

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)	単回経口	698.5 mg/kg	雌33匹	排泄	糞・尿	2、4、6、8、24時間 2、3、4、5日
				分布	器官・組織 ^{a)}	2、4、6、8、24時間 2、5、10、20、30、40日
中用量(群2)	単回経口	70.9 mg/kg	雌33匹	排泄	糞・尿	2、4、6、8、24時間 2、3、4、5日
				分布	器官・組織 ^{a)}	2、4、6、8、24時間 2、5、10、20、30、40日
低用量(群3)	単回経口	7.23 mg/kg	雌33匹	排泄	糞・尿	2、4、6、8、24時間 2、3、4、5日
				分布	器官・組織 ^{a)}	2、4、6、8、24時間 2、5、10、20、30、40日
高用量(群4)	反復経口	754 mg/kg 15日間	雌21匹	排泄	糞・尿	投与期間中15日間毎日 投与終了後1、2、3、4、5日
				分布	器官・組織 ^{a)}	投与開始後1、3、7、11、15日 投与終了後2、5、40日
高用量(群5)	単回経口	746 mg/kg	雌6匹	排泄・代謝物	血液	2、6時間
低用量	単回静脈	7.9 mg/kg	雌1匹	代謝物	胆汁 ^{b)}	0-1、1-2、2-3、3-4、4-5時間

a) 血液、脳、肝臓、甲状腺、鼻甲介、眼、胃、消化管内容物

b) 胆管にカニューレを挿入して胆汁を採取

代謝物;代謝物の分離、同定、定量は、尿、糞、胆汁、消化管内容物、血液中について行った。また各種代謝物の生成機序についても可能な限り推定を行った。代謝物の生成量については用量反応相関及び反復投与の影響も検討した。代謝物の単離、精製、同定、定量には、HPLC、MS、高圧電気泳動、酸加圧加水分解、誘導體化を用い各種合成標準品との比較を行いながら実施した。

結 果:

吸収排泄;

(1) 血中濃度;全血中及び血漿中の放射能濃度の推移及び薬物動態学的パラメーターを下表に示す。

表 2 血中濃度の推移

時間	血中濃度 (全血) (ppm)			血中濃度 (血漿) (ppm)		
	高用量(群1)	中用量(群2)	低用量(群3)	高用量(群1)	中用量(群2)	低用量(群3)
	698.5 mg/kg	70.9 mg/kg	7.23 mg/kg	698.5 mg/kg	70.9 mg/kg	7.23 mg/kg
2時間	90.1	18.77	1.72	29.7	6.54	0.59
4時間	143.0	18.99	1.87	42.1	5.92	0.58
6時間	176.7	23.09	2.68	54.6	10.80	1.06
8時間	190.7	36.29	3.33	56.2	16.90	1.17
24時間	277.8	28.10	3.29	58.7	5.26	0.48
48時間	283.8	31.07	3.24	30.4	2.73	0.28
5日	224.2	24.55	2.65	9.8	1.35	0.12
10日	239.6	23.62	2.57	3.1	0.33	0.04
20日	155.5	22.04	1.69	0.6	0.07	0.08
30日	127.1	12.35	1.05	0.3	0.03	0.01
40日	83.9	6.40	0.75	0.2	0.02	0.00

表 3 薬物動態学的パラメーター

投与群	全血				血漿			
	T _{max} (時間)	C _{max} (ppm)	T _{1/2} (時間)	AUC _(0-∞) ^{a)} (ppm・hr)	T _{max} (時間)	C _{max} (ppm)	T _{1/2} (時間)	AUC _(0-∞) ^{a)} (ppm・hr)
高用量群	48	283.8	552.6	234344	24	58.7	52.8	4724
中用量群	8	36.29	445.8	23128	8	16.90	57.1	610.7
低用量群	8	3.33	437.2	2203	8	1.17	62.6	55.3

a) 報告書のデータを使用して申請者が計算

(2) 糞・尿・呼吸排泄; ラットに対する経口単回投与後5日間での尿中排泄率は高(群1)、中(群2)、低(群3)用量群においてそれぞれ30.1、47.5、42.7%で糞中排泄率はそれぞれ44.9、41.0、42.6%で、高用量群でやや尿中排泄率が低かった以外用量間に差はなく尿、糞ともに主要な排泄経路であることが示された。反復投与(群4)の場合、投与開始後3日間は尿中糞中とも排泄率が上昇したが、その後プラトーに達した。反復投与後5日間の排泄率も反復投与期間中とあまり変わらず、投与量(1日当り)の26.0%が尿中に49.3%が糞中に排泄された。単回と反復投与の間の差は有意でなかった。消化管内容物中の残存放射能は単回投与後5日時で、高中用量の方が低用量より高濃度であった。

表 4 群1(単回高用量投与)のラットにおける放射能の経時的分布

試料	単回高用量投与(698.5mg/kg)における排泄率 [投与量に対する割合(%)]										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
尿	0.440	1.53	1.92	3.35	14.98	21.35	30.06	33.53	28.37	27.30	25.59
糞	0.003	(A)	0.16	0.55	16.05	37.27	44.87	49.46	48.70	52.26	53.66
臓器・組織	3.220	4.92	4.16	2.20	1.39	0.33	0.12	0.11	0.08	0.05	0.05
消化管内容物	63.460	44.28	43.40	34.20	31.92	5.10	2.73	1.41	0.12	0.11	0.13
ケージ洗液	0.310	0.55	0.86	0.99	3.59	15.70	5.96	4.40	3.73	0.69	0.96
カーカス	5.910	16.27	21.80	27.37	12.46	5.76	1.87	1.20	0.87	0.19	0.58
総回収率	73.340	67.60	72.31	68.65	80.39	85.53	85.60	90.11	81.86	81.18	80.96

(A)それぞれの試料採取時点で屠殺動物3匹に投与された

表 5 群2(単回中用量投与)のラットにおける放射能の経時的分布

試料	単回中用量投与(70.9mg/kg)における排泄率 [投与量に対する割合(%)]										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
尿	0.60	2.03	3.83	4.35	32.49	42.62	47.50	51.55	43.69	43.59	49.95
糞	— ^{a)}	0.01	0.07	0.05	29.79	35.91	41.00	45.77	46.34	43.96	44.25
臓器・組織	1.88	1.54	2.64	2.39	0.60	0.33	0.14	0.12	0.06	0.04	0.03
消化管内容物	52.40	59.08	47.37	36.59	10.38	2.74	0.71	0.57	0.41	0.52	0.49
ケージ洗液	0.51	0.92	0.85	0.95	7.65	4.23	3.58	1.32	1.31	1.26	0.23
カーカス	26.32	24.52	24.20	37.13	10.26	4.99	1.58	1.77	1.27	0.68	0.54
総回収率	81.70	88.11	78.96	81.46	91.17	90.82	94.51	101.09	93.08	90.05	95.49

a) 糞試料なし

表 6 群3(単回低用量投与)のラットにおける放射能の経時的分布

試料	単回低用量投与(7.23mg/kg)における排泄率 [投与量に対する割合(%)]										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
尿	2.69	3.12	6.74	6.98	33.14	39.11	42.74	46.27	43.71	41.07	46.00
糞	— ^{a)}	0.12	0.25	0.53	31.21	40.35	42.64	41.99	42.34	47.53	41.47
臓器・組織	2.25	1.80	2.42	2.07	0.53	0.46	0.20	0.10	0.07	0.04	0.03
消化管内容物	66.52	58.28	34.30	28.12	11.02	2.11	0.30	0.06	0.04	0.05	0.04
ケージ洗液	1.10	1.80	1.43	2.44	8.47	5.47	5.52	3.50	1.03	0.85	0.90
カーカス	21.53	40.10	60.59	47.35	9.39	3.22	1.43	1.29	0.92	0.52	0.38
総回収率	94.25	104.97	105.56	87.13	93.76	90.72	92.83	93.21	88.11	90.07	88.83

a) 糞試料なし

表 7 群4(反復高用量投与)のラットにおける放射能の経時的分布

試料	反復高用量投与(746mg/kg)における排泄率 [投与量に対する割合(%)]						
	投与中				投与後		
	3日	7日	11日	15日	2日	5日	40日
尿	26.76	27.90	23.400	26.570	28.960	26.000	29.470
糞	32.86	42.18	50.280	48.310	50.560	49.250	49.520
臓器・組織	0.36	0.13	0.070	0.060	0.040	0.030	0.003
消化管内容物	5.86	1.18	0.560	0.660	0.070	0.020	0.001
ケージ洗液	7.74	5.47	5.270	2.540	1.320	3.550	4.480
カーカス	4.42	2.27	0.750	0.530	0.290	0.230	0.060
総回収率	78.02	79.13	80.440	74.920	83.280	79.480	78.080

体内分布;どの検査時点でも組織臓器中の放射能が投与量の5%以上になることはなかった。

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。単回投与後高用量では48時間、中、低用量では8時間時に血中濃度がピークに達し、投与量のそれぞれ2.8、3.5、3.1%となり10日後においても2.3~2.5%あった。血液を血球、血漿に分けて分布を調べたところ、放射能の濃度は血球の方が高く、その消失は血漿中の方が速かった。反復投与における血中濃度は反復投与3日目で単回投与を上回り全血、血球においてそれぞれ2倍及び2.7倍となったが、血漿中濃度には単回と反復投与間の差はみられなかった。血中濃度は組織臓器中濃度に反映されていると考えられる。単回投与2日迄胃において前胃の方が腺胃よりも高い濃度を示し、前胃での濃度は用量相関を示したが、腺胃では示さなかった。肝臓では単回投与2時間で濃度が負の用量相関を示した。反復投与における組織中の分布は単回投与と有意な差を示さず、投与回数に依存した蓄積は認められなかった。

表 8 群1(単回高用量投与)のラットにおける放射能の組織・臓器中濃度

組織・臓器	組織・臓器中濃度 (ppm)										
	単回経口投与 (698.5 mg/kg)										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
脳	21.0	24.0	27.3	26.5	13.7	6.5	4.1	3.9	2.1	1.7	1.2
肝臓	96.7	100.9	118.3	102.0	84.5	33.9	13.8	13.1	9.5	5.7	5.3
甲状腺	62.7	69.8	99.4	373.3	122.9	166.2	18.1	21.4	11.7	17.6	25.9
鼻甲介 ^{a)}	202.9	116.7	83.8	260.4	200.7	133.9	21.3	18.4	21.4	11.7	29.3
眼	17.4	164.9	21.9	20.6	22.2	9.5	4.2	4.5	4.5	9.6	7.1
腺胃	521.6	3970.6	771.4	285.0	271.6	22.4	6.6	4.9	3.7	3.5	2.1
前胃	7282.0	4616.2	8613.5	5578.3	2809.6	64.1	7.8	3.6	3.3	2.3	1.4
全血	90.1	143.0	176.7	190.7	277.8	283.8	224.2	239.6	155.5	127.1	83.9
血漿	29.7	42.1	54.6	56.2	58.7	30.4	9.8	3.1	0.6	0.3	0.2
血球	161.0	311.7	314.5	324.7	392.4	409.0	352.0	450.0	322.1	257.8	150.2
カーカス	147.4	397.1	553.1	624.1	253.3	117.4	42.2	28.3	18.1	14.4	9.7

a) 鼻甲介の上皮組織を削り取った組織。粘膜は除去。

表 9 群1(単回高用量投与)のラットにおける放射能の組織・臓器中分布

組織・臓器	組織・臓器中分布 [投与量に対する割合(%)]										
	単回経口投与 (698.5 mg/kg)										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
全血 ^B	0.880	1.400	1.740	1.850	2.610	2.760	2.180	2.300	1.450	1.200	0.780
血漿 ^B	0.150	0.210	0.280	0.270	0.280	0.150	0.050	0.080	0.003	0.002	0.001
血球 ^B	0.790	1.520	1.550	1.590	1.850	1.990	1.700	2.160	1.500	1.220	0.700
脳	0.020	0.030	0.030	0.030	0.010	0.010	0.005	0.004	0.002	0.002	0.010
肝臓	0.640	0.650	0.720	0.630	0.570	0.290	0.110	0.100	0.080	0.050	0.040
甲状腺	0.001	0.002	0.001	0.010	0.002	0.001	A	A	A	A	0.010
眼	0.003	0.030	0.004	0.003	0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.010
腺胃	0.360	2.540	0.690	0.220	0.160	0.010	0.010	0.004	0.003	0.003	0.001
前胃	2.200	1.670	2.720	1.300	0.640	0.020	0.002	0.001	0.001	0.001	A
カーカス	5.910	16.270	21.800	27.370	12.460	5.760	1.870	1.200	0.087	0.190	0.580

A:0.001%以下

B:全血は体重の6.7%、血球はその50%として計算。

表 10 群2(単回中用量投与)のラットにおける放射能の組織・臓器中濃度

組織・臓器	組織・臓器中濃度 (ppm)										
	単回経口投与 (70.9 mg/kg)										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
脳	4.31	1.15	3.73	7.18	0.77	0.56	0.40	0.32	0.21	0.15	0.11
肝臓	17.37	14.78	24.00	32.48	8.59	4.18	1.94	1.43	0.84	0.58	0.33
甲状腺	63.08	14.59	28.96	39.84	3.14	4.23	2.56	1.35	2.74	1.71	0.43
鼻甲介 ^{a)}	42.54	9.90	27.81	61.64	12.13	4.79	8.44	2.90	1.28	2.18	0.53
眼	2.12	0.92	5.20	9.87	2.10	1.08	0.61	0.41	4.00	0.35	0.26
腺胃	31.71	18.18	52.34	21.12	4.17	2.13	0.78	0.54	0.34	0.20	0.13
前胃	248.04	266.73	310.48	102.16	5.61	2.88	0.53	0.38	0.32	0.14	0.11
全血	18.77	18.99	23.09	36.29	28.10	31.07	24.55	23.62	22.04	12.35	6.40
血漿	6.54	5.92	10.80	16.90	5.26	2.73	1.35	0.33	0.07	0.03	0.02
血球	31.74	30.32	34.06	53.86	59.11	55.57	46.99	45.60	36.57	20.91	11.29
カーカス	49.57	52.14	48.50	79.79	24.07	11.95	3.85	2.67	2.02	1.17	0.90

a) 鼻甲介の上皮組織を削り取った組織。粘膜は除去。

表 11 群2(単回中用量投与)のラットにおける放射能の組織・臓器中分布

組織・臓器	組織・臓器中分布 [投与量に対する割合(%)]										
	単回経口投与 (70.9 mg/kg)										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
全血 ^B	1.730	1.750	2.190	3.530	2.610	2.890	2.230	2.480	2.010	1.210	0.590
血漿 ^B	0.300	0.270	0.520	0.820	0.240	0.130	0.060	0.020	0.003	0.001	0.001
血球 ^B	1.460	1.400	1.620	2.620	2.740	2.110	2.150	2.380	1.680	1.020	0.530
脳	0.040	0.010	0.030	0.070	0.007	0.005	0.004	0.003	0.002	0.001	0.001
肝臓	1.050	0.880	1.580	1.910	0.540	0.300	0.120	0.110	0.050	0.040	0.020
甲状腺	0.006	0.002	0.003	0.004	0.001	0.001	A	A	A	A	A
眼	0.003	0.001	0.007	0.010	0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	A
腺胃	0.230	0.120	0.380	0.150	0.040	0.010	0.005	0.004	0.002	0.001	0.001
前胃	0.550	0.540	0.640	0.230	0.020	0.009	0.001	0.001	0.001	A	A
カーカス	26.320	24.520	24.200	37.130	10.260	4.990	1.580	1.770	1.270	0.068	0.540

A:0.001%以下

B:全血は体重の6.7%、血球はその50%として計算

表 12 群3(単回低用量投与)のラットにおける放射能の組織・臓器中濃度

組織・臓器	組織・臓器中濃度 (ppm)										
	単回経口投与 (7.23 mg/kg)										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
脳	0.11	0.10	0.31	0.35	0.08	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01
肝臓	2.56	1.86	3.23	3.57	0.81	0.66	0.29	0.15	0.10	0.07	0.05
甲状腺	0.83	0.56	1.37	1.34	0.42	0.44	0.31	0.19	0.14	0.07	0.07
鼻甲介 ^{a)}	0.66	0.74	2.91	1.73	0.73	0.47	0.49	0.46	0.20	0.06	0.14
眼	0.08	0.09	0.34	0.47	0.16	0.08	0.05	0.04	0.03	0.03	0.02
腺胃	2.96	2.48	2.65	1.60	0.37	0.65	0.23	0.08	0.04	0.02	0.01
前胃	23.58	28.76	19.52	4.12	1.11	0.35	0.06	0.04	0.30	0.02	0.01
全血	1.72	1.87	2.68	3.33	3.29	3.24	2.65	2.57	1.69	1.05	0.75
血漿	0.59	0.58	1.06	1.17	0.48	0.28	0.12	0.04	0.08	0.01	0.00
血球	2.78	3.16	4.01	4.36	5.13	4.66	4.73	4.40	2.91	2.00	1.26
カーカス	4.46	8.54	12.92	10.23	1.84	0.59	0.26	0.23	0.19	0.09	0.06

a) 鼻甲介の上皮組織を削り取った組織。粘膜は除去。

表 13 群3(単回低用量投与)のラットにおける放射能の組織・臓器中分布

組織・臓器	組織・臓器中分布 [投与量に対する割合(%)]										
	単回経口投与 (7.23 mg/kg)										
	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	2日	5日	10日	20日	30日	40日
全血 ^B	1.590	1.710	2.500	3.070	3.040	3.020	2.460	2.410	1.550	0.970	0.700
血漿 ^B	0.270	0.260	0.490	0.540	0.230	0.130	0.060	0.020	0.040	0.003	0.001
血球 ^B	1.290	1.450	1.860	2.010	2.370	2.170	2.200	2.070	1.340	0.930	0.700
脳	0.010	0.008	0.030	0.030	0.007	0.005	0.006	0.002	A	0.001	0.001
肝臓	1.520	1.010	1.870	1.840	0.470	0.400	0.180	0.090	0.060	0.040	0.030
甲状腺	0.001	0.001	0.002	0.002	0.001	0.001	A	A	A	A	A
眼	0.001	0.001	0.005	0.007	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	A	A
腺胃	0.200	0.150	0.180	0.100	0.030	0.050	0.020	0.005	0.003	0.002	0.001
前胃	0.520	0.630	0.340	0.090	0.030	0.009	0.002	0.001	0.001	A	A
カーカス	21.530	40.100	60.590	47.350	9.390	3.220	1.430	1.290	0.920	0.520	0.380

A:0.001%以下

B:全血は体重の6.7%、血球はその50%として計算。

表 14 群4(反復高用量投与)のラットにおける放射能の組織・臓器中濃度

組織・臓器	組織・臓器中濃度 (ppm)						
	反復経口投与 (754 mg/kg)						
	投与中				投与後		
	3日	7日	11日	15日	2日	5日	40日
脳	14.4	18.6	11.7	14.0	13.0	7.9	4.6
肝臓	95.1	82.8	68.8	81.0	51.6	39.1	5.7
甲状腺	60.8	62.2	40.4	60.1	40.9	33.8	10.1
鼻甲介 ^{a)}	132.3	219.0	52.9	51.9	44.3	31.7	15.4
眼	16.2	21.1	20.9	20.4	20.5	16.5	10.1
胃	130.9	55.1	27.5	50.7	13.8	8.0	1.7
前胃	547.6	501.5	50.0	110.2	20.3	8.7	1.5
全血	545.9	518.9	589.0	578.3	521.1	483.8	68.4
血漿	67.2	62.2	51.8	58.7	34.7	10.4	0.2
血球	949.1	1176.9	1073.5	1049.6	1277.8	1087.2	111.1
カーカス	334.7	331.9	193.1	150.6	81.8	64.2	14.2

a) 鼻甲介の上皮組織を削り取った組織。粘膜は除去。

表 15 群4(反復高用量投与)のラットにおける放射能の組織・臓器中分布

組織・臓器	組織・臓器中分布 [投与量に対する割合(%)]						
	反復経口投与 (754 mg/kg)						
	投与中				投与後		
	3日	7日	11日	15日	2日	5日	40日
脳	0.005	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	A
肝臓	0.260	0.100	0.070	0.060	0.040	0.002	0.003
甲状腺	A	A	A	A	A	A	A
眼	0.001	A	A	A	A	A	A
腺胃	0.030	0.005	0.002	0.003	0.001	A	A
前胃	0.060	0.020	0.001	0.001	A	A	A
全血	1.580	0.640	0.500	0.370	0.330	0.310	0.050
血漿	0.100	0.040	0.020	0.020	0.010	0.005	A
血球	1.370	0.720	0.460	0.330	0.400	0.350	0.040
カーカス	4.420	2.270	0.750	0.550	0.290	0.230	0.060

A:0.001%以下

薬物動態学的パラメーター;吸収排泄及び体内分布の値から、薬物動態学的パラメーターを求めた。

尿、糞中の排泄は投与1~5日にしかデータがないが、この範囲で投与量のほとんどを排泄する単一の指数関数的消失パターンと一致し、半減期は尿で14~16時間、糞で13~17時間であり用量相関はみられなかった。血中については、血球と血漿の間に明らかな差がみられ、血球では18~31日の長い半減期をもつ単一の消失過程があるのに対し血漿中では2相又は3相の消失過程が考えられた。その他の組織ではほとんどの場合2相の消失過程と一致した。そのうちの遅い方の成分は血球からの消失過程と一致するものであることが推察された。

表 16 群1(単回高用量投与)のラットにおけるアラクロールの薬理動態学的パラメーター

組織臓器	薬物動態学的パラメーター			
	単回経口投与 (698.5 mg/kg)			
	α相		β相	
	消失速度(時間 ⁻¹)	半減期(時間)	消失速度(時間 ⁻¹)	半減期(時間)
肝臓	0.0380	18.3	0.00120	572.7
血球	ND	ND	0.00090	737.2
全血	ND	ND	0.00124	558.9
カーカス	0.0500	13.9	0.00160	433.1
血漿	0.0150	46.2	0.00210	334.8
脳	0.0570	12.1	0.00150	458.9
腺胃	0.0777	8.9	0.00116	597.4
尿	0.0400	15.7	ND	ND
糞	0.0400	16.7	ND	ND
前胃	ND	ND	0.00174	398.3
甲状腺	ND	ND	ND	ND
消化管内容物	ND	ND	ND	ND

