

(7) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物 B)

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (代謝物 B: 0、100、300 及び 900 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

900 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、死亡が 1 例、排尿行動増加、立毛、体重増加抑制、腎絶対重量増加、全同腹児死亡 (3 腹) が認められた。同群の胎児では、波状肋骨及び肋骨肥厚の発生頻度が有意に増加 (14.6%) したが、この発生頻度は背景データ (0~18.6%) の範囲内であり、また、この変異を持つ胎児を有する母動物数 (各群 4~6 例) には有意な増加はみられなかったことから、これは検体投与によるものとは考えられなかった。

本試験において、900 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児には悪影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 900 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 B)

ヒマラヤウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (代謝物 B: 0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、糞排泄減少、うずくまり、赤色尿排泄、摂餌及び飲水行動減少が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群では流産が 1 例、死亡が 1 例、200 mg/kg 体重/日投与群では流産が 4 例、死亡が 5 例認められた。胎児ではいずれの投与群でも毒性影響は観察されなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産、死亡等が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(9) 2 世代繁殖試験 (ラット) (代謝物 Z)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) に混餌 (代謝物 Z: 0、200、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の親動物及び児動物においても投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 10,000 ppm (P 雄: 702 mg/kg 体重/日、P 雌: 890 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 821 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 1,010 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

(参照 2)

(10) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物 Z)

Wistar ラット (一群雌 20~21 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (代謝物 Z: 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 脱イオン水) 投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児に投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、17)

(11) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 Z)

ヒマラヤウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (代謝物 Z: 0、64、160 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、160 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量減少が、胎児で片側性または両側性の腰肋の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 64 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、5、17)

1.3. 遺伝毒性試験

グルホシネートアンモニウム塩 (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、出芽酵母を用いた遺伝子変換/DNA 修復試験、分裂酵母及びマウスリンパ球細胞を用いた前進突然変異試験、ヒトリンパ球細胞及びヒト末梢血培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

表 40 に示されているとおり、いずれの試験においても結果はすべて陰性であったことから、グルホシネートアンモニウム塩 (原体) に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3)

表 40 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	50~10,000 µg/7 ⁺ 1スト	陰性
	遺伝子変換/DNA 修復試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4)	1,000~10,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2her 株)	5~1,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性 ¹⁾
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	0.08~250 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	125~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンパ球細胞 (L51784Y TK+/-)	50~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	1~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血培養細胞	46.4~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	26.2~5,240 µg/mL	陰性
	in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0, 100, 200, 350 mg/kg 体重 (単回経口投与)

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下
1) 500µg/7⁺V-ト以上で致死作用

代謝物 B、F 及び Z について、細菌を用いた復帰突然変異試験、分裂酵母を用いた前進突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト A549 細胞を用いた UDS 試験、ヒトリンパ球細胞、チャイニーズハムスター V79 細胞及び骨髄細胞を用いた染色体異常試験、NMRI マウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

表 41 に示されているとおり、いずれの試験においても結果はすべて陰性であったことから、代謝物 B、F 及び Z に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、17)

表 41 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果		
B	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	4~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性 ¹⁾	
		前進突然変異試験	<i>S. pombe</i> (P1 株)	313~10,000 mg/mL (+/-S9)	陰性	
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	100~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	
		UDS 試験	ヒト A549 細胞	1~2,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	
		染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.1~1.52 mg/mL: 24 時間 (+/-S9) 1.52 mg/mL: 48 時間 (+/-S9)	陰性	
	in vivo	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	0, 100, 333, 1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	
		小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0, 200, 600, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	
		in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	1.6~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
			染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	24.3~1,820 µg/mL (+/-S9)	陰性
			Z	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞				582~1,550 µg/mL (+/-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	444~1,190 µg/mL (+/-S9)			陰性	
UDS 試験	ヒト A549 細胞	1.3~1,330 µg/mL (+/-S9)			陰性	
UDS 試験	ヒト A549 細胞	0.6~582 µg/mL (+/-S9)		陰性		
染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.6~5.0 mg/mL: 24 時間 (+/-S9) 5.0 mg/mL: 48 時間 (+/-S9)		陰性		
染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	3~5,000 mg/mL (-S9) 3~4,750 mg/mL (+S9)		陰性		
染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	154~1,550 µg/mL (+/-S9)		陰性		
in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	222~2,220 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性		

