999)	24	32.6	0.7	0.5~1.1
全てのがん (140~209)	6	7.1	0.9	0.3~1.8
虚血性心臓疾患 (410~414)	4	6.4	0.6	0.2~1.6
外部因子 (800~999)	12	11.7	1.0	0.5~1.8
雇用開始15年後の死亡率(550人)				
全死因	4	11.0	0.4	0.1~0.9
全てのがん	0	3.2	0.0	0.0~1.2
虚血性心臓疾患	1	3.2	0.3	0.0~1.7
外部因子	2	1.7	1.2	0.1~4.2

+ 注一全従業員で鼻、胃、甲状腺の腫瘍に起因する死亡数は、期待値で全体それぞれ0.06、0.18、0.04  
雇用開始15年後では、それぞれ0.02、0.08、0.01に対し、実際はゼロであった。

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。

表4 1968～1990年のアラクロール暴露中等度または高度職場において、または工場飲料水を介して暴露した労働者（795人）の標準化死亡率（SMR）

死因（ICD8）	検出例数	期待値	SMR	95%信頼区間
全死因（0～999）	21	27.2	0.8	0.5～1.2
全てのがん（140～209）	6	5.9	1.0	0.4～2.2
虚血性心臓疾患（410～414）	4	5.4	0.7	0.2～1.9
外部因子（800～999）	11	9.6	1.1	0.6～2.1
雇用開始15年後の死亡率（550人）				
全原因	3	8.4	0.4	0.1～1.0
全がん	0	2.4	0.0	0.0～1.5
虚血性心臓疾患	1	2.4	0.4	0.0～2.3
外部因子	2	1.3	1.5	0.2～5.5

+注-アラクロール暴露職場または飲料水を介して暴露した労働者で鼻、胃、甲状腺の腫瘍に起因する死亡数は、期待値が全体でそれぞれ0.05、0.16、0.03暴露開始15年後では、それぞれ0.02、0.06、0.01に対し、実際にはゼロであった。

### ③ アラクロールのがん罹患率調査

方 法：

結果を表5と6に示した。

全アラクロール暴露労働者において検出されたがんの数は18例、期待値は11.9例であった。期待値より検出数の方がやや上回ったのは大腸がん及び慢性骨髄性白血病（CML）の例数が期待値より多かったためである。CML2例のうちの1例は最初の雇用後4年以内に発見されたので、おそらく雇用された時に症状発現前ではあるが既に罹患していたと思われる。残り1例については、例数不足のため因果関係の評価は不可能であった。

大腸がんについては、就業履歴から4例中1例のアラクロール暴露量は無視できる程度だったことが判明した。残りの3例中では、頻度の高いアラクロール高度暴露が考えられる製造部門を主な職場としていたのは1例のみである。他の2例は、間歇的なアラクロール高度暴露が考えられる管理保守業務を主な職場としていた。暴露の度合いの高い製造労働者の比率が少なかった事実は、もしアラクロールと大腸がんの間に真の関連があるとすれば予想に反する結果である。大腸がんに関する知見は、原因不明の発症率上昇の一例と思われた。大腸がんが化学物質と関連づけられた知見はない。大腸がんは 州の統計に基づけば工場労働者の間で発生が予想されるがんの中で第2位を占め、またこの種の調査研究では特定の部位のがんが予期されたよりやや多く発生することは珍しくない。大腸がんに関する知見は偶発的で

あると考えるのが最も妥当である。

L-E系ラットで見られた腫瘍である鼻部、胃及び甲状腺の腫瘍は発症しなかった。他の部位のがんでは、肺がん、乳がん及びメラノーマの例数のみが期待された1.0またはそれ以上に達していたが、これらのがんの発症率は上昇していなかった。

最初の暴露後15年目のSIRでは期待値3.3例に対し検出数5例であった（SIR=1.5、95%信頼区間0.5~3.5例）。例数が少ないため部位別の解析はできなかった。最初の暴露後0~15年目のSIR（13例、期待値8.6例、SIR=1.5、95%信頼区間0.8~2.6）は暴露後15年目のSIRとほぼ同じであった。両期ともSIRの軽度（両期間同程度）の上昇は、例数が少ないことから偶発的な変動である可能性や、州一般人口と労働者のがん発症の確認の差などの因子を反映している可能性も考えられる。後者の可能性は、毎年の健康診断の受診率が工場労働者では一般人口をはるかに上回る100%であることによって裏付けられる。

表6にアラクロール高暴露と判定された職場の労働者及び飲料水にアラクロールが混入していると考えられる時期に工場にいた労働者のがん罹患率を示す。これらの労働者のSIRは全期間でも最初の暴露後15年目でもアラクロール暴露群全体のSIRに非常に近かった。

表5 1970~1990年にアラクロールに暴露した全労働者（943人）の標準化がん罹患率（SIR）

がんの部位	検出例数	期待値	SIR	95%信頼区間
全てのがん（140-171、173-199、M9850-9980）	18	11.9	1.5	0.9~2.4
大腸がん（153、154、159.0）	4	1.2	3.4	0.9~8.3
肺がん（162）	0	1.4	0.0	0~2.7
乳がん（174）	1	1.1	0.9	0~5.2
慢性骨髄性白血病（M9863、M9869）	2	0.1	22.2	2.7~80.3
暴露開始15年後のSIR（386人）				
全てのがん	5	3.3	1.5	0.5~3.5
大腸がん	2	0.4	4.6	0.6~18.1
肺がん	0	0.6	0.0	0~6.1
乳がん	0	0.2	0.0	0~18.4
慢性骨髄性白血病	1	0.0	—	—

+注—アラクロールに暴露した従業員で鼻、胃、甲状腺の腫瘍に起因する死亡数は、期待値が全体でそれぞれ0.03、0.2、0.4、暴露開始15年後ではそれぞれ0.01、0.1、0.1に対し、実際にはゼロであった。

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。

表6 1968～1990年のアラクロール高暴露の職場においてまたは工場飲料水を介して暴露した労働者（677人）の標準化がん罹患率（SIR）

がんの部位	検出例数	期待値	SIR	95%信頼区間
全てのがん	14	10.3	1.4	0.7～2.3
大腸がん	3	1.1	2.7	0.6～8.0
肺がん	0	1.3	0.0	0～2.8
乳がん	1	0.8	1.3	0～7.0
慢性骨髄性白血病	2	0.1	25.0	3.0～90.3
暴露開始15年後のSIR（382人）				
全てのがん	5	3.3	1.5	0.5～3.5
大腸がん	2	0.4	4.7	0.6～16.8
肺がん	0	0.6	0.0	0～6.1
乳がん	0	0.2	0.0	0～18.4
慢性骨髄性白血病	1	—	—	—

+ 注—アラクロールに暴露した従業員で鼻、胃、甲状腺の腫瘍に起因する死亡数は、期待値が全体でそれぞれ0.03、0.2、0.4、暴露開始15年後ではそれぞれ0.01、0.1、0.1に対し、実際にはゼロであった。

総合考察：毒性学的知見に加えて、アラクロールに暴露したヒトにおける疫学データを得ることが望ましいことから、アラクロール工場労働者を対象とした3つの疫学的調査研究を実施した。最高度暴露群の臨床検査では眼に対する影響は検出されず、死亡率及びがん罹患率の調査ではLong-Evans系ラットにおいて催腫瘍性が認められた部位である鼻部、胃または甲状腺における腫瘍は1例も認められなかった。対象とした労働者は、除草剤散布者の暴露をはるかに上回る年間を通じた暴露を受けている。実際に工場労働者の暴露量は、農業従事者の年間暴露量の10,000倍以上にあたると考えられる。作物残留や飲料水の汚染を通じた一般人口における経口暴露の可能性は、農作業中の暴露より更に低い。従って、工場労働者において健康影響及び死亡率の増加が認められなかったことから、たとえアラクロールに暴露したとしても非常に低い暴露の可能性しかない一般人口に対し、悪影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられる。

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。

- 2) アラクロール製造工場労働者の疫学的研究：追加調査 (資料 参考-2)  
試験機関

報告書作成年 1995 年

目 的：既に終了しているがん罹患率調査（資料 参考-1、③）で観察された大腸がん罹患率の上昇の追跡調査及びアラクロール製造工場労働者におけるがん発症パターン、特にラットにおける慢性混餌投与試験において観察されたがん発生部位（甲状腺、胃、鼻部）、の継続調査を目的として、アラクロールを1968年から製造している工場における労働者のコホート研究の追加調査を実施した。この調査では、3年間（1991-1993年）の追跡期間を追加し、がん罹患率と死亡率に関する研究において得られた結果を再度確認した。

方 法：

表1 労働者の性別、アラクロール暴露状況、および追跡状況による分布



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。

死亡率／罹患率の追跡調査；

州健康登録との比較；

暴露評価；

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。

疫学的分析；

結 果：

死亡率調査；基準を満足した労働者は1,036名で製造工程または飲料水を通じアラクロールに暴露した可能性があった。これらの労働者における全死因による死亡率は、コホート全体についても（27例、期待値40.1、SMR=0.7、95%CI 0.4-1.0）、また、5年以上の暴露と15年以上の最初の暴露からの期間がある労働者についても（4例、期待値11.1、SMR=0.4、CI 0.1-0.9）、州の死亡率よりも低かった。がんによる死亡率（8例、期待値9.3、SMR=0.9、95%CI 0.4-1.7）は州の死亡率と同等で、5年以上の暴露のある労働者（3例、期待値4.8、SMR=0.6、95%CI 0.1-1.8）及び15年以上の最初の暴露からの期間がある労働者において（1例、期待値5.1、SMR=0.2、95%CI 0-1.1）、ややもしくは中等度のがんによる死亡率の低下がみられた。

個別のがん、心臓疾患、及び事故に対するSMRを表2に示した。実験動物における慢性混餌投与試験において発生頻度の増加が観察された3種類のがん、胃、甲状腺及び鼻部のがんによる死亡は1例もなかった。観察された8例のがんによる死亡は、8種類の部位に分散し、特定のがんとの関連を示す結果はなかった。

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。

表2 アラクロールに暴露(職場および飲料水)した可能性のある従業員における  
各種死因に対する標準化死亡率(SMR\*)