ND:不検出

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 17 群2(単回中用量投与)のラットにおけるアラクロールの薬理動態学的パラメーター

薬物動態学的パラメーター				
単回経口投与(70.9 mg/kg)				
組織臓器	α相		β相	
	消失速度(時間 ⁻¹)	半減期(時間)	消失速度(時間 ⁻¹)	半減期(時間)
肝臓	0.0759	9.14	0.00210	328.4
血球	ND	ND	0.00160	425.2
全血	ND	ND	0.00152	455.9
カーカス	0.5770	12.00	0.00170	407.6
血漿	0.0183	37.90	0.00293	236.5
脳	ND	ND	0.00188	368.6
腺胃	ND	ND	0.00210	330.0
尿	0.0490	14.20	ND	ND
糞	0.0550	12.70	ND	ND
前胃	ND	ND	0.00350	196.3
甲状腺	ND	ND	0.00159	435.8
消化管内容物	ND	ND	0.00038	1823.7

ND:不検出

表 18 群3(単回低用量投与)のラットにおけるアラクロールの薬理動態学的パラメーター

薬物動態学的パラメーター				
単回経口投与(7.23 mg/kg)				
組織臓器	α相		β相	
	消失速度(時間 ⁻¹)	半減期(時間)	消失速度(時間 ⁻¹)	半減期(時間)
肝臓	0.0606	11.44	0.00199	348.2
血球	ND	ND	0.00138	502.2
全血	ND	ND	0.00159	435.8
カーカス	0.1060	6.54	0.00192	360.9
血漿	0.0465	14.90	0.00433	160.0
脳	ND	ND	0.00218	317.9
腺胃	ND	ND	ND	ND
尿	0.0430	16.00	ND	ND
糞	0.0480	14.50	ND	ND
前胃	ND	ND	0.00197	351.8
甲状腺	ND	ND	0.00209	331.6
眼	0.0729	9.51	0.05420	693.0
鼻甲介	0.1494	4.64	0.57020	341.4
消化管内容物	0.0849	8.16	0.00158	438.6

ND:不検出

表 19 群4(反復高用量投与)のラットにおけるアラクロールの薬理動態学的パラメーター

薬物動態学的パラメーター				
反復経口投与(754 mg/kg)				
組織臓器	α相		β相	
	消失速度(時間 ⁻¹)	半減期(時間)	消失速度(時間 ⁻¹)	半減期(時間)
尿	ND	ND	0.01569 ~ 0.01121	44.17 ~ 61.82
糞	ND	ND	0.02122 ~ 0.01756	32.66 ~ 39.46

ND:不検出

代謝物;Sprague-Dawley系ラットにおける代謝試験(資料12-1)で同定されているアラクロールの代謝物の生成率がLong-Evans系ラットにおいてどうか、また用量反応相関はあるかどうか、重点を置いて尿、糞、血漿、胆汁中の代謝物の生成量を経時的推移も含めて検討した。同定された代謝物としては、群1(単回高用量)の尿中に(5)、(35)、(12)、(3)、糞中に(5)、(15)、(22)、(7)、(23)があった。群4(反復高用量)においては、(37)、(40)、(41)、(42)、(43)、(44)、(45)及び(13)の8種の尿中代謝物が同定された。

表 20 同定された代謝物

代謝物	代謝物番号	同定された代謝物(D)				
		尿	糞	胆汁	消化管内容物	血漿
	(2)					D
	(3)	D		D		
	(4)	D	D	D	D	D
	(5)	D	D	D		
	(7)	D	D	D	D	
	(12)	D		D	D	
	(13)	D			D	
	(14)			D		
	(15)	D	D	D		
	(18)	D	D			
	(19)					D
	(20)	D	D			
	(22)		D		D	
	(23)		D			
	(24)					D
	(25)					D
	(26)					D
	(27)	D	D			D

表 21 同定された代謝物 (続き)

代謝物	代謝物番号	同定された代謝物(D)				
		尿	糞	胆汁	消化管内内容物	血漿
	(28)	D	D			
	(29)	D	D			
	(30)	D	D			
	(32)	D	D			
	(33)					D
	(34)					D
	(35)	D	D			D
	(36)	D	D			
	(37)	D	D			
	(38)	D	D			
	(40)	D	D			
	(41)	D	D			
	(42)	D	D			
	(43)	D	D			
	(44)	D	D			
	(45)	D	D			
	(46)	D				
	(47)				D	

既知の尿中代謝物画分14種、糞中代謝物画分19種、また、電気泳動パターンで分けられる系列について、用量とそれぞれの生成率の間に非線形型用量反応相関があった。

糞中出现する (22)の生成率は用量の増加にともない増加した。これは (21)と

を生成するためと考えられる。

Sprague-Dawley系ラットにおける試験(資料12-1)と比較するとLong-Evans系とSprague-Dawley系の雌の代謝は極めてよく似ていた。静脈内投与した動物の胆管カニューレ挿入実験で投与後0-4時間に排泄された胆汁中の代謝物として (2)、(14)、

(3)、 (4)、

(5)、(15)、 (7)及び (12)が同定

された。このことから、ラットにおける代謝の初期においては とチトクロームP-450酸化の2つの系が競合しており、P-450による水酸化を受けた代謝物がグルクロン酸抱合を受けて(7)及び(12)が生成することが示された。単回中用量(群2)の投与後4時間の消化管内容物の分析から、主要な放射能は (4)とアラクロール(1)で、その他に少量の (47)、 (7)、(12)、 (5)及び (22)が存在した。

体内分布で明らかのように血液中放射能は主に血球と結合しており、血漿中放射能は、常に低濃度であった。本試験での、アラクロールを約700、70及び7mg/kg で経口投与した雌のLong-Evans系ラットの血漿中放射能は、遊離代謝物及び血漿タンパクと共有結合した代謝物から成っていた。遊離代謝物は、アセトン水溶液を血漿試料に加えることによりタンパクと結合した代謝物を分離することができた。対照実験に基づくと、アセトン処理により血漿タンパクが完全に沈殿し、遊離代謝物の98%が抽出された。

群1、2及び3の血漿試料中遊離代謝物の割合は、時間の経過に従って類似の変化を見せた。投与後2時間及び4時間の血漿試料は、14~24%が遊離代謝物であり、6時間及び8時間血漿試料は37~75%が遊離代謝物であった。投与後24時間及び48時間血漿試料は、遊離代謝物を8~34%含んでいた。群5のラット(代謝物単離を目的として高用量を単回投与した群)の血漿中遊離放射能成分は、投与後2時間時では、アラクロール及び (2)、

(4)及び (5)から成っていた。群5のラットの投与5時間時では、血漿

遊離代謝物は、上記の代謝物のほかに、 (24)、

(33)及び(25)、 (34)及び(26)及び

(27)であった。以上の結果から、代謝の初期段階においてすでに

及び 代謝物が生成され、その生成速度が大変速いことが明らかになった。

群1-3の24時間血漿中試料は、全て代謝物の著しく複雑な混合物を含んでいた。

(35)が24及び48時間のラット血漿中試料の主要代謝物であるように思われた。また0-24時間及びそれ以後の尿試料中の主要代謝物でもあった。 (19)を

含む血漿試料は、1つしかなく、群2の8時間血漿中試料だけであった。

血漿中結合代謝物は、ゲルろ過クロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーにより測定し、殆ど と結合していることがわかった。血漿タンパクのラネーニッケル及びジチ

オスレイトール還元を行った結果、代謝物は ではなく を介して
 と結合していることが明らかになった。主要なラネーニッケル還元生成物は、
 (52)及び (50)であった。主要な結合代謝物はアラクロール及び
(8)と と思われる。

各種の動物の血漿中タンパクとアラクロール共有結合について動態学的試験をほぼ1次反応の反応速度を得るように過剰な血漿タンパク存在下で *In Vitro*において行った。35°Cでアラクロールと、Long-Evans 系ラット、CD-1マウス、アカゲザル及びヒトの血漿タンパクを反応させた。それぞれ半減期は91分、43分、21時間及び16時間であった。この結果から、げっ歯類の血漿タンパクの方が霊長類の血漿タンパクより1桁以上速くアラクロールと反応することがわかった。

表 22 単回投与(群1-3)されたラット尿中代謝物の分布

画分	代謝物番号	群 1 ^{a)} 700 mg/kg		群 2 ^{b)} 70 mg/kg		群 3 ^{c)} 7 mg/kg	
		対回収放射能(%)	対投与量(%)	対回収放射能(%)	対投与量(%)	対回収放射能(%)	対投与量(%)
1	(20)	3.6	1.0	4.9	2.3	3.8	1.7
2	(29)	5.9	1.6	3.8	1.8	3.5	1.5
3	(28)	3.6	1.0	2.2	1.0	0.7	0.3
4	(32)(37)	5.3	1.5	6.0	2.8	7.1	3.1
5	(35)	10.8	2.9	14.1	6.6	12.9	5.6
6	(36)(38)(18)	2.5	0.7	7.0	3.3	6.0	2.6
7	(30)	4.4	1.2	2.4	1.1	2.2	1.0
8	(28)	4.8	1.3	2.8	1.3	1.6	0.7
9	(27)	4.7	1.3	6.5	3.1	6.1	2.7
10	(7)	3	0.8	1.9	0.9	1.4	0.6
11	(15)	3.9	1.1	6.8	3.2	11.9	5.2
12	(4)(27)	1.4	0.4	1.2	0.5	0.8	0.4
12a	(12)	1.9	0.5	2.6	1.2	3.0	1.3
13	(5)	7	1.9	4.8	2.3	2.7	1.2

a) 尿中回収率 27.4%

b) 尿中回収率 47.0%

c) 尿中回収率 43.5%

表 23 単回投与(群1-3)されたラット糞中代謝物の分布

画分	代謝物番号	群 1 ^{a)}		群 2 ^{b)}		群 3 ^{c)}	
		700 mg/kg		70 mg/kg		7 mg/kg	
		対回収放射能(%)	対投与量(%)	対回収放射能(%)	対投与量(%)	対回収放射能(%)	対投与量(%)
1	(20)	0.9	0.3	1.3	0.4	0.9	0.3
2	(29)	1.9	0.6	1.7	0.6	1.2	0.3
3	(28)	2.2	0.7	2.7	0.9	3.7	1.0
4	(32)(37)	1.6	0.5	2.3	0.8	1.8	0.5
4a	(37)(40~45)	1.4	0.5	4.5	1.5	4.1	1.1
5	(35)	1.4	0.5	4.4	1.5	4.1	1.1
6	(36)(38)(18)	1.6	0.5	2.6	0.9	2.7	0.7
7	(30)	1.0	0.3	2.2	0.7	4.5	1.2
8	(28)	1.6	0.5	1.7	0.6	1.2	0.3
8a	未同定	1.3	0.4	2.1	0.7	2.9	0.8
9	(27)	1.8	0.6	1.4	0.5	3.1	0.8
10	(7)	4.6	1.5	1.8	0.6	1.4	0.4
11	(15)	1.4	0.5	2.0	0.7	1.4	0.4
12	(4)(27)	1.9	0.6	0.8	0.3	1.4	0.4
12a	(12)	1.3	0.4	0.8	0.3	1.4	0.4
13	(5)	11.4	3.8	8.8	3.0	5.5	1.5
14	(13)	1.8	0.6	5.3	1.8	6.5	1.8
15	(1)	5.8	1.9	6.5	2.2	6.5	1.8
16	(22)	9.4	3.1	10.6	3.6	1.6	0.4

- a) 糞中回収率 42.1%。糞試料抽出率 78.1%
 b) 糞中回収率 43.8%。糞試料抽出率 76.9%
 c) 糞中回収率 41.9%。糞試料抽出率 65.3%

； の程度でみると2ヶ所で を受けた代謝物の生成量が尿中で用量が低用量→中用量となることにより増加した。さらに中用量→高用量へ増加すると糞中에서도尿中에서도2ヶ所で を受けた代謝物の生成量が増加した。 の代謝物は尿中では用量間に差はなく、糞中では高用量でやや増加した。 を受けない代謝物は逆に高用量で大幅に減少した。

表 24 エチル基の水酸化の程度による分布

群	投与量 (mg/kg)	試料					その他
1	70	尿	22.0	33.0	20.8	5.4	18.7
		糞	17.9	26.9	31.1	1.8	22.2
2	70	尿	12.0	33.5	26.1	8.4	20.0
		糞	7.4	17.3	40.4	3.9	31.2
3	7	尿	7.9	31.3	27.3	11.4	22.0
		糞	7.6	18.9	37.2	4.8	31.4

- a)
- b)
- c)
- d)

結論;以上のことから、アラクロールのラットにおける代謝は初期においては
 及び の競合を経て、ま
 た水酸化合物は 又は を受け は
 及び を介してさらに代謝されることが示された。代謝過程には胆汁排泄、
 腸内での代謝、腸内代謝物の腸肝循環及び肝臓における酸化の促進が関与していることが示唆
 された。げっ歯類の胆汁排泄における分子量の閾値はおよそ325±50と言われておりアラクロール
 の代謝物の多くが胆汁排泄を受けることがわかっている。このことが、
 及び の生成に寄与していると考えられる。

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。

図 1 代謝分解経路

(3) アラクロールのLong-Evans 系ラットにおける慢性混餌投与試験

(資料 12-3)

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 1986 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¹²C-非標識体と¹³C / ¹⁴C-標識体の混合物。

構造式:

¹⁴C-標識アラクロール(1a); を¹⁴Cで 標識。
* : ¹⁴C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

¹³C-標識アラクロール(1b); を¹³Cで標識。
: ¹³C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: Long-Evans 系ラット、

慢性混餌投与(加齢ラット) : 試験開始時6~8週齢、体重 125~250g
標識体投与时月齢約18ヶ月、体重 500~900g
単回投与(若齢ラット) : 約12週齢、体重 200~350g

試験方法:

投与; 群1から群8では、非標識アラクロールを16ヶ月間混餌投与した後、¹⁴C-アラクロール(1a)と¹³C-アラクロール(1b)を非標識体と混合後、コーンオイルに溶解し、雄ラットに単回強制経口投与した。また、群9から群12では、同じ標識アラクロールを若齢雌雄ラットに単回強制経口投与した。排泄経路、率、速度を調べ、慢性混餌投与がアラクロールの代謝排泄に影響を与えるかどうか、また代謝排泄に関する若齢、加齢ラットの比較及び若齢ラットの性差について調べた。

表 1 投与方法及び採取試料

投与群 ^{a)}	投与経路・投与量		動物数	検討項目	試料	採取時間 (標識体投与後)
	非標識体	標識体				
	16ヶ月 混餌投与	16ヶ月後 単回経口投与				
群1	0 mg/kg	0.5mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群2	0.5mg/kg	0.5mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群3	14 mg/kg	0.5mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群4	126 mg/kg	0.5mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群5	0 mg/kg	126 mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群6	0.5mg/kg	126 mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群7	14 mg/kg	126 mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群8	126 mg/kg	126 mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群9	—	0.5mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群10	—	126 mg/kg	雄5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群11	—	0.5mg/kg	雌5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間
群12	—	126 mg/kg	雌5匹	排泄	尿・糞	24、48、72、96、120時間

a) 群1から群8は加齢ラット、群9から群12は若齢ラット

代謝物;代謝物の分離、同定、定量は尿、糞について行い、以前に実施してきた試験の手法を用いてさらに特性の解明を行った。特に各投与群間の代謝物の分布、生成量の比較を行った。

結 果:

吸収排泄;尿中糞中とも投与量による排泄率の差は認められなかった。一般に薬剤の代謝能は加齢によって低下することが知られているため、連続投与及び加齢の排泄率に対する影響を検討することは重要であり加齢動物の化学物質の毒性に対する感受性を知る上で必要なデータである。本試験では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。この結果は、ラットを用いた他の試験の結果と一致している。混餌により非標識アラクロールを前処理した(群1~8)場合の排泄率は尿中で50~55%、糞中で31~40%を示し、やや尿中排泄率が高かったが用量相関等本質的な影響は認められなかった。

群1と5は無処理飼料で16ヶ月飼育した後、標識アラクロールを0.5及び126mg/kg単回経口投与し、群9と10は若齢で、対応する投与量を与えたものである。これらのラットにおける排泄データの比較をすると加齢ラットでは糞中排泄率が減少し、尿中排泄率が有意に高まっていることが示された。これは加齢に伴う胆汁排泄の減少を示唆しているが、アラクロールの代謝物が腸肝循環を受け多量に胆汁中に排泄されることが知られているため重要な所見と考えられる。

若齢の雌雄ラット間の差としては、用量(0.5及び126g/kg)にかかわらず雄の方が糞中排泄率が高かった。雌の尿中排泄率が雄よりも高いことはSprague-Dawley系ラットの結果(資料12-1)7及び70mg/kgで明らかであったが、700mg/kgでは認められなかった。

表 2 投与後5日における排泄率

投与群	性別	投与		投与量に対する排泄の割合(%)			
		非標識体 16ヶ月 混餌投与	16ヶ月後 標識体 単回経口投与	尿	糞	ケージ洗液	全回収率
群1	雄	0 mg/kg	0.5mg/kg	51.68	30.91	0.48	83.07
群2		0.5mg/kg	0.5mg/kg	54.78	30.81	0.54	86.13
群3		14 mg/kg	0.5mg/kg	54.46	33.38	0.61	88.45
群4		126 mg/kg	0.5mg/kg	54.96	37.08	0.29	90.33
群5		0 mg/kg	126 mg/kg	52.03	33.30	0.97	86.29
群6		0.5mg/kg	126 mg/kg	54.93	33.17	0.63	88.73
群7		14 mg/kg	126 mg/kg	49.75	40.23	0.59	90.57
群8		126 mg/kg	126 mg/kg	50.76	38.26	0.45	89.47
群9	雄	—	0.5mg/kg	33.90	52.79	1.45	88.14
群10		—	126 mg/kg	31.38	55.15	1.16	87.69
群11	雌	—	0.5mg/kg	36.46	38.95	3.26	78.67
群12		—	126 mg/kg	38.66	38.92	2.51	80.09

尿、糞中の半減期;薬物動態学的パラメーターとして尿、糞中の排泄半減期を求めたが、群間有意差はほとんどなかった。どの投与形態においても投与後48時間時を境に尿、糞中への排泄パターンが変動し3日目には定常状態に達した。ただし、初期の吸収分布過程において投与形態間に差があったとは考えられる。

表 3 ラットにおける尿、糞中の半減期

投与群	性別	投与		半減期(時間)	
		非標識体 16ヶ月 混餌投与	16ヶ月後 標識体 単回経口投与	尿	糞
群1	雄	0 mg/kg	0.5mg/kg	15.3	12.2
群2		0.5mg/kg	0.5mg/kg	13.7	12.1
群3		14 mg/kg	0.5mg/kg	14.5	13.0
群4		126 mg/kg	0.5mg/kg	12.7	10.8
群5		0 mg/kg	126 mg/kg	15.3	27.2
群6		0.5mg/kg	126 mg/kg	14.5	20.2
群7		14 mg/kg	126 mg/kg	12.8	14.3
群8		126 mg/kg	126 mg/kg	13.3	14.3
群9	雄	—	0.5mg/kg	14.3	14.4
群10		—	126 mg/kg	15.2	14.6
群11	雌	—	0.5mg/kg	16.9	16.9
群12		—	126 mg/kg	16.1	15.2

代謝物;ラットにおける以前に実施した代謝試験で同定された代謝物の他に新たに尿中代謝物として(53)、(70)、(44)を同定した。過去に実施した試験で同定された代謝物として9種の尿中代謝物(20)、(29)、(28)、(32)、(35)、(7)、(15)、(12)、(5)、糞中代謝物1種(22)を確認した。

表 4 検出された代謝物

代謝物	代謝物 番号	同定された 代謝物 (D)	
		尿	糞
	(5)	D	-
	(7)	D	-
	(12)	D	-
	(15)	D	-
	(20)	D	-
	(22)	-	D
	(28)	D	-
	(29)	D	-
	(32)	D	-
	(35)	D	-
	(44)	D	-
	(53)	D	-
	(70)	D	-

投与形態量別の尿中代謝物組織を検討した結果、次のような傾向が観察された。

- 慢性投与の影響: 群5-8(慢性混餌投与後、126mg/kgで単回投与)では慢性投与時の用量間に排泄、代謝物の分布の差は認められなかった。群1~4(慢性混餌投与後、0.5mg/kgで単回投与)では慢性投与時の用量が14mg/kg以上で用量の増加に伴い、尿中の代謝物の生成率が増加した。このことは慢性投与を高用量で行うことにより及びの各種アインザイム濃度に変化がおこるかあるいはある種のコファクターの欠乏が起ることを示唆している。
- 加齢の影響: 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。

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。

- ・ 性差:若齢雄ラット(群9と10)及び若齢雌ラット(群11と12)を比較すると同じ投与量の場合、雄の方が尿中代謝物の生成率が高かった。これは以前に実施した試験(資料12-1、12-2)の結果とも一致する。これは一般に雄ラットの方が雌ラットよりも濃度が高いと言われていることと一貫性を持っていた。
- ・ 投与量の影響:2つの投与量(0.5と126mg/kg)の間に尿中代謝物の分布における差があり、投与量が高い程どの群でも代謝物の生成率が高かった。ここにおいても、と競合バランスとコファクターの欠乏が関与している可能性が示唆された。

表 5 ラット尿中の代謝物の分布

画分	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
代謝物番号	(20)	(29)	(28)	(32)	(35)	(7)	(15)	(12)	(5)	
尿中代謝物分布 [投与量に対する 割合(%)]	群1	1.5	1.6	0.6	3.7	3.2	0.4	7.8	0.4	0.6
	群2	1.6	0.8	0.8	3.9	2.1	0.3	7.9	0.6	0.5
	群3	2.1	1.3	0.3	3.5	3.5	0.4	5.6	0.9	1.3
	群4	1.0	1.8	0.8	3.5	2.6	0.6	2.3	0.6	0.3
	群5	2.3	2.1	1.7	3.8	4.9	0.9	2.6	2.9	1.6
	群6	1.9	2.2	1.8	4.1	4.7	1.1	3.1	3.4	1.4
	群7	1.9	1.7	1.5	3.5	4.3	1.1	2.8	3.6	1.7
	群8	1.4	1.9	1.7	2.8	3.1	1.3	2.4	3.9	0.7
	群9	2.1	0.7	0.7	3.5	2.8	0.2	1.9	0.1	0.2
	群10	1.6	1.0	1.1	3.5	3.9	0.1	0.5	0.1	0.1
	群11	1.1	1.2	0.4	2.7	3.7	0.2	6.9	0.4	0.7
	群12	1.7	1.7	1.5	2.1	4.6	0.7	2.8	0.6	1.9