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下
1) 500µg/7⁺V-ト以上で弱い抗菌性あり

1.4. その他の試験

(1) 28日間強制経口投与毒性及びメカニズム試験 (イヌ)

イヌを用いた1年間慢性毒性試験[11. (1)]において、8.5 mg/kg 体重/日以上投与群で間代性・強直性痙攣などの症状がみられ死亡例もみられたことから、本試験は検体の中枢神経系への作用を含めた毒性発現機序を解明する目的で実施された。

ビーグル犬(一群雌雄各6匹)にグルホシネートを0、1及び8 mg/kg 体重/日の用量で、最初の1~18日間は非標識体を、19~28日までは¹⁴C-グルホシネートを反復経口投与して、一般毒性の他に神経毒性検査、脳内伝達物質を含む各種物質の動態の測定、グルタミン合成酵素活性の測定が実施された。また、検体の組織中レベルの変化と生体恒常性の生理的変動との関連性をみるために、検体の体内分布及び代謝についても観察された。

その結果、8 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の中脳及び小脳並びに同群雌の脊髄におけるグルタミン合成酵素活性の低下がみられた。8 mg/kg 体重/日投与群の雌では、毒性作用として摂餌量低下及び体重増加抑制が認められた。1 mg/kg 体重/日投与群では毒性学的に意義のある変化は認められず、無毒量は1 mg/kg 体重/日と考えられた。また、本試験の結果から神経伝達物質を含めた物質の動態又は検体の代謝分布に毒性発現を示唆する変化は得られず、本検体の毒性発現の作用機序の解明には至らなかった。(参照2)

(2) ラットにおける単回脳室内/静脈内投与後の脳内カテコールアミン及びグルタミン合成酵素測定 (親化合物及び代謝物B)

高用量のグルホシネートを暴露したラット及びマウスに観察された1~4時間の潜伏期の後の痙攣に関連し、これらの潜伏期間中に脳の各部位におけるカテコールアミン濃度又はグルタミン合成酵素活性が静脈内投与又は脳室内投与により変化がみられるか否かについて検討された。また、主要代謝物であるBについても同様の検討試験が実施された。

Wistar ラット(一群雄2匹)に、グルホシネート又は代謝物Bを10及び20 µgの用量で脳室内投与し、投与24時間後まで症状観察が行われた。また、Wistar ラット(一群雄5~6匹)に、グルホシネートを10及び20 µg若しくは代謝物Bを20 µgの用量で脳室内投与し、又はグルホシネートを0、10及び100 mg/kg 体重の用量で静脈内投与して、脳内カテコールアミン濃度及びグルタミン合成酵素活性が測定された。

その結果、グルホシネートの投与により、投与経路にかかわらず痙攣がみられた。しかし、グルホシネートの20 µgの脳室内投与の場合のみ、痙攣発現に至るまでの潜伏期間に線条体のジヒドロキシフェニル酢酸の上昇、前頭葉のノルアドレナリンの低下がみられた。グルホシネートの10

µg以上の脳室内投与群でグルタミン合成酵素活性の低下がみられた。代謝物Bの投与では脳室内投与、静脈内投与ともに変化がみられなかった。

(参照2)

(3) ラットにおける単回経口投与後の各臓器におけるグルタミン合成酵素活性、グルタミン酸及びアンモニア濃度測定

Wistar ラット(一群雌15~30匹)に、グルホシネートを0、200、800及び1,600 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、脳、肝臓及び腎臓におけるグルタミン合成酵素活性、アンモニア濃度及びグルタミン酸濃度並びに脳におけるAChE活性が測定された。