死因	死亡例数/ 期待値	全従業員			暴露期間5年以上/ 最初の暴露から15年以上		
		標準化死亡率 SMR	95% 信頼区間	死亡例数/ 期待値	標準化死亡率 SMR	95% 信頼区間	
全死因 (0 - 999)	27/40.1	0.7	0.4 - 1.0	4/11.1	0.4	0.1 - 0.9	
胃がん (151)	0/0.2	-	-	0/0.1	-	-	
甲状腺がん (193)	0/0.04	-	-	0/0.01	-	-	
肺がん (162)	1/2.5	0.4	0 - 2.2	0/1.1	-	-	
大腸がん (153, 154)	1/1.0	-	-	0/0.3	-	-	
乳がん (174)	0/0.5	-	-	0/0.1	-	-	
前立腺がん (185)	0/0.2	-	-	0/0.1	-	-	
腎臓がん (189)	0/0.3	-	-	0/0.1	-	-	
白血病 (204 - 207)	1/0.5	-	-	0/0.1	-	-	
脳腫瘍 (191, 192)	0/0.7	-	-	0/0.2	-	-	
ホジキン病 (201)	0/0.2	-	-	0/0.03	-	-	
メラノーマ (172)	0/0.3	-	-	0/0.1	-	-	
虚血性 心臓疾患 事故 (410 - 3) (800 - 949)	4/7.8 9/6.6	0.5 1.4	0.1 - 1.3 0.6 - 2.6	1/2.9 0/1.1	0.3 -	0 - 1.9 -	

\* SMRと95%信頼区間は、死亡例もしくは期待値が1を超えた場合のみ計算した。

がん罹患率調査；基準を満足した労働者は白人男女1,025名で製造工程または飲料水を通じアラクロールに暴露した可能性があった。SHRIとの照合の結果、調査期間中に37例のがんの発症が認められ、その内13例は、多くが子宮頸がん(9例)か皮膚がん(2例)である上皮内がん、そして、24例が23人に発症した浸潤性がんであった。罹患率は浸潤性がん(膀胱がんの例外を除き)に基づくのが慣例であること、及び集団ベースの上皮内がんの診断、特に子宮頸がんと皮膚メラノーマには疑問があることから、上皮内がんはこの調査には含めなかった。

1969-1993年の調査期間において、がん罹患率(SIR)は州一般人口よりもアラクロール労働者においてわずかに高く(24例、期待値17.1、SIR=1.4、95%CI 0.9-2.1)、また、暴露期間及び最初の暴露からの期間の違いによって変動した(表3参照)。5年未満の暴露期間と最初の暴露からの期間が15年未満の労働者において、SIRが上昇した(10例、期待値5.1、SIR=2.0、95%CI 0.9-3.6)。5年以上の暴露期間の労働者(13例、期待値10.2、SIR=1.3、95%CI 0.7-2.2)及び最初の暴露からの期間が15年以上の労働者(9例、期待値7.8、SIR=1.2、95%CI 0.5-2.2)においては、期待値と同等のがんの発症が観察された。1991-1993年の追加の追跡調査期間中には、5.3の期待値に対し6例のがんが観察された(SIR=1.1、95%CI 0.4-2.5)

表3 アラクロールに暴露（職場および飲料水）した可能性のある従業員における  
全がんの標準化罹患率（SIR）

暴露期間/ 最初の暴露からの期間	労働者数 <sup>a</sup>	人 - 年 <sup>a</sup>	罹患例数/ 期待値	標準化罹患率 SIR	95% 信頼区間
<5年間/<15年間	1,024 <sup>b</sup>	6,540	10/5.1	2.0	0.9 - 3.6
<5年間/15年間以上	193	917	1/1.9	0.5	0 - 2.9
5年間以上/<15年間	481	3,930	5/4.3	1.2	0.4 - 2.7
5年間以上/15年間以上	386	2,268	8/5.9	1.4	0.6 - 2.7
合計	1,025	13,654	24/17.1	1.4	0.9 - 2.1

a - 労働者数はグループ間で相互に排他的な関係ではないが、人 - 年は相互に排他的な関係にある。

b - 労働者1例が、5年間の暴露もしくは最初の暴露から15年間の期間の条件を満たした後に 研究対象地域に移住した。

特定のがんに対するSIRをアラクロール暴露労働者全員及び5年以上の暴露期間と15年以上の最初の暴露からの期間の労働者についてまとめた。鼻部、胃、及び甲状腺におけるがんの発症は、それぞれ、0.04、0.3及び0.5という低い期待値に対し、1例も認められなかった。ほとんどの主要ながん発症部位について、労働者における罹患率は 州の一般人口における罹患率と同等であった。いくつかのがん発症部位について、期待値よりもわずかに観察例が増加したが、それらの部位におけるがんは、5年以上の暴露期間と15年以上の最初の暴露からの期間の労働者において、眼に見えて増加したり減少したりすることはなかった。1991-1993年の追加追跡調査期間における大腸がんのSIRは観察例0、期待値0.6を反映している。

1,025名のアラクロール製造労働者の内、701名（68%）が高暴露の可能性ありと分類された。これらの高暴露には、職業暴露と1968-1975年の想定された飲料水暴露が含まれていた。がん罹患率は、これらの高暴露労働者と 州の一般人口とで同等であった（18例、期待値14.6、SIR=1.2、95%CI 0.7-2.0）。飲料水の汚染が1974-1975年だけであったと仮定した分析の結果も同様な結果を示した（17例、期待値12.9、SIR=1.3、95%CI 0.8-2.1）。5年以上暴露し、少なくとも最初の暴露から15年間の期間のある労働者においてはがんの発症は4例、期待値は4.2であった（SIR=1.0、95%CI 0.3-2.4）。

特定のがんに対する分析の結果は、ほとんどの部位についてがんの発症なしが1例のみ、そして、大腸がん、慢性骨髄性白血病（CML）、ホジキン病、及びメラノーマについてわずかな増加を示し、その例数は、それぞれ3例、2例、2例及び2例であった。しかし、5年以上の暴露期間と15年以上の最初の暴露からの期間の労働者に、CMLまたはホジキン病の発症はなかった。CMLの発症例の内1例は、工場に雇用されてからすぐに診断されており、CMLの発病過程を考慮すると、 工場に雇用される前に病因があることが示唆される。5年以上暴露し、少なくとも最初の暴露から15年間の期間のある労働者における大腸がんの発症は、2例、期待値0.6であった（SIR=3.6、95%CI 0.4-12.9）。

412名のアラクロール製造のみに携わった労働者に焦点を当て、がん、大腸がん及びCMLの解析をさらに実施した。これらの労働者の多くは、製剤及び包装工程に従事しており、毎日、高暴露を受ける可能性が継続的であった。5年未満の暴露期間の労働者においてはがんの発症は7例、期待値4.5（SIR=1.6、95%CI 0.6-3.2）、5年以上の暴露期間の労働者においてはがんの発症は2例、期待値2.1（SIR=1.0、95%CI

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。

0.1-3.4) であった。大腸がんの期待値0.6に対し、発症は0、CMLの期待値0.1に対し、発症は1例であった。

総合考察：この追加調査期間中、0.6の期待値に対し新たな大腸がんの発症は確認されず、先に報告された例数／期待値の比率は低下した。製剤及び包装工程に従事した労働者において大腸がんの発症が確認されていないこと、及び、アラクロールの代謝と排泄に大腸があまり関与していないことと併せて、今回の調査結果から、このコホートに観察された大腸がんとアラクロール暴露との因果関係はないとの解釈を支持していると考えられる。

この調査の主要な限界は、がん発症例数と死亡例が少ないことである。コホートはまだ比較的若く、追跡期間が比較的短い。もうひとつの限界は、現在も方法論が確立していない経皮職業暴露推計の難しさと工場の飲料水からの暴露に起因する暴露量の誤った分類の可能性である。

これらの限界はあるものの、得られた結果は、アラクロールに関連する健康リスクを評価する上で有用であると考えられる。この製造工場のコホートは、アラクロールに暴露した労働者のなかでも特徴的な集団である。アラクロールに暴露した労働者の大部分は、年間に数日もしくは数週間、農作業に従事し暴露するだけである。初期の製造工程における比較的高い毎日の暴露は農業場面における暴露を桁違いに上回っていたと推計されている。

これまでに集積された製造労働者における疫学データからは、アラクロール暴露に関連する検出できるほどの有害性は認められていない。

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) ブタクロールにおける発がんメカニズムに関する研究

クロロアセトアニリド系除草剤アラクロールと構造的に近似の化合物ブタクロール [2-クロロ-2, ' 6' -ジエチル-N-(ブトキシメチル) アセトアニリド] は、近似の構造類縁体であり、どちらの化合物もラットを用いた慢性混餌投与/発がん性試験において、鼻部、甲状腺及び胃の腫瘍の発生頻度の増加を誘発した。アラクロールとブタクロールの催腫瘍性には共通の作用機序が関与していると考えられる。ブタクロールにおける発がんメカニズムに関する試験研究結果を参考として以下に示す。

### 1) ラットを用いた二段階発がん試験

(資料 参考-3)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

目的 : ブタクロールのSprague-Dawley系ラット腺胃における腫瘍発生に対する、イニシエーション作用及びプロモーション作用の有無を検索する目的で二段階発がん試験を実施した。

検体の純度:

供試動物:

投与期間:

投与方法:

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。

群構成と投与；

用量設定の根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

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。

体重変化；



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。

摂餌量及び食餌効率；

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；

肉眼的病理検査；

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。

病理組織学的検査

胃腸管系の組織の処理；

以上の結果から、この試験の条件下においてブタクロールを慢性混餌投与試験において胃の腫瘍を誘発した投与量(3,000ppm)で投与しても、イニシエーション作用を示さないことが明らかになった。更に、確立したイニシエーターの投与と組み合わせると、ブタクロールの投与によってラットにおける胃の腫瘍発生が促進されることが明らかになった。この作用は、雌ラットにおいて認められ、しかも高投与量(3,000ppm)に限られていた。重要な点は、イニシエーターの投与と組み合わせなかった場合、ブタクロールの投与のみでは、腫瘍の発生は勿論、粘膜下過形成あるいはその他の前癌症状も認められなかったことである。このことから、この試験系においてブタクロールが腫瘍を誘発するには、あらかじめイニシエーションがなされていることが必要であり、加えて腫瘍の発生を促進する作用濃度は3,000ppmに限られており、閾値のある現象であることが明らかであった。

この試験の結果は、以前に実施したブタクロールの慢性混餌投与試験(資料5-3)の結果と近似していた。この試験の場合と同様、以前に実施した慢性混餌投与試験においても、腫瘍の発生は主として雌ラットに認められた。腫瘍発生が認められた胃の領域も、両方の試験に共通して胃底腺領域であり、用量も3,000ppmに限られていた。

二つの試験結果を総合的に考察すれば、ラットにおけるブタクロールによる胃の腫瘍発生は、イニシエーションを受けた細胞の増殖を促進する非遺伝毒性的な作用に基づいており、この促進作用は非常に高い用量(3000ppm)でのみ発現すると結論できる。