表 6 尿・糞中代謝物の酸加圧加水分解による生成物の分布

抽出試料	投与群	回収率 ^{a)}	生成物の分布 [回収量に対する割合(%)]			
尿	群1	59.2%	1.8	24.7	32.3	8.7
	群2	61.7%	1.1	21.8	29.7	7.8
	群3	46.7%	4.3	27.8	30.4	12.1
	群4	45.6%	5.0	31.1	21.2	17.9
	群5	70.5%	8.9	32.1	23.5	9.5
	群6	44.4%	6.0	27.6	29.0	11.6
	群7	45.5%	4.6	23.2	30.5	12.7
	群8	54.5%	5.1	27.3	28.4	12.5
	群9	49.2%	2.6	21.4	16.4	6.6
	群10	44.8%	10.0	32.1	11.0	8.1
	群11	57.8%	0.4	17.1	33.8	9.2
	群12	65.5%	7.0	25.7	27.3	8.4
糞	群1	68.8%	7.1	21.5	51.7	5.9
	群2	70.4%	7.4	22.5	50.0	6.4
	群3	72.2%	7.0	21.5	50.0	7.2
	群4	70.3%	7.1	16.0	56.9	6.5
	群5	75.4%	9.0	19.5	60.2	3.4
	群6	86.3%	8.4	21.0	55.0	3.8
	群7	90.4%	7.1	17.6	66.4	4.5
	群8	103.2%	8.5	23.0	58.5	4.0
	群9	77.4%	6.3	21.2	50.6	8.1
	群10	69.6%	8.4	19.9	48.0	7.6
	群11	90.7%	7.2	19.6	50.1	9.3
	群12	85.6%	8.7	17.2	59.3	5.4

- a)
- b)
- c)
- d)
- e)

糞中代謝物については (21) の相対的分布において群間にあまり差は認められなかったことから、慢性投与、加齢又は雌雄による差はほとんど影響しないことが示された。ただし、投与量については高用量の方が (22) の濃度が高く、糞中の (21) との結合が飽和したことを示唆していた。この (22) の (21) は (21) を通じて生成される代謝物が (22) により分解して生成され (21) 結合により糞中の (21) と結合し、抽出不能な形で糞中に存在するが高用量投与量ではこの (21) との結合が飽和してしまうため空気中で (21) の (21) により(22)が生成してくるものと考えられる。

(4) アラクロールのCD-1系マウスにおける単回経口投与試験

(資料 12-4)

試験機関

報告書作成年 1986 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole
化学的純度 %以上
放射化学的純度 %以上

#:

化学的純度 %
同位体標識純度 %

化学名;

非標識体純度; %

供試動物:

試験方法:

投与;

表 1 投与方法及び採取試料

代謝物;

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。

結 果：
吸収排泄；

表 2 マウスにおける単回経口投与後の経時的排泄率

薬理動態学的パラメーター；

表 3 マウスにおけるアラクロールの薬理動態学的パラメーター^{a)}

血液との親和性；

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。

代謝物；

表 4 同定された代謝物

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。

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 尿中代謝物の分布CD-1マウスとLong-Evans系ラットの比較

表 6 糞中代謝物の分布CD-1マウスとLong-Evans 系ラットの比較

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。

表 7 高電圧電気泳動による糞抽出物の分布(抽出物中の割合)

表 8 高電圧電気泳動による糞抽出物の分布(投与量に対する割合)

表 9 酸加圧加水分解による尿糞抽出物の分布(抽出物中の割合)

表 10 酸加圧加水分解による尿糞抽出物の分布投与量に対する割合

この他尿中代謝物の経時的組成変化をクロマトグラムの比較により追跡したが、時間を経るにつれ組成が複雑化し個々の代謝物の量的関係を追うことはできなかった。判別できたこととしては、4)、(7)、(12)が時間の経過に伴い減少し、の強い代謝物の数と量が増加する傾向があった。以上のことからマウスにおけるアラクロール代謝は、ラットにおける代謝と基本的には同じ経路すなわちとを介するものから成っていて、これによりが組み合わさるものと考えられる。ラットはマウスよりも尿中にを含む代謝物をより多く排泄したことと一貫性を持っていた。

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。

図 1 代謝分解経路

(5) アラクロールのLong-Evans 系ラットにおける静脈内投与試験

(資料 12-5)

試験機関

報告書作成年 1986 年

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能 mCi/mmole
化学的純度 %以上
放射化学的純度 %以上

#:

化学的純度 %以上
同位体標識純度 %

化学名;

非標識体純度; %

供試動物:

試験方法:

投与;

表 1 投与方法及び採取試料

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。

代謝物；

結果：
吸収排泄；

表 2 ラットにおける静脈投与したアラクロールの経時的排泄率

表 3 静脈内投与96時間後のラットにおけるアラクロール量

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。

代謝物；

表 4 同定された代謝物

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。

代謝物生成の比較;

表 5 ラット尿中代謝物の分布: 静脈内投与と経口投与の比較

表 6 ラット糞中代謝物の分布: 静脈内投与と経口投与の比較

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。

表 7 程度による代謝物分布: 静脈内投与と経口投与の比較

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。

表 8 電気泳動パターンによる 、 代謝物の分布

全体的には投与経路によりアラクロールのラットにおける代謝は大きな影響を受けないことがわかった。

(6) アラクロールのLong-Evans 系ラットにおける反復経口投与試験

(資料 12-6)

試験機関

報告書作成年 1988 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能	mCi/mmole
化学的純度	%以上
放射化学的純度	%以上

化学名;

非標識体純度; %

供試動物:

試験方法:

方法;

表 1 投与方法及び採取試料

代謝物;

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。

結 果：
排 泄；

表 2 Long-Evans系ラットへの反復経口投与における累積排泄率

代 謝 物；

(1)尿中代謝物；

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。

表 3 尿中代謝物の経時的分布

(2) 糞中代謝物；

表 4 糞中代謝物の経時的分布

本試験で高用量のラットは(21)及び(24)の生体内利用可能性が高まることが示された。このことが、アラクロールの代謝活性化とともに腫瘍発生的一端を担っている可能性が強く示唆された。

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。

図 1 代謝分解経路

(7) アラクロールのアカゲザルにおける単回経皮及び筋肉内投与試験

(資料 12-7)

試験機関

報告書作成年 1981年、1984年

供試標識化合物:

構造式;

*:

化学名;

比放射能;

供試動物:

試験方法:

方法;

表 1 投与方法及び採取試料

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。

代謝物；

結 果：

筋肉内投与における吸収排泄；

表 2 筋肉内投与したアラクロールのサルにおける尿中及び糞中経時的排泄率

図 1 筋肉内投与によるアラクロールのサルにおける尿中排泄

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。

経皮投与における尿中排泄；

表 3 経皮投与したアラクロールのサルにおける経時的尿中排泄率

図 2 経皮投与によるアラクロールのサルにおける尿中排泄

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。

経皮投与における浸透率;

表 4 ラッソー乳剤のサルにおける経皮浸透率

代謝物;

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。

表 5 アカゲザル尿中に同定された主要代謝物

(8) アラクロールのアカゲザルにおける単回静脈内投与試験

(資料 12-8)

試験機関

報告書作成年 1984 年

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能 m Ci/mmole

化学的純度 %以上

放射化学的純度 %以上

化学名:

供試動物:

試験方法:

方法:

表 1 投与方法及び採取飼料

結果:

吸収排泄:

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 尿・糞中の排泄率

表 3 血中濃度

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。

薬物動態学的パラメーター；

表 4 薬物動態学的パラメーター

(9) アラクロールのアカゲザルにおける単回静脈内投与試験

(資料 12-9)

試験機関

報告書作成年 1986 年

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能	m Ci/mmole
化学的純度	%以上
放射化学的純度	%以上

あるいは

比放射能	m Ci/mmole
化学的純度	%以上
放射化学的純度	%以上

#:

化学的純度	%
同位体標識純度	%

あるいは

化学的純度	%以上
同位体標識純度	%

化学名:

供試動物:

試験方法:

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。

表 1 投与方法及び採取試料

代謝物;

結 果:
排 泄;

表 2 アカゲザル排泄率の経時変化

表 3 アカゲザル尿中排泄率の経時変化

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。

代謝物；

表 4 アカゲザル尿中代謝物の分布

電気泳動による分析；

表 5 高圧電気泳動パターンによるアカゲザル尿中代謝物の分布

酸加圧加水分解による代謝物の分布；

表 6 酸加圧加水分解によるサル尿中代謝物の 程度の分布

結 論;アカゲザルにおけるアラクロールの代謝はグルタチオン抱合の後、
により (5)及び (4)に変換されることによって行われていると考え
られる。サルにおいては により による代謝経路を
経た代謝物はサルでは 代謝物(12)となるか を受けた
(15)を生成するものと考えられる。投与経路の異なった以前の
試験と比較してサルにおける代謝経路は経皮、筋肉内、静脈内投与の間に差はないと考えられ
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。

図 1 代謝分解経路

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。

アラクロールのアカゲザルにおける単回経口投与による代謝物の定量および同定試験

(資料 12-25)

試験機関:

(GLP 対応)

報告書作成年: 1995 年

供試標識化合物:

標識体構造式:

比放射能 [mCi/mmol]:

放射化学的純度(%):

*:

#:

化学名:

供試動物:

試験方法:

投与群:

投与液の調製:

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。

投与；

試料の採取および処置；

尿：

糞：

血液：

洗液：

汚染固形物：

放射能の計測：

液体試料：

固体試料：

代謝物の分離・同定：

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。

酸加水分解:

HPLCによる分析:

結果:

物質収支;

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 排泄物中の放射能の経時的累積排泄率および尿(0～96時間プール尿)
および糞中の採取時期別排泄率(%TAR)

血中濃度の推移;

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 全血および血漿中の放射能濃度 (ng eq/g)

尿中代謝物の同定および定量;

表3 プール尿(0~96時間)中の代謝物画分の分布

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。

表4 酸加水分解したブール尿中の分解物の試料中における分布割合(%)

**表5 動物PH0206のプール尿を用い、単離した各HPLC画分を
酸加水分解した試料中における分解物の分布割合 (%)**

尿中代謝物の経時的変化:

糞中代謝物の同定および定量;

表6 糞中放射能の抽出性

抽出性:

定量および同定:

消失半減期:

表7 消失半減期(時間)

代謝:

まとめ:サルに異なる2放射能量でアラクロール0.1 mg/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。尿中の大部分の放射能(91%)は投与48時間後まで、糞(93%)では投与96時間後までに排泄された。

尿中の代謝物は経時的に複雑になり、多数の代謝物が検出された。主要な代謝物として尿から代謝物1(抄録中番号(20))、代謝物7(抄録中番号(15))および代謝物9(抄録中番号(5))を同定した。

糞中の最大のピークは親化合物で、糞から溶出された放射能の96%以上を占めていた。

サルに経口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。代謝のパターンは比較的単純で、主として尿経路で排泄された。

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。

(10) アラクロールの 代謝物のヤギにおける反復経口投与試験

(資料 12-10)

試験機関 アナリティカル・バイオケミストリー研究所
 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 1984 年

供試化合物: アラクロール 代謝物(前駆体を含む)
¹⁴C-標識したものと ¹³C-標識したものの混
 合物

表 1 供試化合物

供試化合物	化合物 番号	構造式	1日あたりの 供試量
I	(27)		3.3 mg
II	(39)		2.0 mg
III	(59-Na)		2.0 mg
IV	(48-Na)		2.0 mg
V	(55-Na)		2.0 mg

朝、給餌後、IからVを含有するカプセルを1日1回、5日間経口投与した。

それぞれの化合物の比放射能は ~ mCi/mmole、化学的純度及び放射化学的純度は %
 以上であった。

供試動物:

動物番号	供試動物	供試動物の品種	アラクロール 代謝物の投与量 (mg/kg)					投与開始時の体重 (kg)
			代謝物 I	代謝物 II	代謝物 III	代謝物 IV	代謝物 V	
30	投与動物	Toggenberg	0.087	0.053	0.053	0.053	0.053	38.0
29	投与動物	Toggenberg×Nubian	0.067	0.041	0.041	0.041	0.041	49.0
26	投与動物	Alpine	0.077	0.047	0.047	0.047	0.047	43.0
33	対照動物	Alpine×Nubian	—	—	—	—	—	67.0

当初、5匹を用意したが、1匹は産乳量の減少および飼料の食べ残しが見られたため試験から除外した。

試験方法:

方法; アラクロールの5種の 代謝物の¹⁴C/¹³C標識化合物をヤギに5日間強制経口投与し、経時的に乳中濃度、排泄率、速度を調べた。血中濃度の経時的測定は実施しなかった。主要組織、臓器中の放射能分布について投与終了後24時間において屠殺して調べた。また1匹については投与終了後5日間飼育して浄化期間中の放射能の泌乳、排泄率も調べた。代謝物の同定、定量は尿、糞について実施し、乳、肝臓についても特性を調べた。分析手法は他の試験と同様にした。

表2 投与方法及び採取試料

投与経路	動物	検討項目	採取試料	採取時間
5日間反復経口投与 ^{a)}	投与動物3匹 ^{b)}	乳中濃度 排泄率 排泄速度 代謝物分布	乳・尿・糞	投与期間中 毎日2回 (午前および午後)
	対照動物1匹	排泄率 体内分布 代謝物分布	血液、大腿筋、 消化管内容物、 肝、腎、脂肪	最終投与後 24時間時

- a) セルロースカプセルを5日間毎日投与。対照動物には空カプセルを投与。
b) 対照及び投与動物1匹及び投与動物2匹は最終投与終了後24時間で屠殺。投与動物1匹は最終投与終了後5日間観察。

結果:

吸収; 代謝物として同定された代謝物(69)、(61)、(63)及び(49)の前駆体と考えられる(27)、(39)、(59)、(48)及び 代謝物(55)の を5日間反復経口投与した。ヤギにおける吸収排泄は急速であった。血漿、血球中の放射能は毎日の投与後4時間時に高値を示し投与期間中定常状態にあったが、投与をやめると急速に減少した(図1-5)。

図 1 アラクロールの 代謝物を反復投与し
たヤギの血漿中放射能

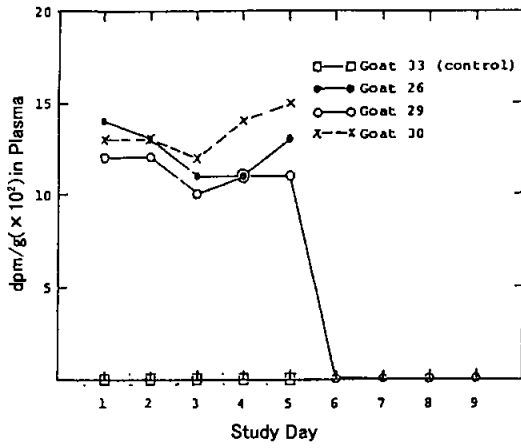


図 2 アラクロールの 代謝物を反復投与し
たヤギの血球中濃度

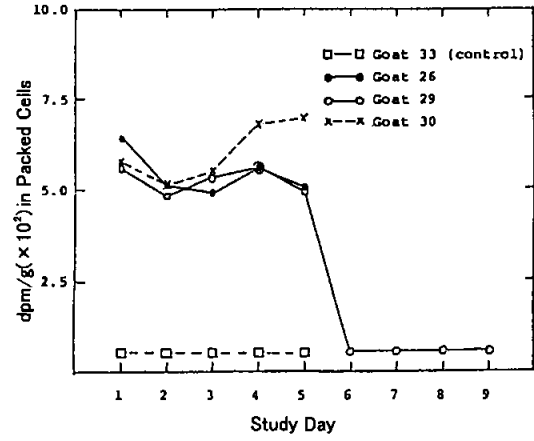


図 3 アラクロールの 代謝物を反復投与した
ヤギの乳中濃度

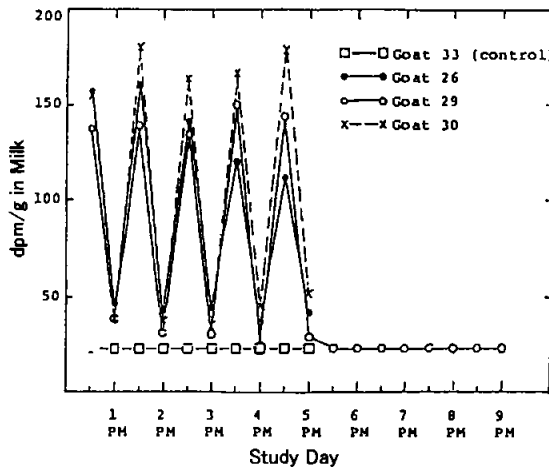


図 4 アラクロールの 代謝物を反復投与した
ヤギの尿中濃度

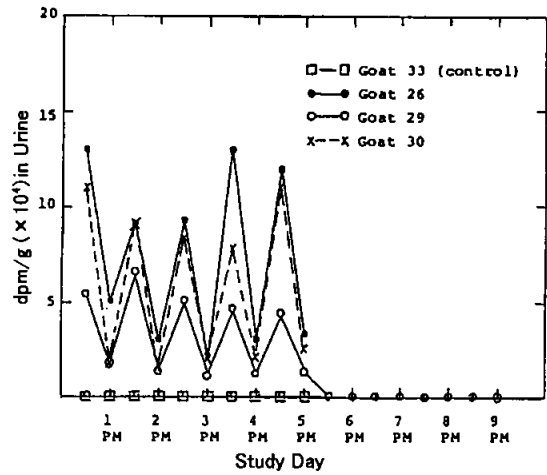
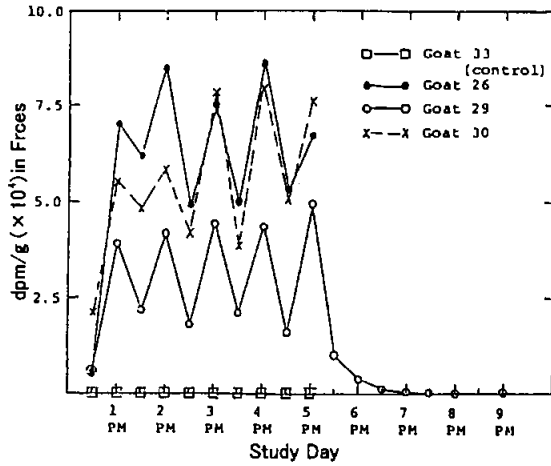


図 5 アラクロールの 代謝物を反復投与した
ヤギの乳中濃度



排泄及び体内分布;投与終了時24時間(2匹)または4日後(個体番号 29)までに回収された放射能は平均81.8%で尿中に42.3%、糞中に38.7%で尿糞ともに主要な排泄経路だった(表3)。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、急速な排泄を反映していた(表3)。

表 2 アラクロールの 代謝物を反復投与したヤギの体内放射能分布

		体内放射能分布 (%)		
ヤギ個体番号		26	30	29
排泄物	尿	46	36	45
	糞	32	42	42
ミルク		<0.5	<0.5	<0.5
組織	筋肉	<0.5	<0.5	<0.5
	脂肪	<0.5	<0.5	<0.5
	肝臓	<0.5	<0.5	<0.5
	腎臓	<0.5	<0.5	<0.5
	消化管(RO) ^{a)}	0.6	<0.5	<0.5
	消化管(RG) ^{b)}	1.3	0.5	<0.5
全血	<0.5	<0.5	<0.5	
合計		79.9	78.5	87

a) 第1胃、第2胃、第3胃、第4胃の内容物

b) 残りの消化管内容物

代謝物;ヤギ尿中に7種、糞中に4種の化合物を同定定量した。

表 3 同定された代謝物

代謝物	構造式	代謝物 番号	同定された 代謝物(D)	
			尿	糞
		(27)		D
		(27-Gluc)	D	
		(64-Gluc)	D	
		(39)		D
		(39-Gluc)	D	
		(48)	D	D
		(59)	D	D
		(35)	D	
		(58-OH)	D	

代謝物分布;同定された代謝物は回収された放射能の合計51.2%を占めた(表5, 6)。代謝物(27)及び(39)は を生成して尿中に排泄され、また尿中、糞中とも未変化で回収された。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 を通じて数種の 代謝物へと変換され尿中へと排泄された。乳中、及び肝臓の含有放射能の特性化を試みたが、代謝物の同定には至らなかった。以上のことから、アラクロールの代表的 代謝物は経口投与後ヤギの組織中に蓄積せず、そのまま排泄されるかあるいは を生成して急速に排泄されることがわかった。

表 4 アラクロールの 代謝物を投与したヤギ尿中代謝物の分布

画分	尿中代謝物の分布[投与量に対する割合(%)]				代謝物番号	推定由来
	動物26	動物29	動物30	平均		
A	1.6	1.7	1.2	1.5	未同定	
B	5.5	5.5	3.8	4.9	(27-Gluc)	(27)
C	4.7	4.7	3.8	4.4	(64-Gluc)	(39)
D	2.3	2.4	2.2	2.2	未同定	
E	6.2	5.9	4.4	5.5	(27-Gluc)	(27)
F ₁	9.6	7.5	6.0	7.7	(39-Gluc)	(39)
F ₂	2.6	2.8	3.5	3.3	(39-Gluc)	(39)
F ₃	1.2	0.8	1.0	1.0	(48)	(48)
F ₄	1.7	2.1	1.5	1.8	(59)	(59)
G	1.5	1.8	1.2	1.5	(35)	(27)
H	1.9	2.0	1.5	1.8	(58-OH)	(55)