その結果、肝臓及び腎臓由来グルタミン合成酵素阻害活性は、全投与群で有意な阻害が認められ、脳由来グルタミン合成酵素は、1,600 mg/kg 体重投与群で有意な阻害が認められた。アンモニア量に変化はなかったが、脳内グルタミン酸量の減少が800 mg/kg 体重以上投与群で認められた。1,600 mg/kg 体重投与群で、肝臓中グルタミン酸量の増加が認められた。また、グルタミン合成酵素の変化は脳、肝臓及び腎臓のいずれの臓器においても回復性を有することが示された。(参照2、17)

(4) ラット及びマウスにおける単回経口投与後の各臓器におけるグルタミン合成酵素活性、アンモニア濃度、グルタミン酸及びグルタミン濃度測定

グルホシネートを、Wistar ラット(一群雌5匹)に0、200及び800 mg/kg 体重、NMRI マウス(一群雌5匹)に0、50及び200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、心臓、脳、肝臓及び腎臓におけるグルタミン合成酵素活性、アンモニア濃度並びにラットにおけるこれら臓器中のグルタミン及びグルタミン酸濃度が測定された。

その結果、グルタミン合成酵素阻害はマウス及びラットの腎臓並びにラットの肝臓で顕著にみられたが、脳では変化は認められなかった。アンモニア濃度はマウスの200 mg/kg 体重投与群の肝臓のみで有意に上昇した。ラットにおけるグルタミン及びグルタミン酸濃度は、いずれの臓器でも変化はみられなかった。

グルホシネートの高用量を投与した場合にみられる中枢神経に関連した毒性作用は、脳におけるグルタミン合成酵素阻害、アンモニア濃度及びグルタミン又はグルタミン酸濃度の変化によるものではないと考えられた。(参照2)

(5) ラットにおける4週間混餌投与メカニズム試験

グルホシネートはグルタミン酸と構造が類似しており、グルタミン合成

酵素阻害作用を有する。グルタミン酸は生体内エネルギー産生、アミノ酸生合成及び神経伝達において重要な役割を果たしていることから、本試験は以下の点を解明することを目的に実施された。

- ①グルタミン、グルタミン酸、グリシン、アスパラギン酸及びアラニンの生体内濃度に及ぼす影響
- ②グルタチオンの生体内濃度に及ぼす影響
- ③本検体の代謝物が α -ケトグルタル酸に類似していることによる糖新生及びクエン酸回路への影響
- ④脳内のアミノ酸系神経伝達物質及びカテコールアミンの濃度に及ぼす影響

Wistar ラット（一群雌雄各 40 匹）にグルホシネートを 4 週間混餌（原体：0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm）投与して、メカニズム試験が実施された。

その結果、グルタミン合成酵素阻害は、肝臓では 200 ppm 以上投与群の雌雄で、腎臓では 200 ppm 以上投与群の雄で、また、脳では 5,000 ppm 投与群の雄で認められた。5,000 ppm 投与群の雄では脳のグルタミン濃度が投与終了時に一時的に低下した。本酵素に関連する基質濃度の変化としては、投与終了時のグルタミン濃度のみに変化がみられ、肝臓では 200 ppm 以上投与群の雄、脳については 5,000 ppm 投与群の雄で低下がみられた。アンモニア濃度に影響はみられなかった。脳内のカテコールアミン濃度の変化もみられなかった。

したがって、グルホシネートの中樞神経刺激作用は、アンモニア又はグルタミン酸の蓄積によるものではなく、機序の解明には至らなかった。40 ppm 投与群には毒性学的に意義のある変化は認められず、無毒性量は 40 ppm (3.7 mg/kg 体重) と考えられた。(参照 2)