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 腺胃における非腫瘍性及び腫瘍性病変

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) ラットにおける催腫瘍性機構に関する研究

(資料 参考-4)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

目 的：以前に実施したSprague-Dawley系ラットにおける2ヶ年慢性混餌投与試験（ブタクロール農薬抄録資料5-3）において認められた腺胃、甲状腺及び鼻甲介における腫瘍発生の機構を明らかにする目的でブタクロールをSprague-Dawley系ラット雌に慢性投与し、種々のパラメータを経時的に評価した。

なお、2009年食品安全委員会の追加資料要求に回答すべく実施した、病理学専門家パネル会合に際して、本研究の内容を引用する必要があったため、より詳細な概要をブタクロール農薬抄録資料6-2-1及び資料6-10としてとりまとめ、本資料後に挿入した。

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。

試験項目及び結果：

生存時の観察

一般状態及び死亡率；

体重変化；

摂餌量；

検体摂取量；

飲水量；

死後検査

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。

臓器重量；

肉眼的病理検査；

病理組織学的検査；

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 計画殺動物**



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。

腫瘍発生の機構解明のための検査

胃組織の細胞増殖活性及び粘膜の厚さ；

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 腫瘍発生機序解明のための評価項目の要約**

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 プタクロール混餌投与後のラット腺胃における細胞増殖及び  
胃底腺粘膜の厚さ、(対照群に対する%)

血清ガストリン；

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 プタクロール原体を3,000ppmで混餌投与したラットにおける血清ガストリン濃度

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。

対照群に対する百分率

胃分泌液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 胃液のpHと酸排出量に対するブタクロール投与の影響

ガストリン受容体結合；

グルタチオン濃度；

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。

表 5 プタクロールを各投与量で混餌投与したラット雌腺胃におけるGSH濃度

鼻部組織の細胞増殖；

表 6 プタクロール投与後PCNAまたはBrdU分析用に染色したラット鼻部組織における細胞増殖の平均値。粘膜1mm当りの標識細胞数

甲状腺重量と甲状腺ホルモン濃度(TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>)；

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 甲状腺重量に対するブタクロール混餌投与の影響  
(11～15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 血清TSH濃度に対するブタクロール混餌投与の影響  
(11-15動物の平均±標準誤差)

表 8 血清 $T_4$ 濃度に対するブタクロール混餌投与の影響  
(11~15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。

表 9 血清T3濃度に対するブタクロール混餌投与の影響  
(11～15動物の平均±標準誤差)

表 10 肝臓T4-UDPGT活性に対するブタクロール混餌投与後の影響  
(5動物の平均±標準偏差)

催腫瘍性機構に関する考察；

A. 胃

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。

## B. 鼻部

## C. 甲状腺

本試験によってブタクロール投与により誘発される胃、鼻腔、甲状腺腫瘍の発現機構及び過程が明らかになった。ここで得られた結果は、ラットの種に特異的な非遺伝毒性的機構が腫瘍形成に関与しており、その機構には明らかに閾値が存在することを強く支持していた。したがって、ラットにおける腫瘍形成に関与する機構は、最大耐量を超える用量を投与した慢性投与試験の実験条件下においてのみ作用する機構であり、ヒトの暴露条件下に外挿することは妥当ではないと考えられる。

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。

## 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。

2-1) 雌の SD ラットにおけるブタクロールによる腫瘍発生機序解明試験

-ブタクロールを 20 ヶ月間摂食させた Sprague-Dawley 系雌ラットにおける胃腫瘍性病変の解析-

(資料 参考-4-1)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

[申請者注:胃腫瘍性病変の診断名について明確にするため、ブタクロール農薬抄録220頁「ラットにおける催腫瘍性機構に関する研究」において病理組織検査として実施され、付表として添付されるアメリカンファンデーションの報告書について安全性評価資料として追加作成した。]

目 的: Sprague-Dawley系ラット雌におけるブタクロールの発がんメカニズムに関する試験において認められた胃腫瘍性病変について病理組織学的評価を実施した。

方 法:

結 果:

(1)

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. 進行性腫瘍の形態学的特徴

(2)

表2. 初期段階腫瘍の形態学的特徴

(3)



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. 非腫瘍性組織における病変

ブタクロールの3000ppmで誘発された腫瘍は概して胃粘膜上皮由来の腫瘍であった。具体的には、早期の高分化の神経内分泌病変から本来の細胞の主たる表現型の消失した未分化の進行性腫瘍までを含む胃カルチノイドであった。

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。

2-2) ブタクロール長期投与 Sprague-Dawley 系ラットにおける胃病理組織学的検討

(資料 参考-4-2)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

[申請者注:胃腫瘍性病変の診断名について明確にするため、ブタクロール農薬220頁「ラットにおける催腫瘍性機構に関する研究」において病理組織検査として実施され、付表として添付される榊大雄会医科学研究所の報告書について安全性評価資料として追加作成した。]

目的: Sprague-Dawley系ラットを用いた3つの長期試験において認められた胃増殖性病変について病理組織学的検討を実施した。

評価対象試験:

方法:

(1)ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(2)ラットを用いた二段階発がん試験

(3)ラットにおける催腫瘍性機構- Sprague-Dawley系ラット雌におけるブタクロールの発がんメカニズムに関する試験

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。

結 果:

(1)ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験

表1. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験  
胃腫瘍の病理組織学的診断(再評価)

表2. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験  
胃病変(初期病変)の病理組織学的診断(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)ラットを用いた二段階発がん試験

表3. ラットを用いた二段階発がん試験 胃病変の発現頻度

(3)ラットにおける催腫瘍性機構 - Sprague-Dawley系ラット雌におけるブタクロールの発がんメカニ  
ズムに関する試験

表4. ラットにおける催腫瘍性機構 - Sprague-Dawley系ラット雌におけるブタクロールの  
発がんメカニズムに関する試験 胃腫瘍の病理組織学的診断(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。

ブタクロールはSprague-Dawley系の雌ラットに飼料中濃度3000ppmで長期間投与することにより腺胃に神経内分泌細胞の過形成、(悪性)神経内分泌細胞腫及び悪性混合腫(悪性神経内分泌細胞腫及び腺癌よりなる)を誘発させた。ブタクロールを飼料中濃度3000ppmで51週間投与したラットでは増殖性胃病変を全く認めなかったことより、その腫瘍発現には長期間の曝露を必要とす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。

3) ラット胃組織切片の遡及的再評価

(資料 参考-5)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

目的：本試験の目的は、以前にバイオダイナミックス社において実施、評価された Sprague-Dawley系ラットにおけるブタクロールの2ヶ年慢性混餌投与試験（ブタクロール資料5-3）において採取された保存胃組織を再評価することであった。2ヶ年試験においては、高用量(3,000ppm)群の雌に比較的高頻度で、また同群の雄に非常に低頻度で腺胃腫瘍が認められた。再評価の主たる目的は胃腫瘍の組織学的特徴と細胞起源を明らかにするとともに、高用量群の胃腫瘍誘発過程における前駆病変あるいは随伴病変の有無ならびに中用量(1,000ppm)群におけるこれらの変化の有無を確認することであった。

評価対象組織：

方 法：

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：

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。

本再評価の結果、ブタクロール投与により誘発されたと考えられる胃の腫瘍性病変は高用量群にのみ認められ、特に雌では、肉眼的にも観察される未分化の胃癌ならびに顕微鏡的に観察される胃カルチノイド及び神経内分泌細胞の前腫瘍性過形成が観察された。この胃発癌過程における唯一の初期病変が神経内分泌細胞の過形成であったことと、肉眼的に観察された腫瘍の一部において神経内分泌細胞を示すマーカー(NSE数例及びビクロモグラニン1例)が認められたことから、総合的に本腫瘍は、悪性の高度に未分化な胃カルチノイドであると考えられた。

雄の高用量群における原報の腫瘍1例については雌の腫瘍とは別のものと思われ、形態学的な特徴から総合的に判断して神経鞘腫であろうと暫定的に診断された。偶発性のものの可能性もあるが、このような腫瘍例が集められればその範囲内での形態学上の差であることも考えられ、すでに述べたような雌でみられた腫瘍型の変種かもしれない。雌においてみられた初期病変と類似する病変が雄では1例にしかみられなかったこと、雌と同じ型の腫瘍が雄では1例しかないことから、ブタクロールに関連する腫瘍発現は極端に雌に偏っていることが明白であった。

さらに、中用量群の雌雄において進行性腫瘍ならびに胃カルチノイドの初期病変や前駆的な神経内分泌細胞病巣が全く認められなかったことから、ブタクロールの作用には明らかな閾値が存在することが示唆された。



表 1 ブタクロール混餌投与ラットに認められた胃腫瘍の特性

表 1 プタクロール混餌投与ラットに認められた胃腫瘍の特性 (続き)

表 2 ブタクロール混餌投与ラットにおいて観察された追加初期病変の特徴

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 プタクロールを混餌投与したラットの腺胃粘膜における  
前癌病変、初期腫瘍及び腫瘍性病変の発生頻度**

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。

#### 4) 雌ラットにおける胃壁細胞の定量

(資料 参考-11)

試験機関

報告書作成年 1996年

目的：ブタクロール及びアラクロールは、それぞれ、3,000ppmまたは126 mg/kg/日の用量で慢性投与するとラットにおいて胃に腫瘍を形成した。この催腫瘍性過程に関与するメカニズムを研究する広範な試験研究計画の結果、胃酸を分泌している壁細胞の著しい減少を伴う胃底腺領域の進行性の粘膜萎縮が胃腫瘍形成過程の引き金であることが判明している。この試験は、壁細胞の減少を定量することによって、アラクロールとブタクロール間の壁細胞消失に関する相関関係を確認し、更に壁細胞減少に関するブタクロール投与の用量反応を確立するために実施した。

評価対象組織：

方 法：

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：

ブタクロールとアラクロールの試験の胃粘膜における壁細胞の細胞/mmの数の平均を表1に示した。

対照群と比較して統計学的に有意( $p \leq 0.001$ )な壁細胞数の減少(およそ82%)が、22ヶ月間にわたり3,000ppmの用量でブタクロールを混餌投与したラットに認められた。1,000ppmの用量でブタクロールを投与したラットにおいて、壁細胞数の軽度な減少(およそ22%)が観察されたが、統計学的には有意ではなかった。これは、26ヶ月にわたり1,000ppmのブタクロールを投与した雌ラットにおいて、粘膜の厚さに軽度の減少が認められ、胃酸分泌が僅かに減少したが、胃液のpHの上昇、高ガストリン血症及び腫瘍の発生には至らなかった以前の試験における観察所見と一致している。100ppmでブタクロールを投与した動物の壁細胞数は、本質的に対照群と同等であった。

