

＜審議の経緯＞

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
 2007年 6月 21日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：かんきつ、なす、トマト等）
 2007年 7月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0713006 号）
 2007年 7月 17日 関係書類の接受（参照 2、3）
 2007年 7月 19日 第 199 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 4）
 2008年 3月 25日 第 13 回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照 5）
 2008年 9月 1日 追加資料受理（参照 6）
 2008年 12月 12日 第 18 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 7）
 2009年 8月 21日 第 54 回農薬専門調査会幹事会（参照 8）
 2009年 9月 17日 第 302 回食品安全委員会（報告）
 2009年 9月 17日 より 10月 16日 国民からの御意見・情報の募集
 2009年 11月 13日 第 57 回農薬専門調査会幹事会（参照 9）
 2010年 2月 12日 第 60 回農薬専門調査会幹事会（参照 10）
 2010年 2月 23日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
 2010年 2月 25日 第 321 回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働省へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
 小泉直子（委員長代理）
 長尾 拓
 野村一正
 畑江敬子
 廣瀬雅雄
 本間清一

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）
 見上 彪（委員長代理*）
 長尾 拓
 野村一正
 畑江敬子
 廣瀬雅雄
 村田容常

*：2009年7月9日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明

泉 啓介
 上路雅子
 臼井健二
 江馬 眞
 大澤貫寿
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 小林裕子

（2008年4月1日から）

鈴木勝士（座長）
 林 真（座長代理）
 相磯成敏
 赤池昭紀
 石井康雄
 泉 啓介
 今井田克己
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 川合是彰
 小林裕子
 三枝順三***

玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治
 津田洋幸
 出川雅邦
 長尾哲二
 中澤憲一
 納屋聖人
 西川秋佳

佐々木有
 代田眞理子
 高木篤也
 玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治
 津田洋幸
 長尾哲二
 中澤憲一*
 永田 清
 納屋聖人
 西川秋佳
 布柴達男
 根岸友恵
 根本信雄

細川正清
 松本清司
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 吉田 緑
 若栗 忍

平塚 明
 藤本成明
 細川正清
 堀本政夫
 松本清司
 本間正充
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 義澤克彦**
 吉田 緑
 若栗 忍

*：2009年1月19日まで

**：2009年4月10日から

***：2009年4月28日から

要 約

アミノ酸系除草剤である「グルホシネートP」(CAS No. 70033-13-5)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稲、キャベツ及びトマト)、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、グルホシネートP投与による影響は、主に腎臓及び中枢神経系(大脳)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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の0.91 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0.0091 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：グルホシネートPナトリウム塩

英名：glufosinate-P sodium salt (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：ナトリウム=L-ホモアラニン-4-イル(メチル)ホスフィナート

英名：sodium L-homoalanin-4-yl(methyl)phosphinate

CAS (No. 70033-13-5)

和名：(+)-2-アミノ-4-(ヒドロキシメチルホスフィニル)ブタン酸

モノナトリウム塩

英名：(+)-2-amino-4-(hydroxymethylphosphinyl)butanoic acid, monosodium salt

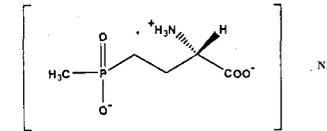
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_4PNa$

5. 分子量

203.11

6. 構造式



7. 開発の経緯

グルホシネートPナトリウム塩は、明治製菓株式会社によって開発されたアミノ酸系除草剤である。グルタミン合成酵素阻害によりアンモニアが蓄積し、植物の生理機能を阻害して殺草活性を示すと考えられている。既に国内で登録されているグルホシネートが、光学異性体(L体及びD体)のラセミ体であるのに対して、グルホシネートPナトリウム塩は活性本体であるL体を選択的に製造したものである。今回グルホシネートPナトリウム塩について、農薬取締法に基づく農薬登録申請(新規：かんきつ、なす、トマト等)がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値がグルホシネートとして設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2006年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験[II.1~4]には、グルホシネートPの3及び4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-グルホシネートP」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はグルホシネートPに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各8匹）に¹⁴C-グルホシネートPを2 mg/kg 体重（以下[1.(1)~(4)]において「低用量」という。）又は100 mg/kg 体重（以下[1.(1)~(4)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿中放射能は投与1~2時間後にC_{max}に達した。吸収されたグルホシネートPは少量であったが速やかに排泄され、T_{1/2}は約4時間であった。（参照3）

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	2		100	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	1.0	1.0	2.0	1.0
C _{max} (µg/g)	0.05	0.05	2.33	2.36
T _{1/2} (時間)	4.28	3.94	3.95	4.03

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)②]における胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス¹⁾に回収された放射能の合計量に基づいて算出された投与後48時間の消化管吸収率は、低用量群の雄で10.6%、雌で14.2%、高用量群の雄で12.6%、雌で13.2%であった。（参照3）

(2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各9匹）に¹⁴C-グルホシネートPを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

両投与量で、投与1時間後（T_{max}付近）の消化管に90%TAR以上（低用量群：16.5~19.1 µg/g、高用量群：891~1,020 µg/g）が存在し、その他の臓器及び組

織では1%TAR未満であった。その後、精巣及び精巣上体を除く各臓器及び組織中における放射能濃度は、投与後72時間までに減衰する傾向が認められた。投与72時間後では、高用量群の雌雄の腎臓及び胸腺、雄の腎臓及び精巣で1.0 µg/g以上の放射能濃度を示したが、その他の臓器及び組織中放射能濃度は1.0 µg/g未満であった。低用量群の雌雄の腎臓、肝臓及び胸腺並びに雄の精巣での放射能濃度は0.04 µg/g以上であったが、その他の臓器及び組織中では0.04 µg/g未満であった。体内分布に性差は認められなかった。（参照3）