注:画分AとE、F₁とF₂は立体異性体

表 5 アラクロールの 代謝物を投与したヤギ糞中代謝物の分布

画分	糞中代謝物の分布[投与量に対する割合(%)]				代謝物番号	推定由来
	動物26	動物29	動物30	平均		
FA ₁	8.2	13.2	11.7	11.0	(48)	(48)
FA ₂	8.4	12.8	13.0	11.4	(59)	(59)
FB	2.3	2.3	2.9	2.5	(27)	(27)
FC	0.7	1.2	1.6	1.2	(39)	(39)

(11) アラクロールの 代謝物のニワトリにおける反復経口投与試験

(資料 12-11)

試験機関 アナリテカル・ハイオケミストリー研究所
 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 1984 年

供試化合物: アラクロール 代謝物(前駆体を含む)
¹⁴C-標識したものと ¹³C-標識したものの混
 合物

表 1 供試化合物

供試化合物	化合物番号	構造式	供試量 ^{a)} (ppm)	比放射能 (mCi/mmmole)
I	(27)		3.3	1.97
II	(39)		2.0	2.47
III	(59-Na)		2.0	2.47
IV	(48-Na)		2.0	2.40
V	(55-Na)		2.0	2.48

a) 1日の飼料摂取量が平均110gとして算出

供試動物: 産卵用鶏 1群5羽

試験方法: アラクロールの5種の 代謝物¹⁴C/¹³Cの標識化合物をニワトリに6日間強制経口投与
 (目標投与量11.3ppm)し、経時的に卵中濃度、排泄率を調べた。血中濃度の経時的測定
 は実施しなかった。主要組織、臓器中の放射能分布について、投与終了後24時間に屠殺
 して調べた。群1については投与終了後10日間飼育して浄化期間中の放射能の排泄率も
 調べた。

表 2 投与方法及び採取試料

投与群	経路・方法	目標投与量	動物数	検討項目	試料採取	試料採取時間
群1 群2 群4	反復経口投与 (6日間) ^{a)}	11.3ppm (6日間合計)	5羽	排泄・代謝物	排泄物	投与期間中毎日1回
				卵中濃度	卵	投与期間中毎日1回各群1個
				体内分布	血液、胸筋、大腿筋、脂肪、肝、腎、盲腸内容物、盲腸、胃腸管	投与後24時間
群3	対照	—	5羽	排泄・代謝物	排泄物	投与期間中毎日1回
				卵中濃度	卵	投与期間中毎日1回各群1個
群5	反復経口投与 (6日間) ^{a)}	11.3ppm (6日間合計)	5羽	排泄・代謝物	排泄物	投与期間中及び投与後10日間毎日1回
				卵中濃度	卵	投与期間中及び投与後10日間毎日1回群1個
				体内分布	血液、胸筋、大腿筋、脂肪、肝、腎、盲腸内容物、盲腸、胃腸管	投与後10日

a) セルロースカプセルを5日間毎日投与。対照動物には空カプセルを投与。

代謝物;代謝物の同定定量は排泄物について実施し、卵、肝臓についても特性を調べた。分析手法は他の試験と同様にした。

結 果:

吸収・卵中濃度; 代謝物として同定された化合物(69)、(61)、(63)及び(49)の前駆体と考えられる(27)、(39)、(59)、(48)及び 代謝物(55)のを6日間反復経口投与したニワトリにおける排泄は急速であった。全卵、卵白中の放射能は投与開始後1日で高値に達し、投与期間中そのまま推移し投与終了後2日で急激に減少し投与終了後7日(投与開始12日目)には無処理と同等にまで減少した。卵黄中の放射能は徐々に増加しゆるやかな上昇を示し、一定の蓄積傾向を示したが投与をやめると(群5)投与終了後8日で無処理と同等にまで減少した。排泄物中の放射能は投与開始後1日で、高値に達し、投与期間の後半やや増加傾向を示したが、投与終了後2日で無処理と同等にまで減少した。

図 1 アラクロールの代謝物を反復投与したニワトリ全卵中の放射能の経時的変化

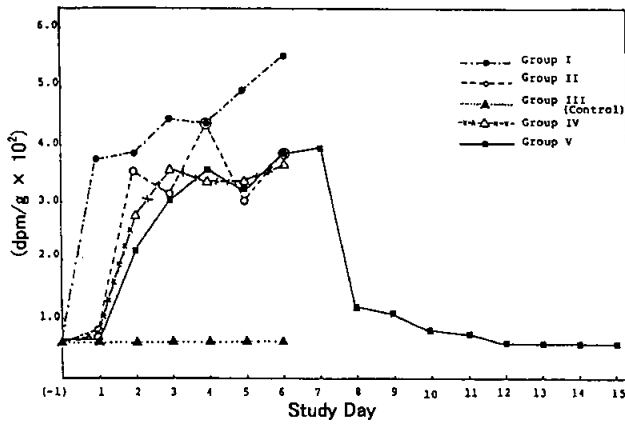


図 2 アラクロールの代謝物を反復投与したニワトリ卵黄中の放射能の経時的変化

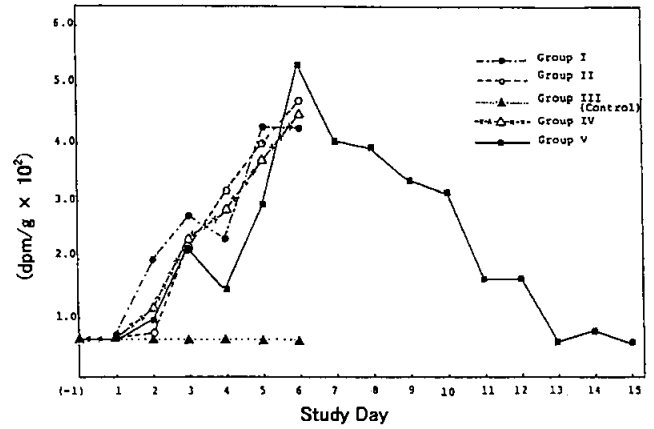


図 3 アラクロールの代謝物を反復投与したニワトリ卵白中の放射能の経時的変化

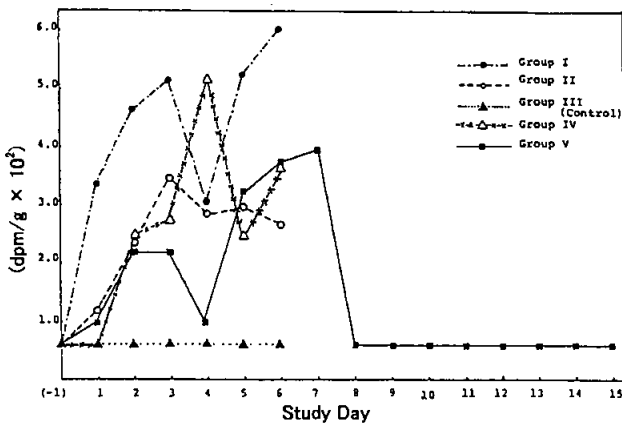
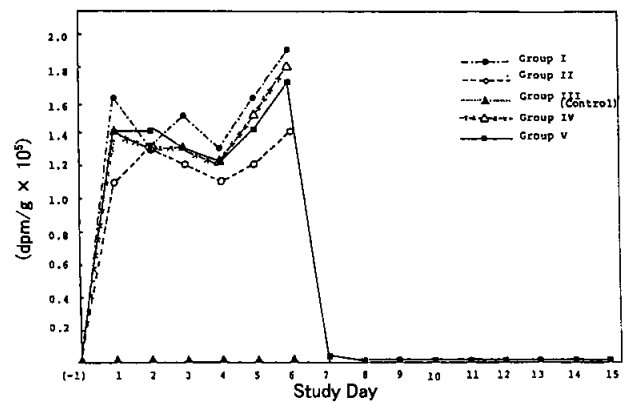


図 4 アラクロールの代謝物を反復投与したニワトリ排泄物中の放射能の経時的変化



排泄・体内分布;排泄物中には投与した放射能の86.5~95.6%が回収された。卵における放射能は投与量の0.05~0.1%であった。残存放射能の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。その他、有意な残存放射能は認められなかった。

表 3 アラクロールの 代謝物を反復投与したニワトリ体内の放射能分布

採取試料		分布[投与量に対する割合(%)]			
		群 1	群 2	群 4	群 5
排泄物		86.50	88.70	91.00	95.60
卵		0.10	0.06	0.05	0.08
組 織	胸筋	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	大腿筋	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	腎臓	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	肝臓	0.02	0.03	0.03	<0.02
	血液	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	盲腸内容物	0.24	0.47	0.23	<0.02
	脂肪	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
合 計		86.90	89.30	91.30	95.70

代 謝 物;ニワトリ排泄物中に6種の化合物を同定、定量した。質量分析による同定はできなかったが代謝物(55)もHPCLの溶出パターンからクロマトグラム上で同定された。(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。(55)はHPCL上では存在が認められたが少量だった。これらの合計で、排泄物中の放射能の約60%を占めた。卵及び肝臓における残存放射能の特性の解明を試みたが、代謝物の同定には至らなかった。

表 4 アラクロールの 代謝物を反復投与したニワトリの排泄物中代謝物の分布

代謝物	構造式	代謝番号	排泄物中放射能に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)	推定由来
		(35)	3.0	2.7	(27)
		(27)	2.5	2.3	(27)
		(39)	0.8	0.7	(39)
		(65)	8.3	7.5	(59)
		(59)	18.6	16.7	(59)
		(48)	22.4	20.2	(48)
		(55)	2.8	2.5	(55)
		合計	58.4	52.6	

結論; アラクロールの代表的な代謝物は経口投与後ニワトリの組織中に蓄積せずそのまま排泄されるか、あるいは系代謝物として排泄されることがわかった。

(12) のLong-Evans 系ラットにおける単回経口投与試験

(資料 12-12)

試験機関

報告書作成年 1988 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %以上

放射化学的純度 %

化学名;

供試動物:

試験方法:

方法;

表 1 投与方法及び採取試料

排泄; 投与後120時間尿中排泄率は低用量(0.7mg/kg、群1)でそれぞれ47.0%、高用量(7.0mg/kg、群2)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。尿中糞中とも投与後24時間に大部分が排泄され、半減期は尿中で群1

及び群2においてそれぞれ5.37及び6.29時間、糞中で6.57及び7.07時間だった。

表 2 Long-Evansラットにおける排泄率

代謝物; (20) (24)を投与したラットの尿のHPLC溶出パターンから
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%でアラクロールとして
投与した場合の1.7%であったことと比べ、ほとんど同等の値を示した。この (20)の
生成率の時間的推移として尿中放射能に対する割合をみると0-24時間で2.20%、24-48時間
で2.26%、48-72時間で2.00%とほとんど一定の値を示した。 (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%でアラクロールとして投与した場合3.7%~5.6%で

あったことと比べ約3倍の生成率を示した。この (35)の生成率の時間的推移として尿中放射能に対する割合をみると0-24時間で26.58%、24-48時間で19.97%、48-72時間で20.30%で時間的変動がほとんど無いことを示した。

アラクロールを投与したラットの血漿中及び糞中に検出された代謝物

(24)は、肝臓及び腸内の各種の抱合体化を経て生成されるもので、腸肝循環の結果として生成する。アラクロールの代謝から (20)が複数の経路を経て生成されることが推定されている。(13)から(19)に進む や による(68)

の も (24)を経ない経路として存在すると考えられるが、本試験では、

(24)から (20)を生成することを実証した。これは、

(31)から (19)を生成する 及び 続く

と を経て生成すると推定される。もう1つの代謝物の (35)は

(24)からあるいは (31)の により生成すると考えられる。

表 3

(24)の投与により生成した代謝物のラット尿中における生成率

(13) アラクロールのラット、マウス、サルにおける全身オートラジオグラフィ

(資料 12-13)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1985 年

目的: アラクロールの組織中の局在蓄積性についての種差を調べる目的で、¹⁴C-アラクロール (Ia) を Long-Evans 系ラット、CD-1系マウス、及びリスザルに単回強制投与し、投与後24及び120時間における全身オートラジオグラフィを実施した。投与量は7、70及び700mg/kgとした。また、ラットにおいては、7、70mg/kgで経皮投与も実施した。

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole
化学的純度 %以上
放射化学的純度 %以上

化学名;

供試動物:

試験方法:

投与;

評価;

表 1 投与方法及び採取試料

経口投与;アラクロール由来の放射能はどの動物においても血液中に24時間は存在した。投与後5日ではラット、マウスには存在したが、サルではほとんど検出されなかった。投与後有意に放射能がラット、マウスで残存していた組織は肝臓、腎臓、鼻毛、体毛、口唇部、舌の表面、歯外面及び歯根、眼窩周囲脂肪、眼窩周囲のハーダー腺であった。またラット、マウスで、腸及び鼻甲介に放射能の蓄積がみられたがラットにおいて特に顕著だった。サルにおける組織中濃度はラット、マウスに比べ低かった。またラットの組織中濃度はマウスと比べても高かった。

経皮投与;ラットにおける経皮投与後の組織分布は経口投与とあまり変わらず、消化管内に投与後1日から放射能が検出できた。投与量による放射能の分布の違いは特に認められなかった。これらのことは、アラクロールの各動物種で実施されてきたさまざまな代謝試験で明らかにされてきた種差を直接的に実証しており、サルにおける急速かつ高い排泄率、そしてラットにおける腸肝循環の関与を明らかにしている。またラットにおける腫瘍発生部位の1つである鼻甲介へのアラクロール由来放射能種の特異的蓄積という注目すべき事実も明らかになった。

(14) アラクロールの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

(資料 12-14)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1991年

目的: 系統の異なる3種のラットとハムスターを用い、 ^{14}C -アラクロール (Ia) の組織内分布、局在化及び排泄と用量と時間との関係の評価する。特にアラクロール由来放射能の鼻部組織への局在化について検討した。

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能	m Ci/mmole
化学的純度	%
放射化学的純度	%以上

化学名:

供試動物:

試験方法:

投与:

試料採取:

オートラジオグラフィ処理:

結 果：
投与データ；

表 1 各動物に対する投与量

排泄データ；

全身オートラジオグラフィー；

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。

—¹⁴C—アラクロール由来の放射能の鼻部組織への局在化はラットとハムスターでは顕著な差があり、ラットにのみ有意な組織への局在化認められることが判明した。すべてのラットの系統にある程度の鼻部組織への局在化が認められたが、ラットの系統によってその程度に差がみられた。Long-Evans 系ラットにおける鼻部組織への局在化の程度は、Sprague-Dawley系ラット及びFischer344ラットより高かった。

(15) のラットにおける全身オートラジオグラフィー

(資料 12-15)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1998年

目的: アラクロールのラットにおける血漿、糞中代謝物である
中局在蓄積性についての種差を調べる目的で、
(24a)のラットにおける組織中局在、蓄積性について調べた。単回経口投与(0.73、
7.93mg/kg)後、24、120時間におけるオートラジオグラフィーを実施した。

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %以上

化学名:

供試動物:

試験方法:

投与:

表 1 投与方法及び採取資料

結果: 腸肝循環の結果生成すると推定される代謝物 (24)の単回経口投与後1日における放射能が最も強く局在化していたのは鼻甲介であった。その他、胃、腸、肝臓、腎臓、眼窩及びハーダー腺にも放射能が投与量に関わらず検出された。投与後5日においても両投与群とも鼻甲介における局在化がいまだに顕著であった。

この結果はアラクロールの全身オートグラフィー(資料12-13)の結果と一貫性をもっており、(24)の代謝、及び鼻部における*in vitro*代謝試験(資料12-16、12-17)の結果と合わせて考えると鼻部に局在化した放射能は(24)がさらに代謝された代謝物である可能性が高い。ラットにおいてマウス、サルに比べて顕著に腸肝循環の程度が高いことから、アラクロールの経た代謝物が、鼻部組織に局在化することが示されることになる。このことはまたラットの鼻部において活性代謝物が多量に生成し蓄積する可能性の高いことも示唆している。

(16) のラット、マウスにおける全身オートラジオグラフィ

(資料 12-23)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1993年

目的: アラクロールの推定代謝物、()の組織中分布と局在化について、種差及び投与量の影響を調べる目的で、 ^{14}C -DEAをSprague-Dawley系ラット、及びCD-1系マウスに単回強制経口投与し、投与後24時間における全身オートラジオグラフィを実施した。目標投与量は7、及び70 mg/kgとした。

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %以上

放射化学的純度 %以上

化学名;

供試動物:

試験方法:

投与;

評価;

表 1 投 与

結 果: 実質投与量は、ラットで9.1及び60.6mg/kg体重、マウスでは6.5及び70.6 mg/kg体重であった。

全身オートラジオグラフィーのデータから、単回経口投与24時間後に、7及び70mg/kg体重の投与量のいずれにおいても、ラットの鼻部に強度の局在化が観察されることが判明した。腸には、糞便物質に由来するかなりの量の放射能が存在した。舌の表面及び食道の内壁にも放射能が存在した。局在化は、肝臓、腎臓(外皮質)、心臓、及び肺といった血液かん流の高い臓器に観察された。腹膜脂肪にもある程度の局在化がみられた。7及び70mg/kg体重両方の投与量において、胃の内壁が強度の局在化を示した部位であったが、7mg/kg体重投与群のラットの方が、70 mg/kg体重投与群のラットに比べ、胃内壁の局在化の程度ははるかに高かった。その他に局在化がみられた小さな領域としては、包皮腺、ハーダー腺(すなわち、眼窩に付随する脂肪)、及びおそらく血管板と考えられる眼があった。

マウスでは、投与24時間後に、7及び70mg/kg体重どちらの投与群においても鼻部への局在化は認められなかった。強度な局在化が、胆嚢、舌の表面及び食道の内壁に観察された。局在化は、腸の糞便物質、肝臓、胃内容物及び胃の内壁、心臓、肺、及び腎臓(外皮質)にみられた。マウスは、ラットに比べ、肝臓においてより強度の局在化を示した。肝臓における局在化の差は、7及び70 mg/kg体重の投与量の違いにおいても観察された。低用量の方が、高用量に比べ、肝臓において強い局在化を示した。しかし、投与物質の比放射能で調整すると肝臓における放射能の程度は、おおよそ投与量と直線的な相関があるようであった。

総合的には、ラットとマウスは、鼻部粘膜における顕著な例外を除いて、同様な領域における局在化を示した。どちらの動物種も舌の表面と食道の内壁において強度な局在化を示した。マウスは、ラットに比べ、肝臓において強度な放射能の局在化を示した。

この試験の結果は、もしくは、その代謝物がアラクロール(1)及び(24)に観察された鼻部への局在化の原因であるという見解を支持していた。マウスにおいて鼻部への局在化がみられなかったことも、アラクロール投与後マウスの鼻部に局在化が認められなかったことと一貫している。(19)における所見も、が特にラット鼻部組織と親和性があり、マウス鼻部組織とは親和性を示さないということを立証していた。

(17) アラクロールのラット、マウス及びサルの肝、腎ホモジネートにおける *In Vitro* 代謝試験

(資料 12-16)

試験機関
報告書作成年 1985 年

目的: ラットにおける *in vitro* 代謝試験から得られたアラクロールの代謝物の代謝経路をさらに詳しく知り、毒性試験及び *in vitro* 代謝試験で示唆されたラット、マウス、サルの種差をより明確化するため、

- 1) *In vitro* におけるアラクロールの代謝物及び中間体の同定、
- 2) 雌雄ラット、マウスの肝酵素調製液中でのアラクロールの分解の速度論的比較、
- 3) アラクロールのラットの肝臓における酵素活性に対する急性及び慢性投与の影響を調べた。

方法:
組織ホモジネート;

インキュベーション条件;
基質;

代謝物の単離、精製、同定;

結果:
代謝物の同定;

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 1 *In Vitro* 酵素試験の基質、反応系と同定された生成物

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。

表 2 *In Vitro* 酵素試験で同定された生成物の物質名

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。

速度論的解析；

表 3 アラクロールの雄ラット肝酵素による代謝に対する前処理の効果

表 4 アラクロールの急性、慢性投与による雄ラット肝
S-9中の濃度に対する影響

種差及び性差；

表 5 アラクロールの肝酵素による代謝における種差及び性差

雄ラットとサルの比較;ラット、サルともに腎臓S-9調製液の方が肝臓S-9調製液よりも代謝速度が速く、サルとラットの間には有意な差はなかった。アセチルCoA存在下で実施したインキュベーションにおいてラットとサルの間にN-アセチルトランスフェラーゼ活性に大きな差があり、ラットでは肝臓、腎臓ともに高い活性を示したのに対し、サルでは腎臓でわずかに活性を示したにすぎず、肝臓ではほとんど活性がなかった。この結果は $\text{NADPH} + \text{H}^+$ における NAD^+ がサルとラットで大きく異なり、 NAD^+ を経て生成された $\text{NADPH} + \text{H}^+$ はラットでは急速にされるが、サルではこの反応は遅く NAD^+ がより多く蓄積されることを示した。

(24)をNADPHの存在下、雄ラット及びサルの肝ミクロソーム調製液とインキュベーションすると、同様な代謝がおこった。このことはラットとサルの間に(24)の代謝能に関する差はないことを示した。

表 6 ラットの各組織S-9調製液によるアラクロールの

以上のことからアラクロールの肝臓、腎臓における代謝はラット、マウス、サルにおいて同じような酵素反応系によって起こっており、大きく分けて3つの反応系によっていたことがわかった。すなわち、
及び
、 及び によって始まり、 (2)は による
を経て を生成した(図1、3)。水酸化生成物は に
より、 (7)、(12)、(40)、(73)を生成した(図2)。アラクロールの により生成
する (11)からは (13)を生成した(図2)。次にこの (13)の
による の開裂を介して (19)、 を経て
(68)そしてその (20)へと進む経路があった(図4)。全般的にサルの肝臓、腎臓の
活性はげっ歯類より低かったこと、 の酵素活性はラットの方がサルよりはるかに高かつ
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。

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 アラクロール(1)のラット肝

による代謝

図 2 アラクロール(1)の

による代謝

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(1)の のラット腎酵素による代謝

図 4 アラクロール(1)のラット肝酵素による (20)への変換

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 全体の推定代謝経路

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。

(18) アラクロールのラット肝臓、腎臓、肺、鼻部及び胃のホモジネートによる *In Vitro* 代謝試験

(資料 12-17)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1988 年

目的: ラットの組織ホモジネートを用い、腫瘍発生の部位特異性に関連する可能性のある酵素活性の組織間の差異を *in vitro* において調べた。及び
の比較をはじめ、各種補因子の存在下、非存在下における反応、代謝物の同定を行い、組織の特性を調べた。