(6) グルホシネートの各種神経伝達物質受容体との *in vitro* 結合実験

グルホシネートの脳内神経伝達物質との相互作用の可能性について解析するために、ラット又はウシの脳を材料として脳神経シナプス部の膜面分（受容体を含む）を調製し、グルホシネートと種々の神経伝達物質受容体（ γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体、ノルアドレナリン受容体、ドーパミン受容体、セロトニン受容体、ベンゾジアゼピン受容体及び Ca²⁺ イオンチャンネル受容体）との *in vitro* での結合実験が実施された。

その結果、グルホシネートはこれらの神経伝達物質受容体について、競合阻害は起こさないものと判断された。(参照 2)

(7) ミトコンドリア画分における酸化的リン酸化に対する影響

グルホシネートはグルタミン酸の構造類似体である。グルタミン酸はクエン酸回路の基質のひとつであることから、グルホシネートのミトコンドリア画分（ラットの肝臓から調製）における酸化的リン酸化に対する影響について検討された。

その結果、グルホシネートはミトコンドリア画分におけるコハク酸、 α -ケトグルタル酸、グルタミン酸又はグルタミンを基質とした酸化的リン酸化に対して影響を及ぼさないものと判断された。(参照 2)

(8) AST、ALT、GGT 及び GLDH 活性に対する影響

グルホシネート及びその遊離酸体の各種酵素に対する影響について、*in vitro* 検討試験が実施された。

AST、ALT 及び GGT の活性はいずれの検体によっても影響を受けなかった。GLDH はグルホシネート及び遊離酸の添加時に、対照より各々 19 及び 15% 低下した。(参照 2)

(9) グルホシネート及び代謝物 Z の 90 日間混餌投与後のグルタミン合成酵素活性測定

Wistar ラット（一群雄 10 匹）にグルホシネート又は代謝物 Z を 90 日間混餌（原体：0、100 及び 1,000 ppm、代謝物 Z：0、1,000 及び 10,000 ppm）投与して、投与 6、13、20 及び 90 日後の肝臓、脳及び腎臓由来グルタミン合成酵素活性が測定された。

投与 6 日後以降には、いずれの投与群においても肝臓及び腎臓由来グルタミン合成酵素活性阻害（約 20% 以上）が認められたが、脳由来グルタミン合成酵素活性は試験期間を通じて阻害されなかった。投与終了後 31 日の回復期間で酵素活性の回復が認められた。(参照 2、17)

(10) グルタミン合成酵素活性阻害試験（ラット）

Wistar ラット（生後 11 週間）の肝臓、腎臓及び脳より抽出されたグルタミン合成酵素を用いて、グルホシネートアンモニウム塩及び代謝物 Z（原体：0、0.003、0.008、0.026、0.077、0.26、0.77 及び 1.3 mM、代謝物 Z：0、0.13、0.38、0.63、1.3、6.3 及び 13 mM）によるグルタミン合成酵素活性阻害試験が実施された。

いずれの組織の酵素においても、グルホシネートアンモニウム塩は用量相関性のある阻害を示し、腎臓を除く他の組織では 0.77 mM 以上処理群で約 20% 以上の阻害を示した。Z では、肝臓由来グルタミン合成酵素の 13 mM 処理群で 15% の阻害が認められたが、他の組織では 2~7% の阻害しか認められなかった。(参照 17)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「グルホシネート」の食品健康影響評価を実施した。

14C で標識したグルホシネートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたグルホシネートの消化管からの吸収率は低く、ほとんどが親化合物として主に糞中を介して排泄された。静脈内投与では、投与放射能の大部分が尿を介して排泄された。体内に吸収されたグルホシネートは主に腎臓、肝臓及び脾臓に分布し、経時的に減少した。主要代謝物は酸化的脱アミノ化の後、脱炭酸された B であった。また、植物中での主要代謝物でもある B の消化管吸収率は高く 90%程度であったが、遺伝子組換え作物中の主要代謝物 Z の吸収率は低かった。