同様に、126mg/kg/日に相当する用量で1年間アラクロールを混餌投与したラットにおいて、対照群と比較しておよそ93%壁細胞数が減少した。この変化は、 $p \leq 0.001$ で統計学的に有意であった。

ブタクロールとアラクロールの長期にわたる高用量投与に関連するラットにおける胃腫瘍形成には、腫瘍形成を促進するガストリンの富養作用が関与していることが既に明らかになっている。壁細胞の広範な損失を伴う胃底腺粘膜の萎縮は、これら2種の化合物の高用量投与に引き続いてラットの胃に認められる顕著な所見である。壁細胞の損失は、胃液のpHの上昇を伴う低塩酸症を引き起こし、更にガストリン分泌の増加を誘発する。ブタクロールまたはアラクロールを投与したラットの胃底腺における胃粘膜の測定の結果、胃の腫瘍形成が認められる用量で粘膜の厚さが減少することが確認されていた。壁細胞の定量の結果、これまでの試験で認められた所見の延長として、高用量のブタクロールとアラクロールの長期にわたる投与に続いて起こるラットの胃の胃底腺領域における壁細胞の広範な減少が確認され、ブタクロールについては、明らかな用量相関と閾値の存在が確認された。アラクロールについては胃の腫瘍形成が認められた用量のみ評価したが、統計学的に有意な壁細胞の減少が確認され、ブタクロールと同じ機構が腫瘍発生に関与していることが示された。

以上の結果は、ブタクロールとアラクロールの長期にわたる高用量投与に関連する胃腫瘍形成に関して既に公表されているメカニズムを更に支持するとともに、そのメカニズムに関する明らかな閾値の存在を示すものである。

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。

**表 1 壁細胞の群平均値**

**図 1 壁細胞計数に用いた胃底腺切片**

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 壁細胞計数の位置



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) ラット胃及び鼻部組織における細胞増殖に対する影響

(資料 参考-7)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

目的：Sprague-Dawley系ラット雌の胃粘膜の細胞増殖及び粘膜の厚さ、ならびに鼻甲介粘膜の細胞増殖に対するブタクロールの混餌投与の影響を経時的に評価する目的で、BrdU検出法による免疫組織化学的検索を行った。

検体の純度：

供試動物：

投与期間：

投与方法：

群構成と投与、採取組織；

用量設定根拠；

投与期間中の観察：

一般状態及び死亡率；

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。

体重変化；

摂餌量及び食餌効率；

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；

肉眼的病理検査；

臓器重量；

組織試料の評価；

胃組織の調製；

鼻部組織の調製；

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。

細胞増殖の検出；

標識細胞の定量；

胃組織；

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 ラット腺胃における細胞増殖に対するブタクロール混餌投与の影響**

粘膜の厚さの測定；

**表 2 ラット腺胃における粘膜の厚さに対するブタクロール混餌投与の影響**

鼻部組織；

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 鼻甲介嗅上皮領域及び呼吸上皮領域における細胞増殖に対する  
ブタクロール混餌投与の影響

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。

胃底腺粘膜頸部の増殖性領域における細胞増殖が61日間の投与後わずかに増加したが、121日間の投与後には認められなかった。一方、胃底腺粘膜基底部分における細胞増殖は、両方の投与期間において増加を示した。3,000ppm濃度のブタクロールを61日間投与後基礎飼料を60日間与えたラットにおいては胃底腺粘膜頸部または胃底腺粘膜基底部分いずれの領域においても細胞増殖の程度に有意な変化は認められず、この変化が可逆的なものであることを示していた。61日間及び121日間の投与後認められた胃底腺粘膜の厚さの減少についても症状が回復する傾向が認められたが、60日間の基礎飼料摂取では対照群の程度にまでは回復しなかった。粘膜の厚さの減少として認められた粘膜の萎縮が、修復的な増殖反応を引き起こすと考えられ、おそらく胃底腺で認められた細胞増殖活性の増加の原因となっている。胃底腺粘膜においては胃腺頸部が通常増殖性領域であるにもかかわらず、頸部よりも基底部分において細胞増殖活性が高い原因は判明していないが、増殖細胞が損傷した粘膜を補修するために下に移行し、正常に分化しないことが原因としては考えられる。また、エンテロクロマフィン様 [Entero-chromaffin-like (ECL)] 細胞のような他の細胞の存在が基底部分の細胞増殖反応に関わっている可能性も考慮する必要がある。

3,000ppm濃度のブタクロールを121日間投与し、鼻部組織における細胞増殖の程度を評価した結果、対照群ラットの鼻部組織嗅上皮に認められる細胞増殖の約2倍近い増殖がブタクロールによって引き起こされることが判った。しかしながら、この細胞増殖の増加は、3,000ppm濃度のブタクロールを61日間混餌投与後基礎飼料を60日間与えると回復が認められた。投与群と対照群の間に、呼吸上皮における細胞増殖の差は認められずこの試験においては細胞増殖の増加は嗅上皮に限られていた。対照群ラットにおける標識細胞核の数は、呼吸上皮に比べ嗅上皮の方がおよそ8倍も高い値を示した。

#### 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。

6) ラット胃粘膜の細胞増殖に対する影響

(資料 参考-8)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

目的：ラット胃粘膜の細胞増殖に対するブタクロールの影響を評価するために、以前に実施した「F344ラットにおける13週間亜急性経口毒性試験(ブタクロール資料4-1)」において採取した胃の保存パラフィンブロックを用いて、増殖細胞核抗体[Proliferating Cell Nuclear Antigen(PCNA)]による免疫組織学的検索を行った。

方法：

PCNA陽性細胞の定量化；

粘膜の厚さの測定；

有意差検定；

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。

結 果：

以上の結果から、ブタクロールは3,000ppm群において胃底腺底部の細胞増殖活性を促進することが示唆された。ブタクロールの腺胃における細胞増殖活性の無作用量は、雌雄とも1,000ppmであると判定した。



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。

7) マウス胃粘膜の細胞増殖に対する影響

(資料 参考-9)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

目的：CD-1系マウス雌の胃粘膜の細胞増殖及び粘膜の厚さに対するブタクロールの混餌投与の影響を経時的に評価する目的で、増殖細胞核抗体[Proliferating Cell Nuclear Antigen(PCNA)]による免疫組織化学的検索を行った。

検体の純度：

供試動物：

投与期間：

投与方法：

用量設定根拠；

投与期間中の観察：

一般状態及び死亡率；

体重変化；

摂餌量及び食餌効率；

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。

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；

組織試料の評価；

組織試料の採取及び調製；

標識細胞の定量；

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。

**表 1 マウス腺胃における細胞増殖に対するブタクロール混餌投与の影響**

粘膜の厚さの測定；

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。

表 2 マウス腺胃における粘膜の厚さに対するブタクロール混餌投与の影響

最長60日間にわたりブタクロールを2,000ppmの濃度で投与したマウスにおいて、胃底腺及び幽門腺いずれの領域においても一貫性のある細胞増殖の増加は認められなかった。胃底腺頸部においてわずかな増加が認められたが、基底部では増加は認められず、また粘膜における毒性の徴候も認められず、ラットにおいて細胞増殖及び粘膜に対する毒性が一貫して認められたこととは対照的であった。

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。

8) アカゲザルの胃における細胞増殖に対する影響

(資料 参考-10)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

目的：アカゲザル雌の胃粘膜の細胞増殖及び粘膜の厚さに対するブタクロール投与の影響を評価する目的で、増殖細胞核抗体[Proliferating Cell Nuclear Antigen(PCNA)]による免疫組織化学的検索を行った。この試験の投与の部分は  
で実施し、胃粘膜の細胞増殖及び粘膜の厚さに関する分析は  
で実施した。

検体の純度：

供試動物：

投与期間：

投与方法：

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

体重変化；

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。

摂餌量及び飲水量；

検体の投与量；

血清生化学及び血液学的検査；

剖 検；

病理組織学的検査

表 1 ブタクロールの細胞増殖に対する影響：サル―腺胃

予備試験及び本試験のいずれに供試したサルにおいても、胃の細胞増殖及び粘膜の厚さに検体の投与に関連する変化が認められなかったことは、ラットにおいて確認されている検体投与の影響とは対照的であった。ラットにおいては、頸部の細胞増殖活性の有意な増加及び粘膜の厚さの減少が、投与30日後に既に観察され、その後も一貫した胃底腺基底部及び頸部の細胞増殖活性の有意な増加と粘膜の厚さの減少が継続することが確認されている（資料6-2、5）。このように、ラットの試験で用いた用量より高く、またラットの最大耐量の2~4倍と考えられる用量を30日間にわたり投与したサルにおいて、検体の胃に対する影響が認められなかったことから、ラットにおいてブタクロールが誘発した胃の変化はラットの種に特異的であることが強く示唆された。

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。

9) ラット腺胃及び肝におけるグルタチオンに対する影響

(資料 参考-6)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1993年

目 的：ラットの腺胃及び肝における酸化型（GSSG）及び還元型（GSH）グルタチオンのレベルに対するブタクロール投与の急性的影響を経時的及び性差との関連から調査する目的で実施した。

検体の純度

供 試 動 物：

投 与 方 法：

用量設定根拠；



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。

実際の投与量；

動物の飼育；

試料採取及び組織の調製；

組織調製；

グルタチオンの分析；

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。

ブタクロールによって引き起こされる肝中GSHの涸渇の機構は不明であるが、おそらくブタクロールもしくはブタクロール代謝物と特定のGSHとの抱合体生成が関連していると考えられる。ブタクロール投与ラット雌において肝中GSHレベルは、徐々に回復し、24時間後には対照群と同等になるが、おそらくこれは、グルタチオン合成が増加したことによると考えられる。以前に実施したSprague-Dawley系ラットにおける2ヶ月慢性混餌投与試験(ブタクロール資料5-3)において、3,000ppmの用量群雌ラットに胃の腫瘍の発生が比較的高頻度で認められたが、雄ラットでは1例のみであった。このように、ラットの胃におけるGSHレベルとブタクロールの催腫瘍性との間には明らかな相関が認められるが、胃のGSHレベルが上昇する機構は明らかではない。しかしながら、ブタクロール投与ラットにおけるGSHの対照群に対する増加は、ラットの肝で観察されたGSHの涸渇の結果起こるグルタチオン合成の増加によるものではないことは明らかである。肝と胃におけるGSHへの影響の違いは、これら2種類の臓器におけるブタクロール代謝の差を示唆している可能性がある。