供試動物:

試験方法:

試験組織;

組織ホモジネート;

インキュベーション条件;

基質;

代謝物の単離、精製、同定;

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。

表 1 ラットの各組織S-9調製液によるアラクロールの酸化酵素との反応

表 2 アラクロールの代謝物のラット肝組織及び鼻部組織中酵素との反応

以上のことから、ラットの各組織の中で鼻部はアラクロールの代謝活性が非常に高く、その代謝物がを受けて代謝物を生成して、腫瘍発生に寄与する可能性が高いことがわかった。このことは鼻部においてが肝臓よりも低く、がよりも優占していたことによって裏付けられた。したがってラットの鼻部では肝臓よりも多くの反応性中間体が生成し、その解毒能力は低いといえる。

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 アラクロールの推定代謝経路(ラット肝組織、鼻部組織)

(19) アラクロールのラット及びマウスの肝臓及び鼻部の酵素による *In Vitro* 代謝試験

(資料 12-18)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

目的: アラクロールのラットの鼻部における発がん性の発現機構としてアラクロールの () への代謝変換が想定されている。アラクロール投与により鼻部における発がんがマウスには観察されなかったことから、 に到る酵素反応活性についてラットの鼻部とマウスの鼻部の間で差異があるかどうかを調べた。肝組織についても同様の比較を行なった。

方法:
組織ホモジネート;

インキュベーション条件;
基質;

表 1 反応と酵素

代謝物分析;

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。

表 2 ラット及びマウスの肝臓と鼻部の酵素によるアラクロール及びその代謝物の反応—予備試験

表 3 ラット及びマウスの肝臓と鼻部の酵素によるアラクロール及びその代謝物の反応

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。

本試験の結果は、ラット及びマウスの肝臓と鼻部でアラクロールから が生成する可能性はあるものの、その程度はラットの鼻部で特に顕著であることを示している。このことは催腫瘍性に関するラットとマウスの間の種差を説明する1つの根拠となると考えられる。

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。

図 1 推定代謝経路

(20) アラクロールのラット、マウス、及びサルの肝臓における *In Vitro* 代謝

(資料 12-19)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1986 年

目的: 本試験では、アラクロールのラット、マウス及びアカゲザルの肝切片における *In vitro* 代謝の量的及び質的、系種間比較を行い、代謝に対するアラクロール濃度の影響を検討し、かつ、*in vivo*における代謝との比較を行った。

供試標識化合物:

構造式;

*:

化学的純度…………… %以上

放射化学的純度…………… %以上

#:

化学的純度…………… %以上

同位体標識純度…………… %

化学名;

表 1 標識アラクロール混合物の放射能

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。

試験方法:

肝切片インキュベーション;

代謝物の分析;

結 果:

表 2 同定された代謝物

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。

表 3 低濃度アラクロール(0.05mM)の肝切片における*In Vitro*代謝の種間比較

表 4 高濃度アラクロール(0.5mM)の肝切片における*In Vitro*代謝の種間比較

以上の結果はアラクロールがラット、マウス、アカゲザルの分離肝組織中においても、*in vivo* やホモジネートと同様の経路で代謝されることを示すものである。各動物で見られた代謝物は同じであったが、その比率には、投与量と動物の種により差が見られた。また、個々の代謝物については一部、肝組織切片と*in vivo* のデータに違いが見られた。

この試験で認められた肝組織切片における*in vivo* 実験での代謝物の違いはアラクロール及びアラクロール代謝物の分布と特性が高用量と低用量で異なること、及び、動物の種によっても異なることを示唆するものである。

(21) アラクロール代謝物のラット及びサルの鼻甲介における *In Vitro* 代謝

(資料 12-20)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1990 年

目的: ラットにおけるアラクロールの慢性毒性試験において鼻部の腫瘍の発生が認められているが、マウスにおいては同様な腫瘍の発生は認められていない。この試験においては、ラットとサルにおけるアラクロールの代謝において、鼻部組織中での酵素活性、特に (31) を加水分解する及び、 (19) を する の活性の種差を明らかにすることによって、毒性発現の差を明らかにすることを目的とした。

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %

化学名;

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %

化学名;

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %以上

化学式;

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。

試験方法:

組織ホモジネート;

試験系;

結 果:

表 1 アラクロールとその代謝物に対するラットとサルの肝臓及び鼻部の酵素活性

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 2 ラットとサルの肝臓及び鼻部組織の

図 1 アラクロールのラット及びサルの肝臓と鼻部 画分における 速度

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。

図 2

(31)のラット及びサルの肝臓と鼻部の

画分における加水分解速度

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。

図 3 (19)のラット及びサルの肝臓と鼻部のサイトゾルにおける水酸化速度

表 3 (31)の を経て (68)への変化の速度比

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。

以上の結果は、以前に実施したマウスとラットの鼻部組織の酵素活性の種差に加えて、ラットとサルの種差を明らかにし、ラットの鼻部が、アラクロールを反応性細胞毒性を疑われるに代謝する能力において特異的に高いことを示しかつ、霊長類(サル)ではこうした活性が非常に低いために、ラットで観察された鼻部の腫瘍発生の機序が霊長類に当てはまらないという見解を支持している。

(22) アラクロール、
の鼻甲介及び肝臓における *In Vitro* 代謝

のラットとヒト

(資料 12-21)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994 年

目的: ラットとヒトの鼻甲介及び肝臓における下記の酵素の代謝活性の比較を行った。

1. (基質:)
2. (基質:)
3. (基質:)

供試標識化合物:

構造式;

*:
放射化学的純度 …… %以上

化学名;

構造式;

*:
放射化学的純度 …… %以上

化学名;

構造式;

*:
放射化学的純度 …… %以上

化学式;

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。

構造式;

*:

放射化学的純度……… %以上

化学名;

組織のホモジネート調製;

1. ヒトの鼻部と肝臓の組織;

2. ラットの鼻部と肝臓の組織;

組織調製物の代謝能の確認;

各酵素との反応;

(1)

(2)

(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。

試験結果:

表 1 組織調製物中の と

ラットとヒトの肝臓及び鼻甲介の酵素活性;

表 2 ラットとヒトの肝臓及び鼻甲介の酵素活性

表 3 動物種による相対変換率比較

以上の試験の結果は、ラットの鼻部組織においてアラクロールを求電子性代謝物の
へ代謝する
能力が有意に高いという仮説を支持している。一方、アラクロールに暴露されたヒトの鼻部組織における
()の潜在的生成能力は無視し得るものである。すなわち、ラットの鼻
甲介はアラクロールを高濃度の、反応性の高い ()に変換する特異的な代謝能
力を有し、これはアラクロールのヒトへの発がん性の危険性の外挿にラットが適切な動物でないことを示唆し
ている。

(23) 代謝物のラット及びヒトの鼻部組織における *In Vitro* 代謝

(資料 12-24)

試験機関

報告書作成年 2001 年

目的: ラットにおけるアラクロールの *in vivo* 代謝物である、(33) () のラット肝臓、及びラットとヒトの鼻部ミクロソーム画分における *in vitro* 代謝を確認した。

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %以上

化学名:

方法:

組織のホモジネート調製:

ヒトの鼻部組織;

ラットの肝臓及び鼻部組織;

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。

試験結果:

表 1 ラット及びヒトの鼻部粘膜及びラット肝 による
の 初期速度(V)

図 1 ラット鼻部 画分における の
への代謝

結論として、(33)は、 β -イソイソプレノールのアインフォームと考えられる酵素によって生成されるが、その酵素は、ラット鼻部の嗅部領域に集中し、主要な代謝臓器である肝臓には存在しない。ヒトの鼻部組織には検出する代謝能がないことからアラクロールがヒトに鼻部腫瘍を発症させる可能性は低いと考えられる。

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。

(24)血液との相互作用に関する試験

(資料 12-22)

試験機関

報告書作成年

1985年

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %以上

放射化学的純度 %以上

#:

化学的純度 %

同位体標識純度 %

化学名:

① ラットの経口及び経皮投与における各血液画分間のアラクロール分布

供試動物:

表1 投与方法

投与方法:

結 果: 群3～群6では、投与1時間後すでに血液中に ^{14}C -放射能が認められた。単回経口投与では、6～24時間に血漿及び血球中濃度のピークが認められた。アラクロール換算の最高濃度は、いずれの投与方法の場合も血球画分中に認められ、これらの濃度は投与用量とほぼ比例関係にあり、単回経口投与の方が単回経皮投与の濃度より2～4倍高かった。血漿中からの放射能の消失は、経口投与した群では認められたが、経皮投与群では認められなかった。この事実は皮膚を通しての検体の吸収が単回経皮投与では72時間後でも完了していないことを示唆している。また、血球からの放射能の消失は、どちらの投与群でも認められなかった。

経口投与したラットは、投与後3日間で投与量の約34～37%を尿中排泄した。経皮投与したラットは、同期間に処理量の5～6%しか尿中排泄しなかった。屠殺時では、経口投与ラットの血液中には投与量の推定1.2～1.4%が含まれていたが、経皮投与ラットの血液中では、投与量の0.4～0.7%であった。

反復経口投与した群(219mg/kg)は、血球画分においては、780mg/kg体重の用量を単回経口投与した群4の結果と類似していた。

以上の結果を図1～5に示した。

図 1 群3の血液成分中¹⁴Cアラクロール等量の消長

図 2 群4の血液成分中の¹⁴Cアラクロール等量の消長

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 群5の血液成分中¹⁴Cアラクロール等量の消長

図 4 群6の血液成分中¹⁴Cアラクロール等量の消長

図 5 群7の血液成分中¹⁴Cアラクロール等量の消長

本試験の条件下では、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いことが示された。経口投与または経皮投与した場合でも、投与後3日に血液中に認められた¹⁴C-アラクロールは主にと結合していた。

- ② 経口投与後、血液結合したアラクロール残留物の特性の解明及び *In Vitro*におけるアラクロールの血液結合性の種間比較

供 試 動 物:

方 法:

結 果: アラクロール及びその代謝物は、 の に結合していることが
わかった。さらに、 の を分離したところ、

に結合していた。次にこの結合をラネーニッケル還元反応により究明したところ、
から開裂したので、 を介して結合していたことがわかった。この結果、アラク
ロール及びその代謝物は した が、 の に
ある の を受け したものと考えられた。

下表に示した通り *In Vitro* 種間比較の結果、各血液試料の中でラットの血液だけがアラ
クロールと特異な反応を示した。ラットの とアラクロールとの結合速度は、マウ
ス、ヒト及びサルよりも速く、結合量も大きかった。この点からも、ラットにはヒトを含む他の動
物と著しく異なる対アラクロール相互作用があると考えられた。

表2 ラット・マウス・サル及びヒト血液のアラクロール結合の比較

2. 植物における代謝

(1) アラクロールの大豆における代謝

(資料 13-1)

試験機関 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 1982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-(メキシメチル)アセトアニリド]
の¹²C-非標識体と¹³C / ¹⁴C-標識体の混合物。

構造式;

¹⁴C-標識アラクロール(1a); を¹⁴C で 標識。

*: ¹⁴C標識位置

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %

¹³C-標識アラクロール(1b); を¹³C で標識。

#: ¹³C標識位置

同位体標識純度 %

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

非標識体純度; %

供試植物; 大豆; Williams種

栽培条件; 土壌を入れた平箱[2フィート(幅) × 3フィート(長さ) × 0.5フィート(高さ)]にRayシルト土壌を充填し、深さ2.54cmで3.8cm間隔で大豆種子を播種した。圃場条件に似せた温室で生育させた。

試験方法:

処理液の調製; ¹⁴C-アラクロール(1a)を30mg、¹³C-アラクロール(1b)を72.0mgと非標識アラクロール(1)49.0mgを5mgのアセトンに溶解した。その比活性は、2.25mCi/mMであった。

処理方法; 平箱に大豆を播種し4ポンド/エーカー(約448g/10アール)に相当する標識アラクロールを処理した。

分析方法; 成熟した大豆は収穫後、部位別に切断し、凍結乾燥後、燃焼法で¹⁴Cを分析し、各部位の¹⁴C量を調べた。

大豆茎葉部では試料をアセトン/水(60:40)溶液で抽出し、その濃縮液をXAD-2樹脂と懸濁

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。

させた。その樹脂を濾過後、メタノールと攪拌し、濾過によりメタノール可溶性抽出物を得た。次に、陰イオン交換樹脂[AG-1 X2(酢酸型)樹脂]でメタノール/水(50:50)と1M炭酸水素アンモニウム水溶液の直線グラジエントで溶出して6画分に分画した。

大豆可食部では試料をアセトン/水(60:40)溶液で抽出し、その抽出液を濃縮後、陰イオン交換樹脂[AG-1 X8(酢酸型)樹脂]でメタノール/水(50:50)と1M炭酸水素アンモニウム水溶液の直線グラジエントで溶出して5画分に分画した。

各画分を高速液体クロマトグラフィーを用いて、代謝物の精製と単離した。本抽出法での放射能物質抽出効率は茎葉部で89%、可食部で67%であった。代謝物の同定及び特性の解明は、高圧電気泳動法、強酸加圧加水分解と生成アニリンのHPLCによる同定、無水酢酸/ピリジンとの反応及び分析用HPLCを用いて行い、質量分析及び合成標準品と代謝物の誘導体の比較により最終的な同定を行った。

結果: アラクロールの植物体への吸収移行

播種後130日に各部位の放射能取り込み量を燃焼法により分析した結果、茎葉部で4.25%、可食部で0.14%及び外皮で0.50%であった。また、茎葉部と可食部の¹⁴C-放射能は液体シンチレーションカウンターでも測定し、それぞれ4.34%、0.14%である事が確かめられた。各部位の代謝物の合計の¹⁴C-放射能は、土壌に処理したアラクロールの放射能の4.9%であった。このように、取り込み量が大きいのは、植物の栽培を閉鎖系で実施したためであると思われる。しかし、可食部の¹⁴C-放射能は茎葉部より極めて低く、代謝物がほとんど茎葉部から可食部へ移行しないことを示している。

表 1 アラクロールの大豆の吸収率、植物体分布の比較

作物	分析部位	¹⁴ C吸収率[処理量に対する割合(%)]
大豆 (播種後130日)	茎葉部	4.25%
	可食部	0.14%
	外皮	0.50%
	合計	4.90%

代謝物の同定;大豆茎葉部の分画(図1)の結果は以下の通りである。

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 大豆茎葉部の精製過程における放射能の分布

表 2 大豆茎葉部抽出物の主なAG-1画分の分布

主な AG-1 可食部画分	dpm	全茎葉部 ¹⁴ C-放射能 に対する比率(%)
I	372,000	13.5
II	677,000	19.6
III	530,000	15.4
IV	230,000	6.7
V	37,000	1.1
合計	1,846,000	56.3

表 3 大豆可食部抽出物の主なAG-1画分の分布

主な AG-1 茎葉部画分	dpm	全茎葉部 ¹⁴ C-放射能 に対する比率(%)
I	8,251,000	23.8
II	700,000	1.9
III	11,400,000	32.9
IV	3,730,000	11.1
V	733,000	2.1
VI	1,329,000	3.8
合計	26,143,000	75.6

大豆の茎葉部の¹⁴C-放射能のうち48.8%は8種の代謝物(69)、(63)、(61)、(49)、(60)、(48)、(59)、(67)として同定され、¹⁴C-放射能の比率で13.0%から0.9%であった。また、可食部の¹⁴C-放射能のうち18.2%は3種の代謝物(63)、(67)、(59)として同定され、可食部内¹⁴C-放射能の比率から、それぞれ10%、5%、3.2%であった。

茎葉部で同定された代謝物は、3つの群に別けることができ、(60)、(61)、(69)が26.1%、(59)、(63)、(67)及びその他が13.9%、(48)、(49)が8.8%であった。可食部で同定された代謝物はすべてであった。一方、強酸加水分解により(19)とが生成することから、代謝物(60)、(48)、(59)がであり、代謝物(49)、(69)、(67)、(61)、(63)がであることがわかった。

その他に、含有量が微量すぎるため同定できなかった代謝物が多数存在したが、茎葉部と可食部から代謝されないアラクロールは検出されなかった。本代謝試験で、アラクロールの代謝反応の一つであるの開裂は認められなかった。

表 4 播種後130日の大豆の各部位で同定された代謝物

代謝物	構造式	代謝物 番号	茎葉部放 射能に対 する割合 (%)	茎葉部 濃度 (ppm)	可食部放 射能に対 する割合 (%)	可食部 濃度 (ppm)
		(69)	13.0	4.4	— ^{a)}	
		(63)	10.0	3.4	10.0	0.04
		(61)	8.9	3.0	— ^{a)}	
		(49)	7.8	2.7	— ^{a)}	
		(60)	4.2	1.4	— ^{a)}	
		(48)	1.0	0.3	— ^{a)}	
		(59)	0.9	0.3	3.2	0.01
		(67)	— ^{a)}		5.0	0.02
		—	3.0	1.0	— ^{a)}	
		—	4.6		4.4	
		—	1.7		— ^{a)}	
		—	3.4		3.5	
同定された代謝物合計			58.5		26.1	
不純物由来の代謝物			9.7		7.9	
同定されたアラクロール代謝物の合計			48.8		18.2	

a) 構造的に同定又は検出されなかったもの。

b) 最終代謝物ではなく、無水酢酸/ピリジンとの反応で前駆体の代謝物が反応したものである。この前駆体代謝物の同定はできなかった。濃度は親化合物換算値を示す。

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。

これら同定された代謝物の構造により、アラクロールは大豆による代謝においては、
を経て分解され、種々の複雑な二次代謝物へ変換されているように思われる。アラクロールの
又は による がおこり、植物体中に、アラクロール又は 代謝物が
検出されない程度にまで進行する。 代謝物も、大豆茎葉
部において多数同定された。

この構造置換は、 として知られる植物の との相互作
用を示唆している。アラクロールの大豆茎葉部代謝物の性質としては、 も重要なものだった。

図 2 推定代謝経路

(2)アラクロールのトウモロコシにおける代謝

(資料 13-2)

試験機関 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 1982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¹²C-非標識体と¹³C / ¹⁴C-標識体の混合物。

構造式;

¹⁴C-標識アラクロール(1a); を¹⁴C で 標識。

*: ¹⁴C標識位置

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %

¹³C-標識アラクロール(1b); を¹³C で標識。

#: ¹³C標識位置

同位体標識純度 %

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

供試植物:トウモロコシ; Pioneer hybrid 3780系

栽培条件; 22個のRayシルト土壌を入れたプラスチックポット(直径30cm)の表面に10個の種子を置き、さらに種子の上に3~4cmの層となるようにRay土壌をかぶせた。ポットは金属アーク燈を一日14時間点灯した温室で生育に置き、適宜散水した。

試験方法:

処理液の調整; ¹⁴C-アラクロール(1a)を164mg、90%濃縮した¹³C-アラクロール(1b)を164mgを200mlのアセトンに溶解した。その比活性は、5.5mCi/mmoleであった。

処理方法; アラクロールを土壌処理し、トウモロコシの各部位への吸収移行分布について調べた。2ポンド/エーカー(約224g/10アール)に相当する標識アラクロールを処理した土壌にトウモロコシを播種し、圃場条件に似せた温室で生育させた。

採取時期; 試料は播種後90日に収穫した。

分析方法; 成熟したトウモロコシは収穫後、部位別に切断し、凍結乾燥後、燃焼法で¹⁴Cを分析し、各部位の¹⁴C量を調べた。各試料をアセトン/水(60:40)溶液で抽出し、樹脂で精製後高速液体クロマトグラフィーを用い、代謝物の精製と単離した。代謝物の同定及び特性の解明は、高圧電気

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。

泳動法、強酸加圧加水分解と生成アニリンのHPLCによる同定、無水酢酸/ピリジンとの反応及び分析用HPLCを用いて行い、質量分析及び合成標準品と代謝物の誘導体の比較により、最終的な同定を行った。

結 果:

アラクロールのトウモロコシへの吸収移行； 播種後90日に各部位の放射能を燃焼法により分析した結果、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。各部位の代謝物の合計の¹⁴C-放射能は、土壌に処理したアラクロールの放射能の3.9%であった。この取り込み量は大豆の場合の4.9%に対応している。可食部の¹⁴C-放射能は茎葉部より極めて低く、代謝物がほとんど茎葉部から可食部へ移行しないことを示している。

表 1 アラクロールのトウモロコシの吸収率、植物体分布の比較

作物	分析部位	¹⁴ C吸収率(処理量に対する%)
トウモロコシ (播種後90日)	茎葉部	3.49%
	種実部	0.0097%
	花梗	0.45%
	芯	0.03%
	合計	3.9%

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。

代謝物の同定;トウモロコシの茎葉部(図1)と種実部(図2)の分画の結果は以下の通りであった。

図 1 ^{14}C アラクロールを処理した土壌で生育させた植物体のトウモロコシ茎葉部:抽出、濃縮及びXAD-2精製の過程における ^{14}C -放射能の分布

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。

図 2 ^{14}C アラクロールを処理した土壌で生育させた植物体のトウモロコシ種実部:抽出、濃縮及びXAD-2精製の過程における ^{14}C -放射能の分布

表 2 トウモロコシ茎葉部抽出物の主なAG-1画分の分布

主な AG-1 画分	dpm	全茎葉部 ¹⁴ C-放射能 に対する比率(%)
茎葉部画分-I	7,780,000	26.9
茎葉部画分-II	284,000	0.9
茎葉部画分-III	314,000	1.1
茎葉部画分-IV	181,000	0.6
茎葉部画分-V	11,760,000	38.0
茎葉部画分-VI	299,000	1.0
茎葉部画分-VII	891,000	3.0
茎葉部画分-VIII	151,000	0.5
茎葉部画分-IX	414,000	1.4
合 計	22,074,000	73.4

表 3 トウモロコシ可食部抽出物の主なAG-1画分の分布

主な AG-1 画分	dpm	全種実部 ¹⁴ C-放射能 に対する比率(%)
種実部画分-I	98,000	16.1
種実部画分-II	7,800	1.2
種実部画分-III	23,500	3.8
種実部画分-IV	56,000	9.1
種実部画分-V	65,100	10.6
種実部画分-VI	14,400	2.4
合 計	265,300	43.2