14C で標識したグルホシネートの農作物を用いた植物体内運命試験の結果、非遺伝子組換え作物における主要代謝物は B であった。グルホシネート耐性遺伝子組換え作物における主要代謝物は Z であり、グルホシネート耐性遺伝子組換え作物に特有であった。また、非遺伝子組換え作物と同様の代謝物 B 及び F も認められた。

グルホシネート及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、グルホシネートの最大残留値は、散布 7 日後に収穫したはつかだいこん（葉部）の 0.06 mg/kg であり、代謝物 B の最大残留値は、散布 121 日後に収穫した稲わらの 0.17 mg/kg、可食部では散布 21 及び 35 日後に収穫したさんしょうの 0.16 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、グルホシネート投与による影響は、中枢神経、腎臓及び血液に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。中枢神経への影響については、本剤のグルタミン合成酵素活性阻害が関連している可能性が示唆され、メカニズム試験が実施された。その結果、中枢神経への影響は、アンモニアやグルタミン酸の蓄積とは関連しないと考察されている。

植物における主要代謝物 B は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、毒性所見がみられた。また、グルホシネート耐性遺伝子組換え作物の主要代謝物 Z は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、親化合物と同様に腎臓への影響がみられ、ウサギを用いた発生毒性試験においても毒性所見が認められた。これらの毒性影響は、いずれも親化合物より弱いものであったが、B 及び Z は、植物体内運命試験又は作物残留試験において親化合物より高い残留が認められる場合があることから、食品中の暴露評価対象物質をグルホシネート並びに代謝物 B 及び Z と設定した。

評価に用いた各試験における無毒性量等は表 42 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.0 mg/kg 体重/日であったが、より長期の試験であるイヌを用いた 1

年間慢性毒性試験の無毒性量は 5 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものと考えられた。

以上より、食品安全委員会は、各動物種で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年 6 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.021 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年 6 カ月
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 42 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0, 8, 64, 500, 4,000 ppm 雄: 0, 0.52, 4.1, 32, 263 雌: 0, 0.63, 4.8, 39, 311	雄: 4.1 雌: 39 雄: 腎絶対及び比 重量増加 雌: 体重増加抑制	雄: 6.2~8.8 雄: 脳グルタミン 合成酵素阻害	0.67 腎、胸腺重量増加 等	雄: 4.1 雌: 39 雌雄: 腎絶対及び 比重量増加	雄: 4.1 雌: 39 雌雄: 腎絶対及び 比重量増加
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0, 7,500, 10,000, 20,000 ppm 雄: 0, 522, 686, 1,350 [0, 520, 690, 1,400] ³⁾ 雌: 0, 574, 741, 1,440 [0, 570, 740, 1,400] ³⁾	雄: 520 未満 雌: 570 未満 血液生化学検査 値、FOB 変化	/	520 未満 血液生化学検査値 変化	雄: 522 未満 雌: 574 未満 雌雄: 縮瞳、無気 力等	雄: 522 未満 雌: 574 未満 雌雄: 縮瞳、無気 力等
	5週間 亜急性 神経毒性 試験	0, 20, 200, 2,000 ppm 雄: 0, 15, 149, 143 雌: 0, 18, 17.1, 162	/	雄: 1.5 雌: 1.8 脳グルタミン合成 酵素阻害	/	雄: 143 雌: 162 雌雄: 毒性所見なし	雄: 143 雌: 162 雌雄: 毒性所見なし
	2年6カ月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 40, 140, 500 ppm 雄: 0, 2.1, 7.6, 267 雌: 0, 2.5, 8.9, 315	2.1 肝グルタミン合成 酵素阻害 (発がん性は認めら れない)	雄: 24.4 雌: 8.2 雄: 毒性所見なし 雌: 脳グルタミン合 成酵素阻害 (発がん性は認めら れない)	2.1 腎グルタミン合成酵素 活性上昇、腎重量増加、 脳グルタミン合成酵素 阻害、肝及び血中GSH 減少 (発がん性は認めら れない)	雄: 2.1 雌: 2.5 雄: 腎絶対及び比 重量増加 雌: 死亡率増加 (発がん性は認めら れない)	雄: 2.1 雌: 2.5 雄: 腎絶対及び比 重量増加 雌: 死亡率増加 (発がん性は認めら れない)