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。

表 1 プタクロールの単回経口投与(279mg/kg)の雌ラットの肝におけるGSH濃度に対する影響

表 2 プタクロールの単回経口投与(279mg/kg)の雌ラットの肝におけるGSSG濃度に対する影響

表 3 プタクロールの単回経口投与(279mg/kg)のラットの腺胃におけるGSH濃度に対する影響

IX.動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料No	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
12-1  (要) 1984.4.3*	動物体内 における吸 収・代謝・排 泄	Sprague- Dawley 系ラ ット (雌雄)	単回強制経口投与 ( <sup>14</sup> C-標識アラクロールと <sup>13</sup> C-アラクロールの混合物) 群 1 804mg/kg(雄) 811mg/kg(雌) 群 2 7.11mg/kg(雄) 7.13mg/kg(雌) 群 3 701.8mg/kg(雄) 694.0mg/kg(雌)  反復強制経口投与 7mg/kg で非標識アラクロールを 14 日間投与後、 <sup>14</sup> C-標識ア ラクロールと <sup>13</sup> C-アラクロールの 混合物を単回投与 群 4 5.75mg/kg(雄) 5.97mg/kg(雌)	投与後 48 時間で呼気中排泄は雌雄とも投与量の 0.02% に満たず、雄で 82.9~86.2%、雌で 83.2~83.7% が体外に排泄され、尿、糞中への排泄率は投与後 10 日間でそれぞれ雄が 37.6~45.0%(尿中)及び 47.7~51.5%(糞中)、雌が 42.5~53.2%(尿中)及び 37.0~49.3%(糞中)であった。  であった。同定された代謝物数は尿中 15 種、糞中 13 種で、主な代謝物は(35)、(32)、(29)、(27)、(15)、(5)であった。	EHL・ MAPC  (1983 年)	IX・ 25
12-2  (要) 1986.9.16	動物体内 における吸 収・代謝・排 泄	Long-Evans 系 ラット (雌)	単回強制経口投与 ( <sup>14</sup> C-標識アラクロールと <sup>13</sup> C-アラクロールの混合物) 群 1 698.5mg/kg(雄) 群 2 70.9mg/kg(雌) 群 3 7.23mg/kg(雄) 群 5 746mg/kg(雌)  反復強制経口投与 ( <sup>14</sup> C-標識アラクロールと <sup>13</sup> C-アラクロールの混合物) 群 4 754mg/kg  単回静脈投与 ( <sup>14</sup> C-標識アラクロールと <sup>13</sup> C-アラクロールの混合物) 雌 1 匹 7.9mg/kg	血中濃度は高用量で Tmax 48 時間、Cmax 283.8ppm、T1/2 558.9 時間、中用量で Tmax 8 時間、Cmax 36.29ppm、T1/2 455.9 時間、低用量で Tmax 8 時間、Cmax 3.33ppm、T1/2 435.8 時間であった。 尿中排泄率は高、中、低用量群において 30.1、47.5、42.7% で、糞中排泄率は 44.9、41.0、42.6% であった。 単回投与では組織中濃度のピークは投与後 8 時間迄であって、その後減少し、40 日後には投与量の 0.05% 未満となった。 同定された代謝物数は、尿中に 16 種、糞中に 15 種、胆汁中に 7 種、消化管中に 7 種、血漿中に 10 種で、主な代謝物は、(35)、(15)、(27)、(5)、(22)であった。 Long-Evans 系ラット雌の代謝は、Sprague-Dawley 系ラット雌で観察されたものと大変類似していた。	EHL・ MAPC  (1986 年)	IX・ 33

注) 要: 要求事項  
\*: 提出年月日  
EHL: モンサント環境衛生研究所  
MAPC: モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー  
MWRI: ミッドウェスト・リサーチ・インスティテュート  
UCMS: カリフォルニア大学医学部  
IRDC: インターナショナル・リサーチ・アンド・デベロップメント・コーポレーション  
ABC: アナリカル・バイオケミストリー・ラボラトリー  
MAC: モンサント・アグリカルチュラル・カンパニー  
CTR: セントラル・トキシコロジー・ラボラトリー

NCI/BSR: 日産化学工業株式会社生物科学研究所  
JFRL: 日本食品分析センター  
MJL/KRS: 日本モンサント株式会社生物科学研究所  
WUMS: ワシントン大学医学部  
WSRC: ホワイトサントリサーチセンター

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料No	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
12-3  (要) 1986.9.16	動物体内における吸収・代謝・排泄	Long-Evans系 ラット (雌雄)	加齢ラット 非標識アラクロールを16ヶ月間 群 1,5 0mg/kg 群 2,6 0.5mg/kg 群 3,7 14mg/kg 群 4,8 126mg/kg で慢性混餌投与後、 <sup>14</sup> C- 標識アラクロールと <sup>13</sup> C-アラク ロールの混合物を単回強制経口投 与 群 1~4 0.5mg/kg 群 5~8 126mg/kg  若齢ラット 単回強制経口投与 ( <sup>14</sup> C-標識アラクロールと <sup>13</sup> C-アラクロールの混合物) 群 9,11 0.5mg/kg 群 10,13 126mg/kg	アラクロール投与後48時間以内に約70~80%が、120時間で80~90%が排泄された。加齢ラット(群1と5)と若齢ラット(群9と10)の間には尿中代謝物の分布に著しい差がみられた。これは加齢に伴う生理的变化と胆汁排泄低下によると考えられる。雌雄では、雄の方が、また、投与量が高い程度の群でも水酸化代謝物の生成率が高かった。新たに尿代謝物として(53)、(70)、(44)を同定した。	EHL・MAPC   (1986年)	IX・51
12-4  (要) 1984.4.2 1986.9.16	動物体内における吸収・代謝・排泄			マウスにおける主要排泄経路は糞であり、投与後168時間における糞中排泄率は66.5%、雌53.6%尿中排泄率は雄18.4%、雌23.6%であった尿中代謝物14種(4)、(5)、(7)、(12)、(15)、(20)、(27)、(28)、(29)、(32)、(35)、(46)、(56)、(58)糞中代謝物9種(5)、(7)、(12)、(15)、(22)、(27)、(28)、(56)、(58)が同定された。 マウスには(7)、(12)が尿中に多く出現し代謝物(20)、(46)はラットに比べマウスでは少なかった。ラットの糞中に多量にみられた(22)はマウスでは少なかった。尿中の代謝物はラットに比べマウス尿中に量的に多く、マウスでは代謝物が相対的に多いことが示された。	(1986年)	IX・57
12-5  (要) 1989.3	動物体内における吸収・代謝			静脈内投与と以前に実施した経口投与の場合と代謝パターンにおける質的な差はなかった。血中濃度はやや静脈内投与が高く、またの尿中排泄が多かった。	(1986年)	IX・65
12-6  [GLP対応] (要) 1989.3	動物体内における吸収・代謝			反復経口投与3日で代謝は定常状態に達した。代謝物の組織は単回投与と本質的には同じであった。しかし、尿中の(29)、(18)、(35)及び糞中の(24)、(22)の増加に用量依存性が認められた。	(1988年)	IX・71
12-7  (要) 1984.4.3 1985.12.20	動物体内における薬理動態と代謝			筋肉内投与における120時間での尿中排泄率は71.4%であり、経皮投与における240時間での尿中排泄率は投与量の17.8%であった。120時間での経皮浸透率は15.6%であった。尿中の主要最終代謝物3種(5)、(15)、(58)を同定した。	(1981年) (1984年)	IX・76

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料№	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
12-8  (要) 1985.12.20	動物体内における薬理動態			10日間の尿中排泄率は高用量で91.4%、低用量で82.1%、そのうちの大部分が24時間以内に排泄され48時間では10日間の排泄量の96%以上が排泄された。 全般的排泄半減期は低用量で3.5時間、高用量で6.5時間であった。	(1984年)	IX-81
12-9  (要) 1986.11.18 1989.3	動物体内における薬理動態			投与されたアラクロールの96%~98%が投与後5日間以内に排泄された。尿中の主要代謝物5種(5)、(15)、(58)、(4)、(12)が同定され、アカゲザルにおけるアラクロールの代謝は の、 により (4)に変換されると考えられる。	(1986年)	IX-84
12-25  [GLP対応]	動物体内における薬理動態と代謝			異なる2放射能で0.1mg/kgを鼻腔を通してチューブにより胃内に投与した結果、平均で95%TAR以上の放射能が投与168時間後までに尿および糞中に排泄された。その82%が尿から排泄され、尿は主要な排泄経路であった。 主要な代謝物として尿から(20)、(15)、(5)を同定した。 投与したアラクロールは投与9時間後に最高血中濃度に達し、尿および全身からの消失半減期はそれぞれ約13時間および14時間であった。	(1995年)	IX-89
12-10  1985.9.30	動物体内における植物代謝物の吸収・代謝・排泄	ヤギ	反復経口投与(5日間) (放射化標識アラクロール植物代謝物5種)  (27) 3.3mg (39) 2.0mg (59-Na) 2.0mg (48-Na) 2.0mg (55-Na) 2.0mg	投与された植物代謝物は尿中に42.3%、糞中に38.7%に急速に排泄され、乳及び主要組織臓器中の残存放射能は投与量の0.5%未満で、尿糞が主要な排泄経路であった。 ヤギ尿中に7種、糞中に4種の化合物が同定された。代謝物(27)、(39)はを生成して尿中に排泄され、代謝物(59)及び(48)は未変化のまま主として糞中に排泄された。代謝物(55)はを通して数種の代謝物へと変換され尿中へと排泄された。	ABC・MAPC  (1984年)	IX-97
12-11  1985.9.30	動物体内における植物代謝物の吸収・代謝・排泄	ニワトリ	反復経口投与(6日間) (放射化標識アラクロール植物代謝物5種) ヤギの試験(資料-12-10)と同じものを目標投与量11.3ppm(6日間合計)で投与  (27) 3.3mg (39) 2.0mg (59-Na) 2.0mg (48-Na) 2.0mg (55-Na) 2.0mg	排泄物中に投与した放射能の86.5~95.6%が回収され、卵における放射能は投与量の0.05~0.1%であった。残存放射能が最も多く分布していたのは盲腸で0.24~0.47%を占めたが投与終了後無処理飼料で飼育した群では0.02%未満となった。 同定された代謝物では(65)、(59)と(48)が主要な割合を占め、(35)、(27)及び(39)は少量しか存在しなかった。	ABC・MAPC  (1984年)	IX-103