トウモロコシの茎葉部の放射能のうち19.6%は5種の代謝物(55)、(60)、(66)、(48)、(54)として同定され、¹⁴C-放射能の比率から、9.3%から0.6%であった。これら代謝物を分類すると、
 (54)、(55)9.9%、
 (66)と (60)が8.3%、 (60)が1.0%であった。種実部の¹⁴C-放射能は非常に小さく、代謝物の同定は不可能であった。

表 4 播種後90日のトウモロコシに同定された代謝物

代謝物	構造式	代謝物 番号	茎葉部放 射能に対 する割合 (%)	茎葉部 濃度 (ppm)	可食部放 射能に対 する割合 (%)
		(55)	9.3	1.1	— ^{a)}
		(60)	6.1	0.7	—
		(66)	2.2	0.3	—
		(48)	1.0	0.1	—
		(54)	0.6	0.1	—
同定された代謝物の合計			19.2		—

a) 構造的に同定又は検出されなかったもの。
濃度は親化合物換算値を示す。

これら同定された代謝物の構造から、アラクロールはトウモロコシにおける代謝においても、
を経て、種々の二次代謝物へ順次置換されると思われる。そして大豆及びトウモロコシにおける代謝試験の結果をもとに、アラクロールがまず急速に
を受け次に、及びとの相互作用による種々の複雑な二次代謝物へと
変換されることを明らかにした。中間代謝物の広範なも、この外来物質の植物体内に
おける主要な不活性化経路だった。その他に、含有量が微量すぎるため同定できなかった代謝
物が多数存在したが、茎葉部と可食部から代謝されない未変化体アラクロールは検出されなかつ
た。本代謝試験でもアラクロールの代謝反応の一つであるの開裂は認められなかつ
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。

図 3 推定代謝経路

(3)アラクロールのホウレンソウにおける代謝

(資料 13-3)

試験機関 日産化学工業(株)生物科学研究所
[GLP対応]
報告書作成年 2004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-(メキシメチル)アセトアニリド]

構造式:

^{14}C -標識アラクロール(1a); を ^{14}C で標識。

*: ^{14}C 標識位置

比放射能 MBq/mg

放射化学的純度 %

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

標識位置の設定理由:

供試植物:ホウレンソウ(品種:ランドマーク)

栽培条件;a/1000角型ポット(W57.5×D17.5×H17cm)に埴壤土を充填し、ホウレンソウ種子を播種した。栽培は温室内で実施した。温室の温度は14~21℃、湿度は38~78%であった。栽培にあたり、適宜灌水及び間引きを実施した。また、播種後30日から収穫時までの7:00~16:00の間、人工光を補光した。

試験方法:

処理液の調製;標識体を10 μl の乳剤白試料に混和し、10mlの水に希釈した。調製した処理液の濃度は0.593mg(1.69MBq)/mlであった。

処理の方法;ガラス製噴霧器を用い、調製した処理液の全量を播種直後の1ポットの土壌表面にほぼ均一に散布した。ポット面積a/1000に対して10ml(5.93mg)の処理液が散布されたことから、処理量は59.3g/10aであった。また、別の1ポットを無処理区として処理を施さなかった。

*処理量及び処理回数の設定根拠;

採取時期;播種後63日に可食部を採取した(7株/ポット)。

分析方法;採取したホウレンソウをアセトン/水(6/4, v/v)で磨砕抽出した。抽出液は減圧下でアセトンを留去し塩酸酸性とし、酢酸エチルで分配した。 ^{14}C を測定した後、酢酸エチル画分をTLC及びHPLCブタノールで分配し、 ^{14}C を測定した後、ブタノール画分をTLC分析に供した。その水画分についてはさらに塩酸による加水分解を行い、酢酸エチルで分配し、酢酸エチル画分をTLC分析に供した。なお、含水アセトン抽出残渣は燃焼した後、 ^{14}C を測定した。

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。

TLC及びHPLC条件は以下の通りとした。

- ・ TLC条件-1(シリカゲルプレート) 展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン(6/3/1, v/v)
- ・ TLC条件-2(シリカゲルプレート) 展開溶媒:ブタノール/酢酸/水(12/3/5, v/v)
- ・ TLC条件-3(シリカゲルプレート) 展開溶媒:2-ブタノン/酢酸/水(10/1/1, v/v)
- ・ TLC条件-4(逆相プレート) 展開溶媒:アセトニトリル/水/酢酸(10/10/4, v/v)
- ・ HPLC条件(逆相カラム)

カラム温度 :55℃

移動相 :5mMテトラブチルアンモニウムフロリド水溶液/メタノール, グラジエント, 1ml/分

結 果:

1) 吸収、移行

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。無処理区のホウレンソウからは放射能は検出されなかった(0.004ppm未満)。

2) 代謝

画分の結果は以下の通りであった。

図 1 ホウレンソウの画分

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。

同定された代謝物は以下の通りであった。

表 1 同定された代謝物

代謝物	構造式	代謝物番号
		(48)
		(49)
		(54)
		(59)

画分及び 画分中の代謝物分析結果は以下の通りであった。

表 2 画分

画分	ppm (アラクロール換算)	総残留放射能(%)
1	0.01	4.6
2	0.03	13.9
3 代謝物(54)	0.02	8.6
4 代謝物(59)	0.02	7.9
5	0.01	3.2
6	0.00	2.3
7	0.00	1.7
その他	0.00	1.2
合計	0.08	43.3

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。

画分から代謝物(54)及び代謝物(59)が同定され、それぞれ8.6%TRR (0.02ppm) 及び 7.9%TRR (0.02ppm)であった。画分2の代謝物は13.9%TRR (0.03ppm)を占め、主要であった。本代謝物をTLCにより精製しMS分析に供したが、分子量推定には至らなかった。しかし、塩酸加水分解による検討から、分子中に を含むことが明らかとなった。画分より未変化のアラクロールは検出されなかった。

表 3 画分

画分	ppm (アラクロール換算)	総残留放射能(%)
1	0.00	2.6
2	0.01	4.5
3	0.02	8.3
4 代謝物(49)	0.01	7.5
5 代謝物(48)	0.01	4.6
6	0.01	2.6
その他	0.01	3.4
合計	0.06	33.4

画分から代謝物(49)及び代謝物(48)が同定され、それぞれ7.5%TRR (0.01ppm) 及び 4.6%TRR (0.01ppm)であった。画分より未変化体は検出されなかった。

画分の塩酸加水分解により4.7%TRR (0.01ppm)以下の4分解物に分離された。そのうち1つは と一致し、分子中に を含む代謝物が一部存在することが明らかとなった。

代謝分解経路;アラクロールは主に2つの経路で代謝されることが示唆された。つまり、ひとつは を介しての 及び への代謝、もうひとつは を介しての への代謝であった。さらに も認められた。

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。

図 2 推定代謝経路

[参考資料]

代謝物の作物残留

1. 分析法の原理と操作概要

代謝物の総量法の場合

代謝物の場合

2. 分析対象の化合物名

アラクロール及び

代謝物

化学名

分子式

分子量

代謝経路図中での記号(1)、(55)、(54)、(48)、(66)、(60)、(59)等

代謝物

化学名

分子式

分子量

代謝経路図中での記号(49)、(69)、(67)、(61)、(63)等

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. 作物残留試験結果

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。

3. 作物残留試験結果(続き)

3. 土壤中運命

(1) 好氣的土壤中における代謝

(資料 14-2)

試験機関 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 1979 年

供試標識化合物:

構造式;

¹⁴C-標識アラクロール(1a);

を¹⁴C で 標識。

* :¹⁴C標識位置

比放射能 mCi/mmole

¹³C-標識アラクロール(1b);

を¹³C で標識。

:¹³C標識位置

¹⁴C-標識アラクロール(1c);

を¹⁴C で標識。

* :¹⁴C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

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

供試土壌:土性の異なる3種の土壌を使用した。それらの土壌の特性を下表に示す。

表1 供試土壌の特性

特性	土壌	Ray ¹	Drummer ²	Spinks ³
土性		微砂壤土	埴壤土	砂壤土
有機物含量(%)		1.2	3.4	2.4
砂(%)		4.6	2.4	75.1
微砂(%)		84.2	68.8	17.8
粘土(%)		10.0	25.3	4.8
pH		8.1	6.2	4.7
最大含水量(%)		23.9	28.8	17.9
陽イオン交換容量(%)		10.4	24.6	11.3
密度(g/ml)		1.1	1.1	1.4

1 Ray Country, Missouri, 2 Ford Country, Illinois, 3 McHenry Country, Illinoisを原産地とする標準土壌

試験方法:

1) 好氣的条件下でのフラスコ試験

Ray、Drummer及びSpinks 各試験土壌(50g)をフラスコにいれ、¹⁴C-アラクロール(1c)(100 μg)をエタノール(0.5ml)に溶かし、2ppmの濃度となるよう土壌に添加した。この濃度は、慣行使用薬量2ポンド/エーカー(約224g/10アール)に相当した。土壌水分は最大含水量の75%に合わせた。各フラスコを25℃の暗条件下で培養した。

2) 好氣的条件下での大規模試験

¹³C-アラクロール(1b)と ¹⁴C-アラクロール(1a)を55:45で混合し、エタノールに溶解し、Ray土壌12kgに4 ppmの濃度となるように添加し41日間培養した。この土壌をアセトニトリルで溶媒抽出し、その抽出液を塩化メチレンで抽出後、塩化メチレン画分を放射能検出器付ガスクロマトグラフィーで分析し、放射能ピークが検出されたものはGC-MSで分析した。水溶性画分はHPLCで6つの画分に分け、¹³C-NMRスペクトル分析を行った。一部の画分については誘導体化を行い分析し、フラスコ内試験の代謝物の確認のための補足データとした。

3) 代謝物の同定

土壌中のアラクロール及び代謝物は、
抽出した。
を
で抽出し、
画分と 画分を液体シンチレーションカウンターで分析した。
画分は濃縮後放射能検出器付ガスクロマトグラフィーで放射能を測定し、検出されたものはGC-MSにより質量スペクトルを分析した。

画分は高速液体クロマトグラフィーで分離精製し、高圧電気泳動(HVE)により分析した。これらの分析した結果を合成代謝物の分析値と比較し、代謝物の同定を行った。

また、
と
すべてについて酸加圧加水分解を行い、放射性物質が加水分解され
(19)になるかどうかを確認した。

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:

アラクロールの分解・消失;3種類の土壌の好気条件下におけるフラスコ内培養試験の結果、アラクロールのDT₅₀は10~21日、DT₉₀は35~63日であることがわかった(表5)。アラクロールは土壌中で急速に分解され、多数の代謝生成物となることがわかった。土壌中の¹⁴C-アラクロール(1c)残留量は7週間後にはDrummer土壌で14%、Ray土壌で5%と幅があり、¹⁴CO₂の発生は最初の3週間は週当たり0.1~0.3%と低かったが、その後は25週まで週当たり平均1%であった。土壌中の代謝物については、最初の3週間は有機溶媒可溶成分が処理した¹⁴C-放射能の35~64%であったが、その後減少し、175日目には10%以下となった。

表2 好気性条件下のアラクロールのRay微砂壌土中におけるアラクロールの消長

試料採取 (日)	Ray砂壌土中のアラクロールの消長[処理量に対する割合(%)]							
	CO ₂	揮発性 物質	有機溶媒可溶性物質			水溶性 物質	土壌結合 残留物	合計
			アラクロール	その他 ^{a)}	合計			
	-	-	99.0	0.1	99.1	0.75	0.13	100.0
1	0.02	0.09	-	-	94.9	1.95	0.96	97.9
3	0.08	0.14	80.0	11.0	91.0	5.25	7.46	103.9
7	0.31	1.03	67.0	10.6	77.6	14.37	3.41	96.7
14	0.75	1.76	40.4	14.2	54.6	27.00	16.57	100.7
21	1.19	0.82	17.0	18.2	35.2	39.19	10.55	90.8
28	1.66	0.89	12.5	17.2	29.7	44.68	19.96	113.8
50	5.29	0.91	4.8	12.8	17.6	49.03	20.76	105.3
81	10.48	0.92	-	-	-	-	-	-
105	15.79	0.94	-	-	-	-	-	-
123	19.23	0.95	-	-	-	-	-	-
137	21.82	0.96	-	-	-	-	-	-
155	23.34	0.97	-	-	-	-	-	-
175	26.54	0.98	0.7	6.7	7.4	36.92	19.54	91.4

a) 報告書のデータを使用して申請者が計算

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 好気性条件下のアラクロールのDrummer 埴壤土中におけるアラクロールの消長

試料採取 (日)	Drummer砂壤土中のアラクロールの消長[処理量に対する割合(%)]							
	CO ₂	揮発性 物質	有機溶媒可溶性物質			水溶性 物質	土壌結合 残留物	合計
			アラクロール	その他 ^{a)}	合計			
	-	-	87.7	11.5	99.2	0.50	0.31	100.0
1	0.01	0.07	-	-	98.2	1.47	0.55	100.4
3	0.05	0.19	83.4	12.4	95.8	4.70	3.21	103.9
7	0.12	1.07	82.9	12.7	95.6	4.30	2.56	103.7
14	0.64	0.69	73.2	11.4	84.6	11.61	7.97	105.5
21	1.59	0.95	47.4	16.4	63.8	22.39	10.18	102.3
28	2.92	1.14	29.9	13.7	43.6	32.40	17.75	110.2
50	6.32	1.08	14.0	11.4	25.4	45.42	20.53	109.8
81	13.54	1.10	-	-	-	-	-	-
105	19.05	1.11	-	-	-	-	-	-
123	22.35	1.12	-	-	-	-	-	-
137	24.95	1.13	-	-	-	-	-	-
155	28.45	1.14	-	-	-	-	-	-
175	30.33	1.15	1.6	6.4	8.0	35.95	19.25	94.7

a) 報告書のデータを使用して申請者が計算

表4 好気性条件下のアラクロールのSpinks砂壤土中におけるアラクロールの消長

試料採取 (日)	Spinks砂壤土中のアラクロールの消長[処理量に対する割合(%)]							
	CO ₂	揮発性 物質	有機溶媒可溶性物質			水溶性 物質	土壌結合 残留物	合計
			アラクロール	その他 ^{a)}	合計			
	-	-	98.5	1.0	99.5	0.36	0.13	100.0
1	0.01	0.02	92.0	5.4	97.4	2.20	0.25	99.8
3	0.04	0.29	73.7	15.7	89.4	4.62	7.03	101.4
7	0.11	0.41	67.8	15.4	83.2	11.03	5.09	99.8
14	0.26	0.66	52.4	12.4	64.8	20.70	7.46	93.8
21	0.65	0.55	34.8	14.9	49.7	25.03	7.88	85.5
28	1.39	0.61	23.7	17.3	41.0	33.79	15.13	107.0
50	3.99	0.64	11.4	14.7	26.1	42.84	13.81	99.3
81	7.29	0.66	-	-	-	-	-	-
105	9.29	0.67	-	-	-	-	-	-
123	10.57	0.68	-	-	-	-	-	-
137	11.77	0.69	-	-	-	-	-	-
155	14.70	0.71	-	-	-	-	-	-
175	16.17	0.72	2.5	6.4	8.9	49.33	17.56	92.7

a) 報告書のデータを使用して申請者が計算

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 アラクロールの各種土壌中における消失^{a)}

アラクロール	Ray 微砂壤土	Drummer 埴壤土	Spinks 砂壤土
DT ₅₀ ^{b)}	9.7 日	21.4 日	14.2 日
DT ₉₀ ^{b)}	35.0 日	62.7 日	51.4 日

a) 報告書のデータを使用して申請者が計算し、表を作成

b) 0～50日のデータで計算

大規模試験でのアラクロールの代謝； ¹³C-アラクロール (Ib) と ¹⁴C-アラクロー
ル (Ia) に非標識体を混合したアラクロールを処理した本試験では、¹³C-NMR 分析を行い代謝
物の構造決定の補足データとした。特に水溶性代謝物を高速液体クロマトグラフィーで分画し、
高圧電気泳動分析した結果は、水溶性代謝物の同定の裏付けとなるものであり、フラスコ内試験
の結果と一致していた。

同定された代謝物名と構造式を表6に示す。

表6 土壌中で生成した代謝物

代謝物	構造式	代謝物番号
		(24)
		(25)
		(26)
		(34)
		(39)
		(48)
		(50)
		(51)
		(52)
		(59)
		(62)

アラクロールの土壌代謝物;アラクロールの主要代謝物は (59) 及び (48) であった。これらは 代謝物であり、土壌中で速やかに生成され、Ray土壌で4週間後に(59)の代謝物が処理した放射能の22%、(48)が15%に達した。Drummer土壌では同様に、7週間後に最大値に達し、(59)が13%、(48)が25%であった。Spinks土壌では7週間後に(59)が20%、(48)が17%となった。その他に確認された代謝物を量の多い順に代謝物番号で示すと、 (65)、

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。

(50)、
 (24)、(71)、(34)、(26)が確認されているが、これらの代謝物の量はきわめて少なかった。したがって、アラクロールの主要な代謝物は
 と
 であり、いずれも
 により生じたものであった。

と
 のすべてについて酸加圧加水分解試験を行った結果、添加土壌からの抽出物、試験土壌からの抽出物とも¹⁴C-放射能の高い回収率が得られ、検出された唯一の放射能ピークは
 (19)に相当した。これにより、土壌代謝により
 は変化しないということが確かめられた。

表7 Ray微砂壤土における¹⁴C-アラクロールを用いた好気性フラスコ試験における代謝生成物の分布

代謝物	代謝物番号	Ray微砂壤土における代謝物の分布[処理量に対する割合(%)]								
		0日	1日	3日	7日	14日	21日	28日	50日	175日
水溶性代謝物	(50)	-	-	-	0.8	1.9	2.3	2.0	3.0	4.8
	(65)	-	-	-	0.9	1.1	2.7	4.7	10.9	17.0
	(59)	-	-	-	7.3	10.6	17.6	22.4	19.4	2.9
	(48)	-	-	-	4.2	12.8	16.0	14.9	14.6	11.2
	未同定	-	-	-	0.4	0.8	0.6	0.5	1.0	2.5
有機溶媒可溶性代謝物	(51)	-	-	0.2	0.5	0.2	0.2	0.1	0.2	0.0
	(52)	-	-	1.4	1.3	1.2	1.4	0.9	1.4	0.1
	(62)	-	-	0.8	0.7	0.7	0.7	0.9	0.5	0.9
	(39)	-	-	0.9	2.5	5.1	9.5	5.9	4.6	0.6
	(1)	99.0	-	80.0	67.0	40.4	17.0	12.5	4.8	0.7
	(24)	-	-	1.8	1.4	1.3	1.0	1.0	0.6	0.2
	(71)	-	-	1.4	0.6	0.6	0.3	0.9	0.4	0.2
	(34)	-	-	0.6	0.4	0.6	0.5	0.8	0.6	0.8
	(26)	-	-	0.4	0.5	0.3	1.2	1.8	2.3	3.7
	(25)	-	-	1.0	1.3	2.1	2.4	3.2	1.6	0.6
未同定	-	-	2.1	1.4	2.0	1.0	1.6	0.6	0.3	

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8 Drummer埴壤土における¹⁴C-アラクロールを用いた好気性フラスコ試験における代謝生成物の分布

代謝物	代謝物番号	Drummer埴壤土における代謝物の分布[処理量に対する割合(%)]								
		0日	1日	3日	7日	14日	21日	28日	50日	175日
水溶性代謝物	(50)	-	-	-	0.3	0.7	1.3	0.9	1.7	4.5
	(65)	-	-	-	0.3	0.6	1.6	2.9	5.3	3.9
	(59)	-	-	-	1.0	3.3	7.6	10.7	12.7	6.8
	(48)	-	-	-	2.2	6.7	11.8	16.5	24.9	18.6
	未同定	-	-	-	0.4	0.2	0.5	0.9	0.8	1.8
有機溶媒可溶性代謝物	(51)	0.6	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.3	0.2	0.0
	(52)	1.3	-	2.0	0.8	1.5	1.9	1.9	1.7	0.8
	(62)	0.6	-	1.2	1.6	1.2	1.2	0.7	0.7	0.1
	(39)	1.1	-	0.9	2.4	2.7	6.7	5.5	3.3	0.9
	(1)	87.7	-	83.4	82.9	73.2	47.4	29.9	14.0	1.6
	(24)	1.8	-	1.9	1.3	1.4	1.4	0.9	0.7	0.3
	(71)	1.5	-	1.4	1.3	0.9	0.9	0.4	0.5	0.3
	(34)	0.7	-	0.8	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3
	(26)	0.7	-	0.7	0.5	0.2	1.5	0.9	1.2	2.8
	(25)	1.0	-	1.0	1.0	1.0	0.6	1.4	1.2	0.4
未同定	2.1	-	1.7	2.6	1.5	1.2	1.4	1.4	0.4	

表9 Spinks砂壤土における¹⁴C-アラクロールを用いた好気性フラスコ試験における代謝生成物の分布

代謝物	代謝物番号	Spinks砂壤土における代謝物の分布[処理量に対する割合(%)]								
		0日	1日	3日	7日	14日	21日	28日	50日	175日
水溶性代謝物	(50)	-	-	-	0.4	0.4	1.7	1.7	1.7	1.9
	(65)	-	-	-	0.7	0.7	1.5	1.9	1.9	15.8
	(59)	-	-	-	8.5	8.5	11.2	19.7	19.7	13.4
	(48)	-	-	-	9.5	9.5	10.3	16.6	16.6	16.9
	未同定	-	-	-	1.6	1.6	0.3	2.9	2.9	1.4
有機溶媒可溶性代謝物	(51)	-	0.0	0.8	0.0	0.1	0.1	0.5	0.5	0.3
	(52)	-	1.0	1.3	1.3	1.2	1.5	1.7	1.7	1.2
	(62)	-	0.3	1.5	0.9	0.7	1.0	0.9	0.9	0.2
	(34)	-	0.2	1.2	10.2	3.7	5.2	7.1	7.1	1.1
	(1)	98.5	92.0	73.7	67.8	52.4	34.8	11.4	11.4	2.5
	(24)	-	2.0	2.4	0.9	2.2	1.6	0.6	0.6	0.3
	(71)	-	0.4	1.5	0.6	0.8	1.3	0.4	0.4	0.2
	(34)	-	0.2	1.3	0.2	0.7	0.5	0.3	0.3	0.2
	(26)	-	0.2	1.0	0.1	0.2	0.4	0.6	0.6	1.7
	(25)	-	0.2	2.0	0.1	1.0	1.2	1.4	1.4	0.6
未同定	-	0.6	2.4	0.9	1.6	1.9	0.9	0.9	0.7	