1-55

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会
	2年間 発がん性 試験	0, 1,000, 5,000, 10,000 ppm 雄: 0, 45.4, 229, 466 雌: 0, 57.1, 282, 579	45 網膜萎縮	雄: 45.4 雌: 57.1 雌雄: 網膜萎縮 (発がん性は認めら れない)	45 網膜萎縮 (雌で皮膚腫瘍発生 頻度増加)	雄: 45.4 未満 雌: 57.1 未満 雌雄: 腎絶対及び 比重量増加 (発がん性は認めら れない)	雄: 45.4 未満 雌: 57.1 未満 雌雄: 腎絶対及び 比重量増加 (発がん性は認めら れない)
	2世代 繁殖試験	0, 40, 120, 360 ppm P雄: 0, 2.7, 8.1, 24 P雌: 0, 4.2, 12, 36 F ₁ 雄: 0, 2.7, 8.1, 24 F ₁ 雌: 0, 3, 12, 33	繁殖能: 12 同腹児数減少	親動物: 18 児動物: 6.0 繁殖能: 6.0 親動物: 毒性所見 なし 児動物: 生存児数 減少 繁殖能: 生存児数 減少	4 着床前及び着床後 胚死亡率上昇等	親動物 P雄: 8.1 P雌: 12 F ₁ 雄: 8.1 F ₁ 雌: 12 児動物 P雄: 8.1 P雌: 12 F ₁ 雄: 8.1 F ₁ 雌: 12 親動物: 哺育期間中摂餌量 減少 児動物: 生産児数減少	親動物 P雄: 24 P雌: 12 F ₁ 雄: 24 F ₁ 雌: 12 児動物 P雄: 8.1 P雌: 12 F ₁ 雄: 8.1 F ₁ 雌: 12 親動物 雄: 毒性所見なし 雌: 摂餌量減少 児動物: 生産児数減少 (繁殖能に対する影 響は認められない)

1-56

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	農業抄録	食品安全委員会
	発生毒性試験①	0, 10, 50, 250	母動物及び胎児： 10 未満 母動物：運動心拍等 胎児：腎盂及び尿管拡張の発生頻度増加	①②③試験の総合評価 母動物：10 胎児：50 母動物：活動性亢進 胎児：腎盂拡張	10 未満 母動物：運動心拍等 胎児：腎盂及び尿管拡張の発生頻度増加	母動物及び胎児： 10 未満 母動物：活動性亢進等 胎児：腎盂または尿管拡張の発生頻度増加	①②③試験の総合評価 母動物：10 胎児：50 母動物：臆出血、粗毛 胎児：腎盂及び尿管拡張の発生頻度増加
	発生毒性試験②	0, 0.5, 2.2, 10	母動物及び胎児： 2.2 母動物：腎及び脾重量増加 胎児：後肢の血液囊腫（1 腹中 2 例）		2.2	母動物及び胎児： 10 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
	発生毒性試験③	0, 0.5, 2.2, 10	母動物及び胎児： 10 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)			母動物及び胎児： 10 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
	発達神経毒性試験	0, 200, 1,000, 4,500 ppm 0, 14, 69, 292		母動物：69 児動物：14 未満 母動物：体重増加抑制等 児動物：歯状回の腹側隅の長さの減少		母動物及び児動物： 14 母動物：体重増加抑制等 児動物：自発運動量増加等	母動物及び児動物： 14 母動物：体重増加抑制等 児動物：自発運動量増加等