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料№	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
12-12  1989.3	動物体内におけるアクロールメチルスルフィドの吸収・代謝・排泄			24)投与後 120 時間での尿中排泄率は低用量で 47.0%、高用量で 64.7%、糞中排泄率は低用量で 26.6%、高用量で 24.9%であり、尿中の方がやや排泄率が高かった。 (24)の投与により尿から(20)と(35)が同定された。投与後 24 時間の(20)の生成率は投与量に対して低用量で 0.86%、高用量で 1.71%で、アクロール投与の場合とほとんど同等の値を示した。一方、(35)の生成率は投与量に対して低用量で 11.39%、高用量で 15.68%でアクロール投与の場合の約 3 倍の生成率を示した。	(1988 年)	IX-108
12-13  [GLP 対応] 1986.4.2	ラット、マウス、サルにおける全身オートラジオグラフィ			ラット、マウスで腸及び鼻甲介に放射能の蓄積がみられ、ラットにおいて特に顕著だった。また組織中濃度は、ラットが最も高く、次にマウス、サルの順であった。経皮投与後の組織分布は経口投与とあまり変わらなかった。	(1985 年)	IX-111
12-14  [GLP 対応] 1995.4.21	ラット及びハムスターにおける全身オートラジオグラフィ			投与後 1 日と 5 日目の尿糞中排泄率は、S-D ラットで 37.6、46.8%、L-E ラットで 34.6、46.7、F-344 ラットで 44.2、35.6、ハムスターで 65.9、13.8 であった。鼻甲介への局在化は L-E 系ラットで最も顕著で、5 日後では S-D も F-344 でも顕著になった。ハムスターでは局在化が認められなかった。	(1991 年)	IX-113
12-15  [GLP 対応] 1989.3	アクロールメチルスルフィドのラットにおける全身オートラジオグラフィ			(24)を経口投与するとラットの鼻部組織にアクロールよりも強い放射能の局在化が認められた。アクロールが(24)を経て、さらに代謝され、鼻部組織に局在化することが示唆された。	(1998 年)	IX-116
12-23  [GLP 対応] 2007.1.25	ジエチルアニリンのラット、マウスにおける全身オートラジオグラフィ			アクロールの推定代謝物である(19)を経口投与するとラットの鼻部組織に強い放射能の局在化が認められたが、マウスでは放射能の局在化が認められなかった。この結果は、アクロールではマウスに局在化が認められなかったが、ラットでは認められたことと一致し、もしくはその代謝物がラットで鼻部への局在化の原因であることが示唆された。	(1993 年)	IX-118

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料№	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
12-16  1986.4.2	ラット、マウス及びサルの肝及び腎ホモジネートにおける <i>In Vitro</i> 代謝			肝サイトソームをもちいたグルタチオントランスフェラーゼ活性は雌雄マウスで最も高く、雄ラットは雌サルの3~5倍、雌ラットは雌サルより2倍高かった。肝ミクロソーム酵素をもちいたチトクローム P-450 活性についてはラットで性差が大きく、雌ラットの活性は雄ラットの6%しかなく、雄ラットのチトクローム P-450 活性はマウス、サルより2~3倍高かったが、雌ラットではマウス、サルより低かった。全般的にサルの肝、腎の活性はげっ歯類より低かったこと等、ラットとサルの間には酵素活性上の明らかな種差が存在した。	(1985年)	IX-120
12-17  [GLP 対応] 1989.3	ラット肝、腎、肺、鼻部及び胃のホモジネートによる <i>In Vitro</i> 代謝			ラットの各組織中で鼻部の代謝活性が高かった。鼻部は活性中間体が生成する活性が肝よりも高くまた解毒に必要なグルタチオン濃度は低かった。	(1988年)	IX-129
12-18  [GLP 対応] 1989.3	ラット及びマウスの肝及び鼻部の酵素による <i>In Vitro</i> 代謝			(13)、(24)から(19)を生成するが14~20倍、(19)から(68)が約2倍ラット鼻部の方がマウス鼻部より高かった。	(1988年)	IX-133
12-19  [GLP 対応] 1995.4.21	肝切片を用いた <i>In Vitro</i> 代謝			アラクロールの代謝速度、代謝物種には種間差はなかった。低投与群がより代謝され、サルでは代謝物が54.2%、が0.9%生成した。マウスではとラットの1.6-2倍であった。またラットでははマウスより大きく、代謝物は32.2%、7.8%であった。	(1986年)	IX-137
12-20  [GLP 対応] 1995.4.21	ラットおよびサルの鼻甲介における <i>In Vitro</i> 代謝			肝臓より鼻甲介組織で全ての酵素活性が高かった。またラットの鼻部組織の(31)の(19)を経て(68)への変換能はサルに比べて30倍高かった。	(1990年)	IX-141
12-21  [GLP 対応] 1995.4.21	ラットおよびヒトの鼻甲介における <i>In Vitro</i> 代謝			グルタチオントランスフェラーゼ、P-450、アシルアミターゼ、アシルヒドロキシラーゼ活性の種差が明らかになった。アラクロールから(68)までの全体的な相対変換率で表すとラット/マウスで30倍、ラット/サルで3,475倍、ラット/ヒトで24,467倍となる。	(1994年)	IX-147



<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料No	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
12-24  2007.1.25	アラクロールスルホキシド代謝物のラット及びヒトの鼻部組織における <i>In Vitro</i> 代謝			(33)はラット鼻部ミクロソームで代謝されて $\text{H}_2\text{O}$ を生成した。この水酸化体は、ラット鼻部に腫瘍を発生させると考えられているの生成に関わっていると考えられる。ラット鼻部の嗅部ミクロソームの活性はラット肝臓あるいはヒト鼻部組織より 308 倍である。 は $\text{H}_2\text{O}$ によって水酸化されるが、その酵素はラットに鼻部の嗅部に集中し、主要な代謝臓器である肝臓には存在しない。	(2001年)	IX-151
12-22 (9-2)	血液との相互作用			経口投与より経皮投与の方がアラクロールの吸収速度が遅かった。投与 3 日後血液中に認められたアラクロールは主として $\text{H}_2\text{O}$ と結合していた。 <i>In vitro</i> 種間比較の結果、ラットの血液のみがアラクロールと特異的な反応を示した。	(1985年)	IX-156
13-1  (要) 1983.6.30	植物体内における吸収・代謝	大豆	土壌処理: ( $^{14}\text{C}$ -標識アラクロールと $^{13}\text{C}$ -アラクロールの混合物) 処理量: 4ポット/エーカー (約 448kg/10 アール)	播種後 130 日での放射能取り込み量、茎葉部で 4.25%、可食部で 0.14%及び外皮で 0.50%であった。茎葉部で同定された代謝物は、(60)、(61)、(69)が 26.1%、(59)、(63)、(67)及び (48)、(49)で 13.9%、(48)、(49)で 8.8%であった。可食部で同定された代謝物はすべて $\text{H}_2\text{O}$ 系であった。一方、強酸加水分解により (19)と (48)が生成することから、代謝物(60)、(48)、(59)が $\text{H}_2\text{O}$ 系であり、代謝物(49)、(69)、(67)、(61)、(63)が $\text{H}_2\text{O}$ 系であることがわかった。	MAPC  (1982年)	IX-162
13-2  (要) 1983.6.30	植物体内における吸収・代謝	トウモロコシ	土壌処理: ( $^{14}\text{C}$ -標識アラクロールと $^{13}\text{C}$ -アラクロールの混合物) 処理量: 2ポット/エーカー (約 224kg/10 アール)	播種後 90 日での放射能は茎葉部で 3.49%、種実部で 0.0097%、花梗で 0.45%及び芯で 0.03%であった。 (54)、(55)9.9%、(66)と (60)が 8.3%、(67)が 1.0%であった。	MAPC  (1982年)	IX-168
13-3  [GLP 対応] 2004.9.29	植物体内における吸収・代謝	ホウレンソウ	土壌処理: ( $^{14}\text{C}$ -標識アラクロール) 処理量: 59.3g/10a	収穫したホウレンソウの放射性残留物濃度は 0.19ppm(アラクロール換算)であった。同定された代謝物は(54)が 8.6%TRR(0.02ppm)、(59)が 7.9%TRR(0.02ppm)であり、(49)が 7.5%TRR(0.01ppm)、(48)が 4.6%TRR(0.01ppm)であった。	NCI/BSR  (2004年)	IX-175



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。

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料No	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
14-3  [GLP 対応] 1985.3.29	魚類 生体内蓄積	チャネルキャット フィッシュ	土壌に <sup>14</sup> C-アクロール処理 30 日後、入水し魚を 30 日間暴露 し、その後 14 日間は清水で飼 育し、濃縮率、消失等を調べ た。	暴露期間中に魚に検出されたアクロ ール代謝物は清水に移した後速やかに 消失した。	ABC・ MAPC  (1981年)	IX・ 244
	代謝分解のまとめ					IX・ 246
	動物、植物及び土壌における代謝分解生成物					IX・ 248
	アクロールの動物、植物、土壌経由での代謝分解					IX・ 253
15-1  1984.4.3	米国にお ける 散布者 暴露試験	—		米国における通常の農作業での圃場 作業者のアクロール暴露による全身暴 露量は主としてアクロールの皮膚表面 への付着によるものであり、防護手袋 の使用によってアクロールの暴露量を 大きく減少することができると考えられ る。	(1981年)	IX・ 254
15-2  1984.12.20	日本にお ける 散布者 暴露試験	—		日本の農作業におけるトラクター散 布、トラクター散布用薬剤調整作業、 及び背負い式動噴による散布での推 定体内暴露量はそれぞれ 0.474、 0.019 及び 0.683µg/kg 体重/kg 有効 成分量であった。トラクター散布の場 合、薬剤調製時の暴露量は少なく、 主な暴露は実際の薬剤散布によるも のであった。また、トラクター散布と背 負い式動噴による散布と、散布方法 の違いによる体内暴露量の大きな差 は認められなかった。	(1985年)	IX・ 265
15-3  1984.4.3	ヒトにお ける <i>In Vitro</i> 経皮浸透性 試験			経皮浸透率は、最も透過性の高いラ ッソー乳剤散布用希釈液でも平均 3.79%で、それ以外は、平均1%未満 であり(ラッソー乳剤散布用希釈液>ア クロール原体(アセトン)>ラッソー乳剤 >ラッソー-N>ラッソー-N散布用希釈液)の順 であった。ただし、ラッソー乳剤散布用 希釈液の場合、個々の値に大きなば らつき(0.21~16.73)が認められた。	(1981年)	IX・ 272
15-4  1984.12.20	アガザル にお ける 経皮吸収試 験			尿中及び糞の中アクロール回収率は散 布用希釈液では投与量のそれぞれ 8.1%及び0.69%であり、全排泄物と しては8.8%であった。原液では、尿 中及び糞中の回収率は投与量のそれ ぞれ6.8%及び0.63%で、全体として は7.4%であった。経皮浸透率は平均 8.5%と推定された。	(1984年)	IX・ 276
15-5  1984.4.3	ゴム手袋に 対するア クロ ールの浸透 性 に 関 する 試 験			フルオロエラストマーを素材とするノ ートン・ピトン手袋の防護性が優れて いた。二番目に良かったノートン・ニ トリル・ラテックス手袋は、希釈しないラ ッソー乳剤に連続4時間浸漬してもア クロールの透過はみられなかった。ノ ートン・ブチルゴム及びフィッシャー天然ゴム 手袋は、原液に最低1時間漬けると微 量のアクロールが検出され、2時間以上 漬けると浸透がみられた。	(1981年)	IX・ 279
15-6  1984.4.3	ゴム手袋に 対するア クロ ールの浸透 性 に 関 する 試 験			有限用量法の結果から、ほとんどの素 材で防護性能が高い。	(1981年)	IX・ 281