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 アラクロールの推定分解経路

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) 好氣的土壤代謝

(資料14-4)

試験機関 RCC 株式会社(スイス)
[GLP 対応]
報告書作成年 2002 年

放射能標識化合物: 下表に示す2種類のバッチ番号の放射能標識化合物を使用した。

名称	¹⁴ C-アラクロール	
化学名	2-chloro-2',6'-diethyl-N-(methoxymethyl)acetanilide	
化学構造式		
	*: ¹⁴ C-標識位置	
バッチ番号	C-2433.2 (略称:バッチ I)	1192-04.4 (略称:バッチ II)
比放射能	mCi/mMol (MBq/mg: RCCで再測定)	mCi/mMol (MBq/mg)
放射化学的純度 (RCC で再測定)	%	%
標識位置選定理由		

試験方法:

供試標識化合物¹⁴C-アラクロール溶液の調製:2種類の施用液を調製した。

施用液 I:

施用液 II:

供試土壤: 2 mmの篩に通した表1の特性の4種類の土壤(フランス、スペイン、スイス土壤)を使用した。

表1 供試土壌の採取地および特性

パラメーター*	土壌 I	土壌 II	土壌 IV	土壌 V
原産地	Bretagne 1 (フランス)	Mussing (フランス)	Spra 04 (スペイン)	Pappelacker (スイス)
バッチ番号	July/01	July/01	July/01	October/01
pH(塩化カルシウム)	5.8	7.5	7.7	7.44
有機炭素(g/100 g 土壌)	1.97	2.98	1.12	1.43
陽イオン交換容量 (meq/100g 土壌)	8.5	36.2	15.0	7.36
粒径分析(USDA、mm)				
土壌タイプ(USDA)	シルト質壤土	埴壤土	壤土	砂壤土
<0.002(粘土)%	19.42	34.15	21.45	8.31
0.002 - 0.05(シルト)%	61.24	44.32	31.49	23.58
>0.05(砂)%	19.34	21.52	47.06	68.11
最大含水量 [MWC; pF1.0(g/100 g 土壌)]	60.48	65.95	58.19	44.10
40%MWC(g/100 g 土壌)	24.19	26.38	23.28	17.64
バイオマス** (mg/100g)				
a) インキュベーション 開始時	50.9	82.7	84.3	31.0
b) インキュベーション 120 日後	17.3	30.2	24.3	17.7
c) インキュベーション 終了時	22.1(10°C)			

* AgroLab AG、CH-6031 Ebikon/スイスにて測定。

** 土壌中のバイオマスは試験期間中にRCC株式会社にて測定した。

インキュベーション条件:

図1 代謝フラスコ

施 用:

揮発性物質捕集剤:

試料採取:

20℃でインキュベートした土壌 (土壌 I、II、IV、V)	1, 3, 15, 23, 29/30, 58, 86, 120 日後
10℃でインキュベートした土壌 (土壌 I)	7, 30, 86, 120 日後

土壌微生物の検定:

分 析:

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 土壌抽出操作フローシート

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 腐植画分への分画化フローシート

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。

アラクロールの半減期等の算定:

結 果:

試験系の微生物活性;インキュベーション開始時における微生物バイオマスは、土壌I、II、IVおよびVにおいてそれぞれ509、827、843および310 mg微生物バイオマス炭素/kg乾土であった。インキュベーション終了時ではそれぞれ173、221(土壌I、10℃)、302、243および177 mg微生物バイオマス炭素/kg乾土であり、インキュベーション期間中に試験系における微生物活性が低下していることが示された。

物質収支;表2～6に土壌中および揮発性物質トラップから回収された放射性成分の施用放射能比(物質収支)と土壌中の残留物濃度の各推移を纏めた。

表2 土壌 I (Bretagne 1、20℃)における¹⁴C-アラクロールの物質収支

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。

表3 土壌 I (Bretagne 1、10°C)における¹⁴C-アラクロールの物質収支

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 土壌 II (Mussing、20°C)における¹⁴C-アラクロールの物質収支

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 土壌 IV (Spra、20°C)における¹⁴C-アラクロールの物質収支

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 土壌 V (Pappelacker、20°C)における¹⁴C-アラクロールの物質収支

土壌抽出液中の残留物;

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。

表7-1 土壌I(Bretagne 1、20℃)の抽出液中の放射性成分の分布(施用量%)

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7-2 土壌I(Bretagne 1、20℃)の抽出液中の放射性成分の分布 (mg e.q./kg)

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8-1 土壌I(Bretagne 1、10℃)の抽出液中の放射性成分の分布(施用量%)

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8-2 土壌I(Bretagne 1、10℃)の抽出液中の放射性成分の分布 (mg e.q./kg)

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9-1 土壌 II (Mussing、20℃)の抽出液中の放射性成分の分布(施用量%)

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9-2 土壌 II (Mussing、20℃)の抽出液中の放射性成分の分布 (mg e.q./kg)

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10-1 土壌 IV (Spra、20℃)の抽出液中の放射性成分の分布(施用量%)

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10-2 土壌 IV (Spra、20℃)の抽出液中の放射性成分の分布 (mg e.q./kg)

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11-1 土壌 V (Pappelacker, 20℃)の抽出液中の放射性成分の分布(施用量%)

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11-2 土壌 V (Pappelacker, 20℃)の抽出液中の放射性成分の分布 (mg e.q./kg)

結合残留物;

表12 土壌結合残留物中の腐植成分の分画結果

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。

分解速度；

図4 土壌中の¹⁴C-アラクロールの減衰曲線

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13 アラクロールの土壌中分解速度(DT₅₀およびDT₉₀)

アラクロールの20℃、好気条件におけるDT₅₀は土壌I、II、IV、Vにおいてそれぞれ、15.3日、17.1日、7.8日、10.9日であり、アラクロールの土壌中での分解は速いことが推測される。また、DT₉₀は26日から57日であった。10℃では分解はより緩やかであり、得られたDT₅₀およびDT₉₀はそれぞれ47日及び129日であった。

代謝経路； 以上の結果により、アラクロールおよびその分解生成物は、分解して主に土壌中の有機物と結合し、次いでさらに二酸化炭素に無機化されることが示唆される。

図 5 にアラクロールの好氣的土壌条件下における想定代謝経路を示す。

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 アクロールの土壌中における推定代謝経路

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。

参考資料

(3)土壌表面光分解

(資料 14-2)

試験機関 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 1979 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %以上

放射化学的純度 %以上

化学名;

供試土壌:

表 1 土壌の特性

試験方法:

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: 下表に示した通り有機溶媒の 画分は、ほとんどが未分解のアクロールであり72時間で85.4%であった、分解生成物としては、
(71)が唯一同定され、72時間後に4.5%
であった。

土壤微生物による分解速度に比べれば、土壤表面におけるアクロールの光分解は重要な分解経路にはならないと考えられる。日照時間が一日通常10時間であることを基にすれば、土壤表面におけるアクロールの半減期は約80日となる。

表 2 土壤中の光分解による¹⁴C—放射能の分布

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。

参考資料

(4)嫌気的水/底質土中代謝

(資料 14-2)

試験機関
報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能	mCi/mmole
化学的純度	%以上
放射化学的純度	%以上

化学名:

供試土壌:

表 1 使用した土壌の特性

供試水:

試験方法:

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:表2に示した通り、嫌氣的条件下の底土と自然水中でアラクロールは急速に分解され、1日後親化合物として残っていたのは67%だけで、消失半減期は約3~4日であった。検出された主要代謝物は、
した代謝物(52)であり、
画分には有意な代謝物はなかった。土壤に吸着された¹⁴C-放射能は高く、ある種の土壤中で
画分と結合すると報告した内容を裏付けた。

表 2 嫌氣的条件下でのアラクロールの代謝と¹⁴C-放射能の分布

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。

参考資料

(5) 土壌からの揮発性

(資料 14-2)

試験機関

報告書作成年 1979 年

供試化合物:

構造式;

化学名;

方法:

結果: 水/空気の分配率及び後述のフロイントリッヒの土壌吸着係数から、湿潤土壌からのアラクロール揮散率を計算すると、
であった。これは、アラクロールが湿った土壌から揮散しないことを示している。

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。

参考資料

(6)微生物に対する影響

以上の結果から、アラクロールは土壌微生物及びその活性に対して影響を与えないことが確認されている。

4. 水中運命

(1)加水分解運命

(資料 14-2)

試験機関

報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能	mCi/mmole
化学的純度	%以上
放射化学的純度	%以上

化学名:

供試水溶液:

試験方法:

結果: 表1に示した通り、アラクロールはどの水試料中でも安定であった。各試料採取時すべての試料について¹⁴C-放射能の97%以上が未分解のアラクロール(1)であり、約1%の(52)が含まれていた。含有量は培養期間を通じて変動しなかった。この結果、アラクロールの滅菌水中での半減期は24ヶ月以上と推定され、加水分解は環境中でのアラクロールの運命を左右する重要な経路ではないことが示された。

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 水中分解による¹⁴C-放射能分布

水試料	pH	分析項目	培養期間(25℃)				
			0日	8日	14日	23日	30日
緩衝液 (50ppm添加)	3	未分解アラクロール(%)	98.5	97.5	98.4	97.5	98.1
		水溶性未同定 ¹⁴ C (%)	0.3	0.9	0.5	1.1	0.6
		代謝物(52) (%)	1.15	1.57	1.31	1.38	1.25
	6	未分解アラクロール(%)	98.7	98.4	98.7	98.5	98.3
		水溶性未同定 ¹⁴ C (%)	0.2	0.4	0.5	0.6	0.6
		代謝物(52) (%)	1.0	1.21	0.75	0.94	1.11
	9	未分解アラクロール(%)	98.6	98.5	98.0	97.8	97.9
		水溶性未同定 ¹⁴ C (%)	0.4	0.7	0.9	1.0	1.1
		代謝物(52) (%)	1.35	0.77	1.12	1.19	0.95
自然水 (滅菌) (50ppm添加)	-	未分解アラクロール(%)	98.7	98.5	98.4	98.1	98.3
		水溶性未同定 ¹⁴ C (%)	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5
		代謝物(52) (%)	0.93	1.12	1.18	1.33	1.18
脱イオン水 (50ppm添加)	-	未分解アラクロール(%)	98.6	98.6	98.5	98.3	98.0
		水溶性未同定 ¹⁴ C (%)	0.3	0.4	0.4	0.5	0.7
		代謝物(52) (%)	1.12	0.96	1.05	1.18	1.4

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) 水中光分解運命

(資料14-5)

試験機関：日産化学工業株

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式；

*：¹⁴C標識位置

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

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %以上

供試水：日本薬局方精製水（以下蒸留水）及び小貝川河川水（以下自然水）を滅菌して使用した。自然水は2004年8月5日に茨城県水海道市箕輪町じょうそう橋付近にて採取した。蒸留水及び自然水の滅菌後のpHはそれぞれ6.6及び7.9であった。

光源：キセノンランプ（波長範囲 290nm～800nm、UV 特殊ガラスフィルター付）を設置した人工光照射装置 SUNTEST XLS+を使用した。

光強度：425W/m²（測定波長範囲 300nm～800nm）

試験方法：

結果：滅菌蒸留水及び滅菌自然水中の¹⁴C分布をそれぞれ表1及び表2に示した。

表1 滅菌蒸留水中の¹⁴C分布(原報告書 Table 8)

画分	処理後の経過時間(日)									
	照射区							暗所区		
	0	1	2	3	5	6	7	2	5	7
酢酸エチル画分	100.5 (1.01)	100.0 (1.00)	97.9 (0.98)	98.6 (0.99)	97.1 (0.97)	95.4 (0.95)	94.8 (0.95)	99.7 (1.00)	98.9 (0.99)	98.6 (0.99)
アラクロール	98.5 (0.99)	97.3 (0.97)	95.8 (0.96)	95.2 (0.95)	93.1 (0.93)	91.7 (0.92)	90.4 (0.90)	97.5 (0.98)	96.4 (0.96)	96.8 (0.97)
[39]	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	0.3 (0.00)	0.1 (0.00)	0.5 (0.01)	0.4 (0.00)	0.4 (0.00)	0.1 (0.00)	<0.1 (<0.01)	0.1 (0.00)
[65]	0.2 (0.00)	0.2 (0.00)	0.3 (0.00)	0.4 (0.00)	0.6 (0.01)	0.5 (0.01)	0.5 (0.01)	0.2 (0.00)	0.5 (0.01)	0.2 (0.00)
[13]	0.4 (0.00)	0.7 (0.01)	0.4 (0.00)	0.6 (0.01)	0.5 (0.01)	0.4 (0.00)	0.5 (0.01)	0.7 (0.01)	0.4 (0.00)	0.4 (0.00)
その他	1.5 (0.02)	1.8 (0.02)	1.2 (0.01)	2.3 (0.02)	2.5 (0.03)	2.5 (0.03)	3.1 (0.03)	1.1 (0.01)	1.6 (0.02)	1.1 (0.01)
水面分	0.2 (0.00)	0.6 (0.01)	0.8 (0.01)	1.0 (0.01)	1.0 (0.01)	1.5 (0.02)	2.1 (0.02)	0.3 (0.00)	0.4 (0.00)	0.4 (0.00)
有機トラップ ^o	—	—	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	—	—	—
アルカリトラップ ^o	—	—	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)	0.2 (0.00)	—	—	—
合計(回収)	100.8 (1.01)	100.6 (1.01)	98.8 (0.99)	99.7 (1.00)	98.2 (0.98)	97.0 (0.97)	97.1 (0.97)	100.0 (1.00)	99.3 (0.99)	99.0 (0.99)

数値は処理放射能に対する割合(%)を示した。—：未実施

申請者注) ()内の数値は処理濃度である1 mg/Lを基に申請者が濃度(mg/L)を算出した。

表2 滅菌自然水中の¹⁴C 分布 (原報告書 Table 9)

画分	処理後の経過時間 (日)									
	照射区							暗所区		
	0	1	2	3	5	6	7	2	5	7
酢酸エチル画分	100.3 (1.00)	98.7 (0.99)	98.3 (0.98)	98.3 (0.98)	96.0 (0.96)	94.1 (0.94)	93.6 (0.94)	100.0 (1.00)	98.8 (0.99)	98.5 (0.99)
アラクロール	98.0 (0.98)	96.4 (0.96)	95.0 (0.95)	93.1 (0.93)	90.6 (0.91)	86.1 (0.86)	80.1 (0.80)	97.8 (0.98)	97.0 (0.97)	96.6 (0.97)
[39]	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	0.2 (0.00)	0.6 (0.01)	0.7 (0.01)	1.7 (0.02)	2.6 (0.03)	0.2 (0.00)	0.2 (0.00)	0.4 (0.00)
[65]	0.3 (0.00)	0.6 (0.01)	0.7 (0.01)	0.4 (0.00)	0.2 (0.00)	0.2 (0.00)	0.5 (0.01)	0.2 (0.00)	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)
[13]	0.7 (0.01)	0.4 (0.00)	0.3 (0.00)	0.3 (0.00)	0.4 (0.00)	0.3 (0.00)	0.3 (0.00)	0.5 (0.01)	0.4 (0.00)	0.3 (0.00)
UK-1	0.1 (0.00)	0.1 (0.00)	0.3 (0.00)	1.4 (0.01)	1.2 (0.01)	1.4 (0.01)	3.4 (0.03)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)
その他	1.3 (0.01)	1.2 (0.01)	1.8 (0.02)	2.5 (0.03)	2.8 (0.03)	4.5 (0.05)	6.7 (0.07)	1.4 (0.01)	1.1 (0.01)	1.1 (0.01)
水画分	0.4 (0.00)	0.9 (0.01)	1.5 (0.02)	2.1 (0.02)	2.2 (0.02)	3.1 (0.03)	3.8 (0.04)	0.5 (0.01)	0.5 (0.01)	0.5 (0.01)
有機トラップ ^o	—	—	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	—	—	—
アルカリトラップ ^o	—	—	<0.1 (<0.01)	0.1 (0.00)	0.2 (0.00)	0.2 (0.00)	0.3 (0.00)	—	—	—
合計 (回収)	100.7 (1.01)	99.5 (1.00)	99.8 (1.00)	100.4 (1.00)	98.4 (0.98)	97.4 (0.97)	97.6 (0.98)	100.5 (1.01)	99.3 (0.99)	99.0 (0.99)

数値は処理放射能に対する割合 (%) を示した。— : 未実施

申請者注) () 内の数値は処理濃度である 1 mg/L を基に申請者が濃度 (mg/L) を算出した。

アラクロールは光照射時間の経過とともに減少した。10 %以上の主要な分解物は検出されなかった。マイナー分解物として、[39]及び少なくとも1個の未知分解物が検出された。[13]および[65]が検出されたが、光照射0日後試料中にも含まれており、アラクロール由来の分解物ではないと判断した。生成量は5%未満であるが、水酸化ナトリウムトラップ^o中に放射能が検出され、二酸化炭素への無機化が示唆された。一方、暗所下でのアラクロールの分解は認められなかった。

アラクロールの照射区における推定半減期を算出した。以下にアラクロールの消失曲線及び推定半減期を示した。

推定半減期

化合物名	照射区 (日)				暗所区 (日)	
	実験値		北緯 35° 春の 太陽光換算値			
	滅菌蒸留水	滅菌河川水	滅菌蒸留水	滅菌河川水	滅菌蒸留水	滅菌河川水
アラクロール	58	27	250	116	—	—

— : 計算不可

アラクロールの推定分解経路を以下に示した。

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。

アクロールの水中における推定光分解経路

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。

参考資料

(3)水中光分解

(資料 14-2)

試験機関

報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %以上

放射化学的純度 %以上

化学名;

試験方法:

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: アラクロールは滅菌純水中で安定であると報告されている。本試験で、増感剤としてアセトンを2%加え、より自然に近い条件下で光分解試験を行った結果、アラクロールは速やかに分解し半減期は13時間、90%消失は42時間であった。表1に

同定さ

れた化合物の割合を示した。

(39)が24時間で、13.1%に達した主要な化合物であったが、60時間後では、6.2%に減少した。

水溶性の光分解生成物は60時間で40%に達したが、¹⁴C-放射能分析をした結果、最高6%以下で、低分子の水溶性成分が多数存在することがわかった。

アラクロールは光学的にさまざまな分解生成物を生ずるが、光化学的分解は環境に対する危険性を示すことはなかった。

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 1 光分解生物の分布

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。

参考資料

(4)水中からの揮発性

(資料 14-2)

試験機関

報告書作成年 1979 年

供試化合物:

構造式;

化学名;

試験方法:

結果: アラクロールの水溶解度は、24℃で240 μ g/mlであり、また蒸気圧は24℃で 2.2×10^{-5} mmHgである。¹⁾

これらを用いて、水/空気配分率を求めたところ、であり、アラクロール
の水からの揮発性は低いことを示している。

参考資料

(5)好氣的条件での水中代謝

(資料 14-2)

試験機関
報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能	mCi/mmole
化学的純度	%以上
放射化学的純度	%以上

化学名:

供試水:

試験方法:

結果: 下表に示した通り、自然水中の代謝では、30日の培養後アラクロール残留量は89%、水溶性¹⁴C-放射能は2.1%であった。したがって、アラクロールの代謝運命において好氣的条件での水中代謝は重要性を持たないと考えられる。

表 1 好氣的条件での水中代謝、¹⁴C-放射能の分布

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。

表 2 画分における代謝物分布

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。

5. 土壌吸着性試験

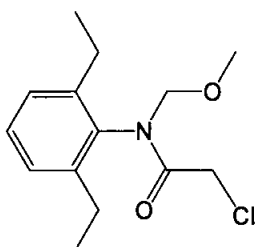
(1) 土壌に対する吸着

(資料 14-1)

試験機関 (財)日本食品分析センター
報告書作成年 1990年

供試化合物: 非標識体 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]

構造式;



検体の純度; % (分析用標準品)

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

供試土壌: 以下に示す4種類の土壌を用いた。

項目	I	II	III	IV
土壌採取場所No.	13	17	19	20
土壌群名	細流 グライ土	—	—	—
採取場所	石川農試	岡山農試	植調 熊本試験地	日植防 宮崎試験農場
土性	軽埴土	砂質埴輪埴土	シルト質埴埴土	砂土
砂(%)	53.1	60.5	30.6	87.1
シルト(%)	19.6	17.5	49.7	5.7
粘土(%)	27.3	22.0	19.7	7.2
有機炭素含有率 (%)	1.02	0.69	12.91	1.5
pH H ₂ O	7.1	6.7	7.4	7.2
KCl	5.8	5.5	6.7	6.3
陽イオン交換容量 (me/100g)	20.3	8.7	49.9	7
リン酸吸収係数	720	350	1850	660
粘土鉱物の種類	モンモリロナイト カオリン鉱物	ハロサイト	アロフェン パーミキュライト	アロフェン ハロサイト
土壌水分含有量(%)	3.3	2.7	23.9	1.7

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。

試験方法:

結果:試験の結果を以下の表に示した。

	土壌	OC%	1/n	K _F	K _{Foc}
I	軽埴土	1.02	0.939	8.05	789
II	砂質埴輪壤土	0.69	0.844	1.01	147
III	シルト質埴壤土	12.91	0.793	20.02	155
IV	砂土	1.50	0.867	0.919	61

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。

参考資料

(2) 土壌に対する吸着、脱着試験

(資料 14-2)

試験機関
報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能	mCi/mmole
化学的純度	%以上
放射化学的純度	%以上

化学名;

供試土壌:

表 1 使用した土壌の特性

試験方法:

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: 下表に示した通り、アラクロールのフロイントリッヒ吸着係数は、Ray土壌で1.5、底土で12.8であり、底土試料に極めて良く吸着されることが明らかになった。