1-57

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	農業抄録	食品安全委員会
マウス	90 日間亜急性毒性試験①	0, 80, 320, 1,280 ppm 雄：0, 17, 67, 278 雌：0, 19, 87, 288	雄：17 雌：19 雄：カリウム増加	雄：48 雌：192 雄：生化学検査値及び肝重量の変化 雌：毒性所見なし		雄：17 雌：19 雄：カリウム増加等 雌：RBC 及び Ht 減少	雄：17 雌：19 雄：カリウム増加 雌：RBC 及び Ht 減少
	90 日間亜急性毒性試験②	0, 1,750, 3,500, 7,500 ppm 雄：0, 274, 561 雌：0, 356, 644 *7,500 ppm 投与群の平均検体摂取量に関する情報なし	雄：274 未満 雌：356 未満 雌雄：摂餌量減少及び低体重等		雄：274 未満 雌：356 未満 雌雄：摂餌量減少及び低体重等	雄：274 未満 雌：356 未満 雌雄：体重及び摂餌量減少等	雄：274 未満 雌：356 未満 雌雄：体重及び摂餌量減少等
	2 年間発がん性試験	雄：0, 20, 80, 160 ppm 雌：0, 20, 80, 320 ppm 雄：0, 2.8, 10.8, 22.6 雌：0, 4.2, 16.2, 64	雄：11 雌：16 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：10.8 雌：16.2 雌雄：死亡率上昇、Glu 増加等 (発がん性は認められない)	11 死亡率上昇、体重増加抑制、GSH 減少 (発がん性は認められない)	雄：10.8 雌：16.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：10.8 雌：16.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)

1-58

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会
ウサギ	発生毒性試験	0、2、6.3、20	母動物及び胎児： 6.3 母動物：体重増加抑制、腎重量増加等 胎児：死亡率増加及び低体重 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 6.3 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：死亡率増加、低体重 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 6.3 母動物：体重増加抑制、腎重量増加等 胎児：死亡率増加及び低体重 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 6.3 母動物：体重増加抑制 胎児：死亡率増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 6.3 母動物：体重増加抑制 胎児：死亡率増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、4、8、16、64、256 ppm 雄：0、0.1、0.3、0.6、2.1、8.0 雌：0、0.1、0.3、0.5、2.0、7.6	2 摂餌量減少等	/	1 甲状腺重量減少等	雄：2.1 雌：2.0 雌雄：体重増加抑制	雄：2.1 雌：2.0 雌雄：体重増加抑制
	1年間慢性毒性試験	0、2、5、8.5 [0、1.8、4.5、8.4] ³⁾	5 (4.5) 一般状態の変化		5.0 死亡、心電図の変化	5 死亡率上昇、体重増加抑制等	雌雄：5 雌雄：一般状態の変化
ADI(cRfD)			NOAEL：2.1 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：6.0 UF：1000 cRfD：0.006	NOEL：2.1 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：2.1 SF：100 ADI：0.021	NOAEL：2.1 SF：100 ADI：0.021
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット2年6カ月間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット90日間亜急性毒性試験、イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年6カ月間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年6カ月間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年6カ月間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数 /：試験記載なし

1) 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2) 豪州ではすべてNOELが示されている。

3) JMPR資料に記載されている用量。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号	化学名
B	3-メチルホスフィンニコプロピオン酸
C	3-メチルホスフィンニコブクリル酸
D	2-ヒドロキシ-4-メチルホスフィンニコブチラートニナトリウム塩 (生体内では遊離酸)
E	3-メチルホスフィンニコ-3-オキシプロピオン酸
F	2-メチルホスフィンニコ酢酸
G	4-メチルホスフィンニコ酪酸
Z	L-2-アセトアミド-4-メチルホスフィンニコブチラートニナトリウム塩 (生体内では遊離酸)