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。

番号	由来	アラクロール及びその代謝物・分解物の名称略式構造式		化学名(略称等)
		化学名(一般名)	構造式	

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

(6)

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。

番号	由 来	化学名 (一般名)	構 造 式	化学名 (略称等)
----	-----	-----------	-------	-----------

(7)

(8)

(9)

(10)

(11)

(12)

(13)

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。

番号	由 来	化学名 (一般名)	構 造 式	化学名 (略称等)
(14)				
(15)				
(16)				
(17)				
(18)				
(19)				
(20)				
(21)				

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。

番号	由来	化学名（一般名）	構造式	化学名（略称等）
----	----	----------	-----	----------

(22)

(23)

(24)

(25)

(26)

(27)

(28)

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。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(29)

(30)

(31)

(32)

(33)

(34)

(35)



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。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(36)

(37)

(38)

(39)

(40)

(41)

(42)

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。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
(43)				
(44)				
(45)				
(46)				
(47)				
(48)				
(49)				
(50)				

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。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
(51)				
(52)				
(53)				
(54)				
(55)				
(56)				
(57)				

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。

番号	由 来	化学名 (一般名)	構 造 式	化学名 (略称等)
----	-----	-----------	-------	-----------

(58)

(59)

(60)

(61)

(62)

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。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(63)

(64)

(65)

(66)

(67)

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。

番号	由来	化学名（一般名）	構造式	化学名（略称等）
(68)				
(69)				
(70)				
(71)				
(72)				
(73)				
(74)				

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。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(75)

(76)

(77)

(78)

(79)

(80)

(81)

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。

## 供試標識化合物

<u>番号</u>	<u>化合物名</u>	<u>標識位置</u>	<u>構造式</u>
la			
lb			
lc			
I(27)			
II (39)			
III (59-Na)			
IV (48-Na)			
V (55-Na)			



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。

代謝分解物記号対照表

資料番号	報告書中で用いている代謝物記号	抄録中の記号	資料番号	報告書中で用いている代謝物記号	抄録中の記号	資料番号	報告書中で用いている代謝物記号	抄録中の記号
12-1			12-3			12-6		
			12-4					
12-2			12-5			12-7		
							12-9	
						12-10		
12-3			12-6					



1. 動物における代謝

(1) アラクロールの Sprague-Dawley 系ラットにおける単回及び反復経口投与試験

(資料 12-1)

試験機関           モンサント環境衛生研究所  
                          モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー  
報告書作成年      1983 年

供試標識化合物: アラクロール[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]  
の<sup>12</sup>C-非標識体と<sup>13</sup>C / <sup>14</sup>C-標識体の混合物。

構造式;

<sup>14</sup>C-標識アラクロール(1a);                   を<sup>14</sup>C で        標識。

\*: <sup>14</sup>C標識位置

比放射能 ..... mCi/mmole

化学的純度 ..... %以上

放射化学的純度 ..... %以上

<sup>13</sup>C-標識アラクロール(1b);                   を<sup>13</sup>C で標識。

#: <sup>13</sup>C標識位置

化学的純度 ..... %

同位体標識純度 ..... %

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(methoxymethyl)acetanilide

非標識体純度;    %

供試動物: Sprague Dawley系ラット、6-8週齢、体重 125~250g

試験方法:

投 与;           <sup>14</sup>C-アラクロール(1a)と           <sup>13</sup>C-アラクロール(1b)を非標識体と混合し、  
コーンオイルに溶解して投与液を調製した。ラットに単回経口投与あるいは反復経口投与し、排  
泄経路、率、及び体内残留を調べた。

用量設定根拠;

表 1 投与方法及び採取試料

投与群	回数・経路	用量	動物数	検討項目	試料	採取時間
高用量(群1) 予備試験	単回経口	雄 804 mg/kg 雌 811 mg/kg	雌雄 各3匹	排泄	呼気	6、12、24、 48時間
					糞・尿	12、24、48時間
低用量(群2)	単回経口	雄 7.11 mg/kg 雌 7.13 mg/kg	雌雄 各5匹	排泄 代謝物	糞・尿	12、24、48時間
				分布	器官・組織 <sup>b)</sup>	240時間
高用量(群3)	単回経口	雄 701.8 mg/kg 雌 694.0 mg/kg	雌雄 各5匹	排泄 代謝物	糞・尿	12、24、48時間
				分布	器官・組織 <sup>b)</sup>	240時間
低用量(群4)	反復経口 <sup>a)</sup>	雄 5.75 mg/kg 雌 5.97 mg/kg	雌雄 各5匹	排泄 代謝物	糞・尿	標識体投与後 6(尿のみ)、 12、24時間
				分布	器官・組織 <sup>b)</sup>	標識体投与後 240時間

a) 非標識体を7 mg/kgで14日間投与後、標識体を単回で投与

b) 血液、脳、腎臓、肝臓、心、脾、眼、生殖腺、脂肪、筋、消化管

代謝分析;代謝物の分離、同定、定量は尿、糞について行い、主要臓器及び組織中の代謝物分析は実施しなかった。尿中の代謝物の単離精製にはろ過、遠心分離後、HPLCを用い、同定、定量には、GC/MS、NMR、酸加圧加水分解、高圧電気泳動、各種誘導体化及びHPLCを用いた。糞は凍結乾燥した後、まず30%アセトニトリル/水で抽出し、それをアセトンで沈殿処理した。その溶液の有機溶媒を除去した後、水溶液をヘキサンで分配し、水相とヘキサン相を得、それぞれをHPLCで分離精製し、尿と同様に代謝物の同定、定量をした。

## 結 果:

吸収排泄;呼気中の放射能は投与後48時間で雌雄とも投与量の0.02%に満たずアラクロール及びC O<sub>2</sub>を含む代謝物は呼気中にほとんど排泄されないことがわかった(群1)。アラクロールを経口投与すると投与後48時間以内に雄で82.9~86.2%、雌で83.2~83.7%が体外に排泄され、アラクロールの吸収とその代謝物の排泄が速いことが示された。投与後96時間以内の排泄率は10日間の総排泄量の97%以上に相当した。投与後96時間以後は1日あたり投与量の1%に満たない排泄率でゆっくりとした排泄が続いた。尿、糞中への排泄率は投与後10日間でそれぞれ雄で37.6~45.0%(尿中)及び47.7~51.5%(糞中)、雌で42.5~53.2%(尿中)及び37.0~49.3%(糞中)であり、尿、糞ともが主要な排泄経路であることが示され、腸肝循環の関与が示唆された。糞中排泄を除外することによって吸収率が求められると仮定すると少なくとも雄で40.5%、雌で46.2%が吸収された。糞中と尿中の排泄率の比は単回低用量(群2)と反復低用量(群4)間に差はなかったが、単回高用量(群3)では糞中排泄率が有意に高かった。単回投与における用量間差(群2と群3)は、高用量で尿中排泄率が低下した点であった。これは高用量群で吸収率が低下したか、用量によって代謝が異なることを示唆している。雌雄の差は、単回低用量(群2)と反復低用量(群4)においてみられた尿中糞中の排泄率の比の差(雄では糞中、雌では尿中排泄率の方が高い)として観察された。

表 2 SDラットにおける単回経口投与後の経時的排泄率

投与群	検査組織	排泄率 [投与量に対する割合(%)]														
		6時間	12時間	24時間	48時間	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	合計		
群1	雄 (804 mg/kg)	呼気	0.0028	0.0023	0.0052	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.010	
		尿	—	6.08	13.11	16.67	—	—	—	—	—	—	—	—	35.84	
		糞	—	1.14	11.64	16.39	—	—	—	—	—	—	—	—	29.18	
		洗液	—	—	—	4.90	—	—	—	—	—	—	—	—	4.9	
	雌 (811 mg/kg)	呼気	0.0012	0.0028	0.0091	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.014	
		尿	—	1.59	4.76	15.98	—	—	—	—	—	—	—	—	22.33	
		糞	—	0.83	8.48 <sup>a)</sup>	10.67	—	—	—	—	—	—	—	—	17.16	
		洗液	—	—	—	12.27	—	—	—	—	—	—	—	—	12.27	
群2	雄 (7.11 mg/kg)	尿	—	19.67	14.72	6.46	1.15	0.71	0.37	0.17	0.12	0.09	0.06	0.06	43.62	
		糞	—	0.75	30.56	13.47	2.11	0.92	0.60	0.25	0.17	0.11	0.08	0.08	49.12	
		洗液	—	—	—	—	—	1.05	—	—	—	—	—	0.25	1.29	
	雌 (7.13 mg/kg)	尿	—	27.76	14.9	6.74	1.70	1.05	0.42	0.18	0.17	0.13	0.10	0.08	53.18	
		糞	—	1.46	19.36	12.80	1.39	0.81	0.54	0.21	0.15	0.12	0.08	0.08	36.98	
		洗液	—	—	—	—	—	0.92	—	—	—	—	—	0.27	1.19	
	群3	雄 (701 mg/kg)	尿	—	5.68	10.34	18.41	1.56	0.61	0.40	0.19	0.15	0.10	0.09	0.06	37.57
			糞	—	3.59	16.2	28.70	1.77	0.45	0.21	0.18	0.14	0.12	0.09	0.09	51.55
洗液			—	—	—	—	—	1.30	—	—	—	—	—	0.25	1.55	
雌 (694 mg/kg)		尿	—	6.32	14.14	18.46	1.75	0.88	0.42	0.17	0.13	0.10	0.08	0.06	42.5	
		糞	—	3.52	15.76	25.04	3.34	0.74	0.32	0.15	0.14	0.11	0.08	0.09	49.29	
		洗液	—	—	—	—	—	1.83	—	—	—	—	—	0.22	2.05	
群4	雄 (5.75 mg/kg)	尿	6.28	13.17	16.33	6.08	1.57	0.71	0.35	0.18	0.13	0.10	0.06	0.05	45.01	
		糞	—	0.8	34.84	8.73	1.73	0.72	0.37	0.23	0.16	0.11	0.07	0.05	47.82	
		洗液	—	—	—	—	—	—	0.81	—	—	—	—	0.04	0.84	
	雌 (5.97 mg/kg)	尿	8.4	18.45	14.55	5.61	1.38	0.73	0.43	0.24	0.17	0.13	0.11	0.12	50.31	
		糞	—	0.23	27.3	9.18	1.36	0.61	0.32	0.18	0.14	0.09	0.07	0.06	39.54	
		洗液	—	—	—	—	—	—	1.16	—	—	—	—	0.17	1.33	

a) 3匹中2匹のみしか値がなかったため2匹の平均値、合計は3匹での平均値。

体内分布;組織・臓器中の残存濃度は大部分の場合投与量に直接的に比例し、血液、特に血球中の濃度が高かった。組織中の放射能残存率は全般に低く、カーカスでは群2から群4の雄で0.24~0.31%、雌で0.23~0.32%であった。