表 2 土壌に対するアラクロールの平衡吸着

土壌	1/n	K	r^a	Koc ^{a)}
Ray微砂壤土	1.161	1.468	0.9826	122.3
底土	0.863	12.83	0.9974	916.4

a) 報告書中のデータを元に申請者が計算

脱着については、Ray土壌で吸着されたアラクロールの84~94%が水に溶脱し、土壌に残ったのは6~16%だけであった。底土では水に溶脱したアラクロールは19~55%のみであった。底土からのアラクロールの脱着が困難なのは底土のフロイントリッヒ吸着係数Kが大きかったことを反映していた。

表 3 アラクロールの土壌に対する吸着・脱着率

土 壌	初期濃度 (ppm)	吸着率 (%)	脱着率 (%)
Ray微砂壤土	0.1	73.9	28.2
	1.0	77.8	28.2
	5.0	66.7	26.5
	10.0	71.8	23.3
底 土	0.1	14.3	15.3
	1.0	21.3	15.5
	5.0	26.2	19.8
	10.0	23.7	43.1

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。

参考資料

(3) 土壌カラムによる浸透移行性

(資料 14-2)

試験機関
報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式:

*:
比放射能 mCi/mmole
化学的純度 %以上
放射化学的純度 %以上

化学名:

供試土壌:

表 1 使用した土壌の特性

試験方法:

結果:表2、表3、表4に浸透移行性試験の結果を示した。アラクロールの浸透移行性は土壤のタイプにより、かなり異なり、吸着係数、有機物含量との相関関係を示していた。

土壤からの溶離液を分析した結果、
画分で、ほとんどがアラクロール(1)と代謝物(52)であった。また、
土壤では ^{14}C -放射能の0.5%しか溶離液中に検出されず、その代謝物は
20%、(52)が23%、代謝物(13)が19%、
(24)が5%であり、この土壤ではアラクロールは強固に結合することが示された。

処理後30日間エイジングした土壤カラムを使った試験では、溶離液の
画分 ^{14}C -放射能が減少(33日目の8%から68日目の20%)するのに伴い、画分の ^{14}C -
放射能が増加(33日目の8%から68日目の84%)した。表3に示したとおり、これらの代謝
物を分析した結果、画分では数種類の代謝物が同定されたが処理した ^{14}C -
放射能の0.7%を超えるものはなかった。また、画分では
代謝物(59)と代謝物(48)が主要代謝物であったが画分
中 ^{14}C -放射能の最大2.3%に過ぎず、また、代謝物(50)の微増
傾向も見られたが最大でも処理した ^{14}C -放射能の0.2%にしか過ぎなかった。このカラム
の土壤中では、が最大部で82%、7と8番目のセグメントに34%あり、
は最上部で11.7%、7と8番目のセグメントに約40%あった。

溶離液中の代謝物は、好氣的土壤代謝試験で同定された代謝物と同じであった。

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 2 土壌カラムと溶出液中 ^{14}C —放射能の分布

表 3 30日間エージングした 土壌からの溶離液の分析結果

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。

表 4 30日間エイジングした 土壌の分析

6. 生物濃縮性試験

(資料No. 14-6)

試験機関 Bionomics EG & G, Inc.
報告書作成年 1974年

被験物質：¹⁴C標識アラクロール

供試生物：ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)

体長：平均55 mm, 体重：平均3.0 g

流水温度20℃の水槽で最低30日間馴化した。

方法:

試験水供給方法 連続流水式

試験水槽 30L容水槽

供試開始時 100匹/試験区(暴露開始時)

暴露期間 35日間

排泄期間 28日間

試験濃度 第1試験区0.25 mg/L、第2試験区0.01 mg/L

溶存酸素濃度 >5.0 mg/L

試験水温 20±1℃

原液調製法 被験物質をアセトンに溶解し原液を調製した。

分析回数 試験水の分析は暴露1, 3, 7, 10, 14, 21, 28, 35日後、供試魚分析は暴露1, 3, 7, 10, 14, 21, 28, 35日後及び排泄1, 3, 7, 10, 14, 21, 28日後に実施した。

結果:

(1) 試験水中の放射能濃度(mg/L)

試験区(mg/L)	取込期間(日)							
	1	3	7	10	14	21	28	35
0.25	0.28	0.32	0.35	0.33	0.30	0.29	0.32	0.34
0.01	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.014	0.013

試験水中の被験物質濃度は、0.25 mg/L試験区で0.28-0.35 mg/L(平均:0.32 mg/L)、0.01 mg/L試験区で0.012-0.014 mg/L(平均:0.012 mg/L)であった。

(2) 可食部中の放射能濃度(mg/kg)

試験区(mg/L)	取込期間(日)							
	1	3	7	10	14	21	28	35
0.25	4.63	8.42	9.60	10.38	11.98	15.28	17.20	13.54
0.01	0.23	0.35	0.71	0.91	0.66	1.25	1.47	1.08

可食部中放射能濃度は、0.25 mg/L試験区で4.63-17.20、0.01 mg/L試験区で0.23-1.47であった。

(3) 可食部の濃縮係数

試験区(mg/L)	取込期間(日)							
	1	3	7	10	14	21	28	35
0.25	14.5	26.3	30.0	32.4	37.4	47.8	53.8	42.3
0.01	19.2	29.2	59.2	75.8	55.0	104.2	122.5	90.0

可食部の濃縮係数は、0.25 mg/L試験区で14.5-53.8、0.01 mg/L試験区で19.2-122.5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。

【申請者による魚体全体の濃縮係数の試算】

外挿法と統計データによる濃縮係数

試験区 (mg/L)	可食部濃度 (mg/kg)			非可食部濃度* (mg/kg)			魚体中濃度** (mg/kg)			魚体濃縮係数***		
	21	28	35	21	28	35	21	28	35	21	28	35
0.25	15.28	17.20	13.54	178.8	201.2	158.4	106.8	120.3	94.7	333.9	375.8	295.8
0.01	1.25	1.47	1.08	10.0	11.8	8.6	6.2	7.2	5.3	512.5	602.7	442.8

暴露21-35日における平均全体魚濃縮係数は、0.25 mg/L試験区で335、0.01 mg/L試験区で519であった。

申請者注) *:暴露期間21-35日において、暴露35日の非可食部濃度比(0.25 mg/L試験区で11.7倍、0.01 mg/L試験区で8.0倍)を用いて非可食部濃度を算出。
 **:ブルーギルの統計データ(可食部/非可食部重量比=0.44/0.56)から全体魚中濃度を算出。
 ***:平均水中濃度を用いて濃縮係数を算出。

(4)観察 供試魚に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。

供 試 土 壤: 試験で使われた土壌の特性を下表に示した。

表 1 使用された土壌の特性

結 果: 水中、魚のアラクロール濃度の消長を表2に示した。30日間の暴露期間中、水中の ^{14}C -放射能濃度は初日の0.022ppmから30日目の0.10ppmまで上昇した。魚肉部、魚体全体、非可食部組織中の最大平均濃度はそれぞれ0.49、0.79、1.4ppmであった。以上の濃度から、魚肉部、全魚体、非可食部組織の生物濃縮係数(bioconcentration factor)はそれぞれ5.8、11、15であった。暴露期間終了後、魚を清浄水に移すと、14日目までに蓄積していた放射能の73%以上が魚体の組織から消失した。以上の結果は、アラクロールが魚及び水生生物に危害を与えないことを示している。

表 2 暴露・浄化期間中のアラクロールの水中及び魚中濃度

代謝分解のまとめ

動物代謝：

げっ歯類におけるアラクロールの主要排泄経路は尿及び糞で、急速な初期排泄と、それに続くゆっくりとした排泄過程が存在した。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が、組織中の放射能残存率は全般に低かった。

アラクロールのげっ歯類における代謝はまず ()及び ()を競合的に受ける。 ()は ()及び ()を介してさらに代謝され、 ()はさらに ()または ()で ()を受けることが示された。

ラットの代謝では、Sprague-Dawley系ラットとLong-Evans系ラットの代謝はきわめてよく似ていた。また単回と慢性投与、あるいは経口か静脈投与などの投与経路によるアラクロールのラットにおける代謝は大きな影響を受けないことがわかった。さらに若齢、加齢による影響ほとんどないことが示された。

げっ歯類の中ではマウスは ()が尿中に多く出現し、マウスでは ()および ()代謝物はラットに比べ少なかった。アラクロールの ()が ()に置換して生成した ()は、ラットの糞中に多量に検出されたが、マウスでは少なかった。これらは、ラットが代謝過程において、胆汁排泄、腸内での代謝、腸内代謝物の腸肝循環及び肝における酸化の促進が盛んであることが示唆された。ラットでみられた代謝物組成における性差はマウスでは顕著ではなかった。サルでは、ラットに比べて代謝物の組成は単純で、これら主要代謝物3種、即ち、 ()が置換した ()、 ()、 ()の相対的生成率は高かったことから、代謝の程度においてラットとサルの間には差があることが示唆された。

げっ歯類の代謝では ()は、 ()を経てさらに ()を受け、 ()および ()、 ()代謝物を生成する。この系で生成する ()は、特にラットでは、鼻部の腫瘍発生に関連している可能性の高い活性中間体である ()代謝物を多量に生成する。オートラジオグラフィの結果、ラット、マウスで、腸及び鼻甲介に放射能の蓄積がみられたがラットにおいて特に鼻甲介への蓄積が顕著だった。

*In vitro*試験において、ラットの鼻部組織においてアラクロールを ()代謝物の () ()

()へ代謝する能力が有意に高いことが示された。アラクロールに暴露されたヒトの鼻部組織における () ()の潜在的生成能力は無視し得るものであった。すなわち、ラットの鼻甲介はアラクロールを高濃度の反応性の高い ()代謝物 ()に変換する特異的な代謝能力を有していることを示唆している。

植物代謝：

トウモロコシ、大豆、ホウレンソウにおいてアラクロールは土壌を介してわずかに茎葉部に吸収され、また、さらにトウモロコシ、大豆では少量、種実部に吸収移行がみられた。トウモロコシ、大豆、ホ

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。

ウレンソウにおけるアラクロールの代謝は、げっ歯類と同様にその後、及びのにより多数の二次代謝物を生成した。大豆の種実部の主たる生成物であった。また、トウモロコシ、大豆ではとのによる代謝物が多く検出された。植物代謝では、アラクロールのの開裂は認められなかった。一部大豆で認められたは、土壤代謝物の吸収による可能性もある。

トウモロコシ、大豆、ホウレンソウで検出された代謝物の前駆体をヤギ、ニワトリに反復投与した。ヤギ、ニワトリは、急速に主として尿中にこれらの代謝物を未変化のまま、あるいは代謝物として排泄し、蓄積は認められなかった。

土壤中運命：

アラクロールの土壤中での半減期は19～27日で、微生物により土壤中で容易に分解され多種の代謝物を生成した。主要な代謝物はのによって生成したおよびとを経て生成するであった。土壤抽出物の酸加圧加水分解試験ではのみが生成したことから、土壤代謝により生成する代謝物のは変化を受けないことが確かめられた。

環境中運命：

アラクロールは化学的加水分解をほとんど受けないが、水中で光分解を受ける。また、アラクロールは土壤に強く吸着され、また土壤カラム試験からも浸透移行性が非常に低いことが示された。したがってアラクロールは、環境中で拡散せず土壤にとどまるものの、微生物分解、光分解を受けるため蓄積性をもたない。また、水生生物における濃縮性も蓄積性も認められなかった。

まとめ：

以上のことから、アラクロールは生物体内でとにより急速に解毒され、特に霊長類では代謝物として急速に尿中に排泄され、植物体中及び土壤中では容易に代謝分解を受けることが示された。ラットと霊長類との間の代謝における明らかな種差は、ラットでみられた催腫瘍性反応が霊長類にあてはまらないことを示した。植物土壤中に生成する代謝物はすべて加水分解すると、またはとして回収できた。

表 I 動物、植物及び土壌における代謝分解生成物 (続き)

代謝物分解生成物	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)	(28)	(29)	(30)	(32)	(33)	(34)	(35)	(36)	(37)
動物															
植物															
土壌															
水中															

表 I. 動物、植物及び土壌における代謝分解生成物 (続き)

	(38)	(39)	(40)	(41)	(42)	(43)	(44)	(45)	(46)	(47)	(48)	(49)	(50)	(51)	(52)
動物															
植物															
土壌															
水中															

表 I 動物、植物及び土壌における代謝分解生成物(続き)

	(53)	(54)	(55)	(56)	(57)	(58)	(59)	(60)	(61)	(62)	(63)	(65)	(66)	(67)	(69)
動物															
植物															
土壌															
水中															

表 I 動物、植物及び土壌における代謝分解生成物 (続き)

代謝物分解生成物	(70)	(71)	(78)	(79)	(80)	(81)	非抽出	CO ₂	未同定	投与量に対する回収率		
動物												
植物												
土壌												
水中												

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. 散布者暴露試験

(資料 15-1~6)

目的：化学物質の安全性の評価には、その物質の固有の毒性反応をひき起こす能力と、その物質に人々が暴露する可能性の両方を考慮する必要がある。したがって化学物質への暴露による危険度を正しく評価するためには、動物試験で用いられた投与量と人間にとって予想される暴露量を比較しなければならない。

動物実験で認められたアラクロールのラットにおける発がん性が人間に対してどのくらい危険度を有するかを評価する為には現実に予想される暴露量を把握することが必要であり、中でもアラクロール除草剤の散布にたずさわる作業者に対する安全性を確認する為には、散布作業時における真の体内暴露量の測定法を確立し、現実に予想される暴露量を求めることが不可欠であった。

この目的の為に米国において一連の試験が実施され、まず、パッチモニタリング法及び気中濃度測定法を用いた米国慣行散布形態による散布者暴露試験(資料15-1)、ヒトの皮膚を用いた*in vitro*浸透性試験(資料15-3)、アカゲザルにおける*in vitro*経皮浸透性試験(資料15-4)及び静脈内投与による薬理動態学的試験(資料12-8)が実施された。しかし、米国と日本ではラッソー乳剤の散布形態に大きな違いがあること及び米国の試験で用いたパッチモニタリングによる全身暴露量の推定が必ずしも真の体内暴露量を反映していないことから、日本において新たに散布者暴露試験(資料15-2)を実施した。その試験では、日本の慣行散布形態(無蓋トラクター散布及び背負い式動噴による散布)に従うと共に、代謝物の尿中排泄率を測定し、アカゲザルを用いた試験で求められた薬理動態のデータから体内暴露量を求める方法をとった。また、比較のためパッチモニタリング法及び気中濃度測定法による経皮及び吸入暴露量の推定も行った。

さらに、散布作業時に防護衣、防護ゴム手袋等によってどの程度暴露を防ぐことができるかを推定するために、ゴム手袋の浸透性試験(資料15-5、6)を独立して実施すると共に、散布者暴露試験において、衣服の内と外の付着量の違いを測定し、防護衣の浸透性も測定した。

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。

(1)米国における散布者暴露試験

(資料 15-1)

試験機関

報告書作成年 1981年

供試化合物：

構造式；

化学名；

供試薬剤；

試験方法：

試験区（ ）；

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。

試料採取；

ガーゼパッチ試料；

分 析；

結 果；

表 1 ラッソナー乳剤空中散布作業者のアラクロール暴露

表 2 ラッソンー乳剤地上散布作業者のアラクロール暴露

表 3 ラッソナー乳剤地上散布作業者のアラクロール暴露

表 4 ラッソニーⅡ粒剤地上散布作業者のアラクロール暴露

表 5 ラッソナーII粒剤地上散布作業者のアラクロール暴露

表 6 プロパー型移し換えシステム作業者のアラクロール暴露

表 7 全身暴露量推定値吸入/経皮暴露合計

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 タンク充填作業時の防護ゴム手袋へのアラクロールの付着

以上のデータから、通常の農作業での圃場作業者のアラクロール暴露による全身暴露量は主としてアラクロールの皮膚表面への付着によるものであると、結論することができる。また、防護手袋の使用によってアラ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。

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) 日本における散布者暴露試験

(資料 15-2)

試験機関

報告書作成年 1985 年

供試化合物：

構造式：

化学名：

供試薬剤：

試験方法：

散布量；

試験区；

()

試料採取；

分 析；

結 果：ラッソー乳剤の散布作業によって体内に取り込まれたアラクロールは、散布作業後5日以内に速やかに体外に排泄された。図1に12時間単位での尿中代謝物排泄量（アラクロール換算）を各試験区について示した。体内に取り込まれたアラクロールは、散布/薬剤調製直後から24時間以内に最も多く排泄された。尿中代謝物濃度が、一番高濃度で検出されたトラクター散布試験区における排泄率は、24、48、72、96時間でそれぞれ総排泄量の66～74、88～92、94～98、97～100%であった。これらの結果は、アカゲザルにおける薬理動態及び代謝試験（資料12-7、8、9）の結果と良く一致していた。

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。

図1 尿中に排泄されたアラクロール代謝物の消長

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。

表 1 尿中に排泄されたアクロール代謝物から求めた体内暴露量

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 2 ガーゼに付着したアラクロールから求めた体表面暴露量

表 3 アラクロールの体部位別付着量

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 4 アラクロールの作業ズボンへの浸透

表 5 シリカゲルに吸着したアラクロールから求めた吸入暴露量

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。

(3) ヒトにおける *In Vitro* 経皮浸透性試験

(資料 15-3)

試験機関
報告書作成年 1981年

供試標識化合物：

構造式；

化学名；

供試薬剤：

供試材料：

試験方法：

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。

投 与；

試料採取；

分 析；

結 果：表1に5検液のアクロール浸透データを示した。全体的に浸透率は低く、5検液中4検液は平均1%未満であり、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%にすぎなかった（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 \geq ラッソーN>ラッソーN散布用希釈液）。

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 アラクロールのヒト経皮浸透率

図 2 アラクロール経皮浸透率—真皮のみ/表皮・真皮

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 アラクロールのヒト経皮浸透率及び回収率

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。

(4) アカゲザルにおける経皮吸収試験

(資料 15-4)

試験機関

報告書作成年 1984年

供試標識化合物：

構造式；

化学名；

供試動物：

試験方法：

投与；

表 1 投与方法及び採取試料

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。

分 析 ;

結 果 :

アラクロールの体内吸収量（経皮浸透）は本試験データとアラクロールの静脈内投与試験（資料12-8）で得られたデータを合わせることによって推定できる。静脈内投与試験では、体内暴露（静脈内投与）量の平均96.4%が投与後10日間の排泄物（尿及び糞）中に回収され、尿のみでは86.7%であった。したがって本試験におけるアラクロールの体内吸収量は次式のように8.5%であった。したがって本試験におけるアラクロールの体内吸収量は次式のように8.5%であると推定される。

$$\frac{\text{経皮投与試験における排泄物中に投与量の8.1\%が回収された}}{\text{静脈内投与試験における排泄物中に投与量の96.4\%が回収された}} = 8.4\%$$

あるいは、

$$\frac{\text{経皮投与試験における尿中に投与量の7.5\%が回収された}}{\text{静脈内投与試験における尿中に投与量の86.7\%が回収された}} = 8.7\%$$

平均 8.5%

放射能の尿中排泄は希釈液及び原液投与後24時間及び48時間以内にそれぞれ73%及び91%完了していた。尿中排泄量は体内吸収量の88.2%に相当する。

$$\frac{\text{投与量の7.5\%が尿中に吸収される}}{\text{投与量の8.5\%が体内に吸収される}} = 88.2\%$$

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。

したがって、24時間以内に尿中に回収された放射能は、体内吸収量の64% (0.73×0.882) に相当する。同様に48時間以内に尿中に回収された放射能は、体内吸収量の80% (0.91×0.882) に相当する。

表 2 アラクロールの経皮暴露による回収率

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。

(5) ゴム手袋に対する浸透性に関する試験

(資料 15-5)

試験機関

報告書作成年 1981年

供試化合物：

構造式；

化学名；
供試薬剤；

供試材料：

試験方法：

薬剤処理；
試料採取；
分析；

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：

本試験で設定した「最悪の場合」に匹敵する「圃場条件」ではありえないと考えられるので、市販手袋の少なくとも4種は、通常の使用条件下でラッソー乳剤を扱う作業者を適切に防護できると結論する。

表 1 手袋8種に対するアラクロールの浸透性

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。

(6) ゴム手袋素材に対する浸透性に関する試験

(資料 15-6)

試験機関

報告書作成年 1981年

目的：米国で市販されている手袋8種類の素材をアラクロール乳剤原液または散布用希釈の入ったセルと生理食塩水の入ったセルに挟んで、アラクロール及び溶媒モノクロルベンゼン(MCB)の浸透性を検討した。

供試化合物：

構造式；

化学名；

供試薬剤；

供試材料；

試験方法：

薬剤処理；

無限用量法；

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。

有限用量法；

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。

試料採取；

分 析；

結 果：

ラッソー乳剤原液を用いた有限用量法試験の結果から、シュアティ天然ゴム以外の供試手袋は、すべて最低10時間の防護性能を備えていることが判明した。

表 1 無限量法及び有限用量法によるアラクロール及びモノクロルベンゼン (MCB) の破過時間

総合考察：米国と日本それぞれの慣行散布形態に従って実施した散布暴露試験の結果、散布作業者のアラクロール暴露は主として皮膚付着による経皮暴露によることが判明した。散布者暴露試験の中で実施した防護衣の浸透性及び独立したゴム手袋の浸透性試験等の結果から、適切な防護衣や防護手袋を使用することで経皮暴露量は大きく減少させることができると考えられる。

日本における散布者暴露試験において実施した、代謝物の尿中排泄率の測定の結果はアカゲザルにおける薬理動態及び代謝試験の結果と良く一致しており、体内に取り込まれたアラクロールは、散布作業後5日以内に速やかに体外に排泄された。測定された尿中排泄量の値をアラクロールのアカゲザルにおける薬理動態試験で得られた尿中総排泄率（88%）で補正し、体内取り込み量を求めた。さらにその値を薬剤散布量及び作業者の体重で標準化して、単位あたりの推定体内量暴露を求めた。

このように、一連の試験によってアラクロールの散布者に対する暴露量の推定が可能になり、求められた値を食物を通じた暴露量とともに総合的に評価することにより、ラットにおいて認められたアラクロールの催腫瘍性反応を人間に対して外挿する場合どのくらい危険度を有するのかを定量的に評価することが可能になった。

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。

[附] アラクロールの開発年表