表 3 SDラットにおける経口投与 240時間後の体内放射能濃度

組織・臓器	器官・組織中濃度 (ppm)					
	雄			雌		
	群2 単回投与 (7.11 mg/kg)	群3 単回投与 (701 mg/kg)	群4 反復投与 (5.75 mg/kg)	群2 単回投与 (7.13 mg/kg)	群3 単回投与 (694 mg/kg)	群4 反復投与 (5.97 mg/kg)
全血	1.65	160.06	1.39	2.37	235.43	1.16
血漿	0.02	1.55	0.03	0.02	1.64	0.04
血球	-	402.61	3.00	-	529.62	3.67
肝臓	0.23	12.74	0.13	0.26	18.53	0.15
腎臓	0.23	18.64	0.21	0.36	23.24	0.18
心臓	0.18	13.54	0.11	0.18	16.16	0.15
脾	0.33	34.85	0.27	0.49	48.66	0.42
胃	0.06	12.10	0.06	0.10	11.77	0.06
小腸	0.07	4.18	0.07	0.07	4.18	0.08
大腸	0.05	4.33	0.06	0.05	5.03	0.05
脳	0.03	6.24	0.05	0.04	6.93	0.04
眼	0.02	10.06	0.01	0.02	10.46	0.01
精巣	0.02	1.64	0.02	-	-	-
卵巣	-	-	-	0.14	19.36	0.07
大腿	0.10	9.18	0.04	0.13	10.98	0.04
胸骨	0.10	11.25	0.04	0.15	16.88	0.06
腹筋	0.06	4.35	0.07	0.78	4.80	0.05
腹部脂肪	0.07	2.88	0.03	0.03	3.36	0.02
肩筋	0.03	2.60	0.02	0.03	3.31	0.03
性腺脂肪	0.12	3.93	0.04	0.08	4.53	0.03
カーカス	0.25	21.93	0.14	0.29	24.90	0.15

表 4 SDラットにおける経口投与 240時間後の体内放射能分布<sup>a)</sup>

組織・臓器	組織・器官中分布 [投与に対する割合(%)]					
	雄			雌		
	群2 単回投与 (7.11 mg/kg)	群3 単回投与 (701 mg/kg)	群4 反復投与 (5.75 mg/kg)	群2 単回投与 (7.13 mg/kg)	群3 単回投与 (694 mg/kg)	群4 反復投与 (5.97 mg/kg)
肝臓	0.1990	0.1401	0.1352	0.1884	0.1651	0.1184
腎臓	0.0391	0.0337	0.0349	0.0519	0.0369	0.0256
心臓	0.0103	0.0084	0.0068	0.0092	0.0085	0.0092
脾	0.0128	0.0145	0.0107	0.0173	0.0191	0.0174
胃	0.0051	0.0124	0.0064	0.0093	0.0123	0.0064
小腸	0.0256	0.0181	0.0262	0.0256	0.0184	0.0342
大腸	0.0082	0.0110	0.0128	0.0100	0.0107	0.0138
脳	0.0039	0.0079	0.0043	0.0052	0.0110	0.0056
眼	0.0002	0.0015	0.0002	0.0004	0.0021	0.0002
精巣	0.0036	0.0028	0.0025	-	-	-
卵巣	-	-	-	0.0016	0.0024	0.0007
カーカス	1.0778	0.9535	0.6573	1.1530	1.2685	0.6538

a) 報告書のデータを使用して申請者が計算

薬物動態学的パラメーター;体内放射能の経時的残存率に基づきアラクロールの吸収排泄が2コンパートメントモデルで示されることがわかった。薬物動態学的パラメーターによると、アラクロールの動態は比較的速い $\alpha$ 相(半減期 8.2~10.6時間)と非常にゆっくりとした $\beta$ 相(半減期 127~385時間)からなることがわかった。

表 5 ラットにおけるアラクロールの総排泄の薬理動態学的パラメーター<sup>(a)</sup>

薬理動態学的 パラメーター	雄 <sup>b)</sup>			雌 <sup>b)</sup>		
	低用量 単回投与 (群2)	高用量 単回投与 (群3)	低用量 反復投与 (群4)	低用量 単回投与 (群2)	高用量 単回投与 (群3)	低用量 反復投与 (群4)
$k_a$ (hours) <sup>-1</sup>	0.076	0.077	0.083	0.069	0.066	0.084
$k_e$ (hours) <sup>-1</sup>	0.004	0.003	0.005	0.004	0.002	0.005
$t_{1/2}(\alpha)$ (hours)	9.2±0.6	9±0.9	8.4±0.8	10.1±0.6	10.6±0.8	8.2±0.6
$t_{1/2}(\beta)$ (hours)	170.3±20.1	231.8±69.8	126.7±15.4	172.4±18.4	385.0±160.4	136.7±12.4

(a) 2コンパートメント線形モデルによる非線形回帰分析の一次速度定数

(b) 薬理動態学的パラメーターは、個体ラットから得られた平均±S.E.M.よりはむしろ5匹の全動物のデータの一つにした値を用いて得られた。

代謝物;アラクロールをラットに経口投与すると多種の代謝物への活発な代謝がおこった。アラクロール親化合物として回収されたのは糞中のみで、高用量でも投与量の2.0%どまりであった。尿、糞中に多数の代謝物が検出されたがその多くは濃度が低く構造決定に至らなかった。

尿中代謝物として単離同定された15種の代謝物のうち が13種、また  
が13種あった。 代謝物が7種、 代謝物が7種で尿試料の電気泳動による平均分布が 55%、 45%であったこととよく一致した。14種のうち、  
 7種、 2種、 2種、 3種に分類できる。尿中に最も多く出現したのは(35)の (対投与量 2.9~4.9%)で、次いで  
 (32)(対投与量 1.4~3.2%)であった。この系統の化合物としては(27)、(30)、(29)、(28)があり、また (36)も同定された。

尿中の 代謝物中多かったのは(20)(対投与量 1.8~3.6%)と(38)(対投与量 0.5~1.5%)があった。 としては、(10)、(15)、(5)があった。尿中酸性代謝物としてはこの他に (37)と(7)があった。

糞中代謝物として単離同定された13種のうち (7)、  
 (15及び5)の3種は尿中代謝物と同一であった。 糞中代謝物としてはこの他に  
 (6)、 (10)、 (23)があった。糞中代謝物中これらの 画分の占める割合は90%以上であった。糞中代謝物の電気泳動により 画分が41~49%存在することがわかったが、濃度が低く同定にはいたらなかった。糞中代謝物の 画分から7種の代謝物(13)、(24)、(33)、(25)、(39)、(26)、(52)が同定された。親化合物アラクロール(1)もこの画分で同定され投与量の0.1~2.0%を占めた。

尿中、糞中代謝物の組成の用量間、単回と反復投与の間または雌雄間の間に差があるかどうかをHPLC溶出パターンの比較により検討したが、主要な代謝物ピークについて本質的な差はなかった。単回高用量群では低用量群よりやや複雑な(ピークが多数出現した)パターンを示し、代謝物の種類が相対的に多いことを示していた。

代謝物の組成の時間的推移をみると、尿中では最初の採尿期間中からほとんどの主要代謝物が出現しており、代謝が非常に急速であることを示した。0~12時間以後、尿中の

のピークは急速に減少し、低濃度代謝物では (37)、(7)、  
 (29)、 (36)、 (38)等が増加した。糞中代謝物の



溶出パターンの時間的推移としては、12時間までは (15)、(5)が最も多く、  
次いで (23)が12時間及び24時間で高濃度を示した。48時間では  
と (23)は大幅に減少し、 (7)が最も大きな成分と  
なった。72時間以後の糞では多数の代謝物が複雑に混在していた。これらのことから、  
は早期に生成され排泄されるのに対し水酸化に続いて が起つ  
た代謝物は若干遅れて糞中に代謝されることを示していると考えられる。

アラクロールの体内分布から、アラクロールが血中に相当量存在し、血球との親和性が示唆されたため、全血と血漿を用いて溶血試料を得、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動により泳動パターンを比較したところ、ヘモグロビン標準品とほぼ一致するパターンを得、アラクロールが血球中のヘモグロビンと結合していることが示唆された。

表 6 同定された代謝物

代謝物	代謝物 番号	同定された代謝物 [対投与量(%)]	
		尿	糞
	(5)	0.9-2.1	3.0
	(6)	-	0.5
	(7)	0.7-1.7	4.0-5.0
	(10)	0.4-1.2	D
	(13)	-	0.1-0.7
	(15)	1.1-10.3	D
	(18)	0.5-1.7	-
	(20)	1.8-3.6	-
	(23)	-	D
	(24)	-	0.1-0.7
	(25)	-	D
	(26)	-	D
	(27)	0.8-2.5	-
	(28)	0.8-1.7	-
	(29)	1.4-2.5	-
	(30)	1.0-1.4	-
	(32)	1.4-3.2	
	(33)	-	D
	(35)	2.9-4.9	-
	(36)	0.7-2.5	-
	(37)	0.7-1.6	-
	(38)	0.5-1.7	-
	(39)	-	D
	(52)	-	D

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 代謝分解経路