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1.(4)]における尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

主要排泄経路である糞中からは、親化合物が低用量群で54.9%TAR、高用量群で76.5~76.9%TARが排泄された。5%TARを超える代謝物はD（低用量群：6.5~7.5%TAR、高用量群：2.3~2.4%TAR）及びZ（低用量群：23.6~26.4%TAR、高用量群：5.1~8.6%TAR）であった。尿中に排泄された放射能はわずかであり、B（1.3~1.8%TAR）、G（1.3~1.8%TAR）及び親化合物（2.3~3.7%TAR）が検出された。糞及び尿中へ排泄された代謝物の割合に顕著な性差はなかった。

動物体内での推定代謝経路として、N-アセチル抱合化によるZの生成、酸化的脱アミノ化によるH（推定代謝中間体）を経由し、Hの還元によりDを生成する経路又はHの酸化的な脱炭酸によりBを生成する経路が考えられた。（参照3）

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄試験

Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に¹⁴C-グルホシネートPを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

いずれの投与群においても速やかに体外に排泄され、排泄の経路と速度に顕著な性差及び用量差は認められなかった。主要排泄経路は糞中で、投与後72時間で88.5~88.9%TAR、尿中には7.8~9.1%TARが排泄された。（参照3）

② 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入したFischer ラット（一群雌雄各4匹）に¹⁴C-グルホシネートPを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間で糞中に82.1~87.2%TAR、尿中に7.0~8.2%TAR排泄された。胆汁中には0.04~0.05%TARが排泄されたのみであり、胆汁中排泄が主要な排泄経路ではないことが確認された。（参照3）

¹⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

¹⁴C-グルホシネート P を 4.77 mg/ポット (最大慣行施用量) で土壌表面に処理後、土壌混和し、処理 7 日後に約 3 cm の水深で湛水した。処理 10 日後に水稲 (品種: コシヒカリ) の幼苗を移植して植物体内運命試験が実施された。

処理 66 日後 (中間採取期) の茎葉部における総残留放射能濃度は 0.23 mg/kg であった。処理 127 日後 (収穫期) では根部で最も高い残留放射能濃度が検出され、2.11 mg/kg であった。稲わら、玄米及びもみ殻では 0.31~0.55 mg/kg の範囲であり、大きな差は見られなかった。

中間採取期の茎葉部の抽出液からは主要代謝物として B [0.07 mg/kg、29.2%TRR] 及び Fr. 3 (未同定放射性代謝物: 0.02 mg/kg、9.5%TRR) が検出された。収穫期の玄米及び稲わら抽出液中の主要代謝物も、中間採取期の茎葉部と同様であり、B (玄米: 0.042 mg/kg、13.7%TRR、稲わら: 0.21 mg/kg、38.2%TRR) 及び Fr. 3 (玄米: 0.025 mg/kg、8.0%TRR、稲わら: 0.043 mg/kg、7.9%TRR) が検出された。親化合物はいずれの試料からも検出されなかった。

水稲中における主要代謝経路は、酸化的脱アミノとそれに続く酸化的脱炭酸による B の生成であった。B については、土壌中で生成したものが水稲中に吸収された可能性も考えられた。水稲体内では、B はさらなる代謝を受け、抽出残渣中から認められたデンプン、ヘミセルロース、セルロース等の植物体構成成分に大部分が取り込まれて結合性残留物を形成すると考えられた。(参照 3)

(2) キャベツ

キャベツ (品種: Round Dutch) の幼苗 (播種約 6.5 週間後) の定植 7 日前に ¹⁴C-グルホシネート P を 770 g ai/ha (処理 1 回目)、さらに最終収穫 14 日前に 800 g ai/ha (処理 2 回目) で植物に飛散しないように畝間に散布 (土壌処理) した。また、キャベツ 1 個あたり 3.4 mg の ¹⁴C-グルホシネート P を、収穫 14 日前に植物体地上部に散布 (茎葉処理) して、植物体内運命試験が実施された。

土壌処理区のキャベツ中総残留放射能濃度は、第 1 回処理 72 日後で 0.036 mg/kg、第 2 回処理 14 日後で 0.043 mg/kg であったことから、土壌への処理放射能がキャベツに吸収されることが示唆された。一方、茎葉処理区のキャベツ中の総残留放射能濃度は、外葉で 2.72 mg/kg、内部葉で 0.063 mg/kg であり、多くが処理部位である外葉に分布していた。

第 1 回処理 72 日後のキャベツ抽出液からは、主要代謝物として B (0.02 mg/kg、54.2%TRR) 及び未同定代謝物 (0.008 mg/kg、21.6%TRR) が検出された。第 2 回処理 14 日後においても B 及び未同定代謝物が同程度に検出された。茎葉処理区の外葉の抽出液を分析した結果、大部分が親化合物であったが、一部 B が検出された。

キャベツにおける主要代謝経路は、酸化的脱アミノとそれに続く酸化的脱炭酸

による B の生成であった。B は、土壌中で生成されたものがキャベツ中に吸収された可能性も考えられた。(参照 3)

(3) トマト

トマト (品種: ACE55VF) の幼苗 (播種約 11 週間後) の定植 7 日前に ¹⁴C-グルホシネート P を 840 g ai/ha (処理 1 回目)、さらに収穫 14 日前に 820 g ai/ha (処理 2 回目) で植物に飛散しないように土壌表面に散布処理して植物体内運命試験が実施された。

トマト果実中総残留放射能濃度は、第 1 回処理 84 日後で 0.010 mg/kg、第 2 回処理 14 日後で 0.013 mg/kg であったことから、土壌への処理放射能がトマト中に吸収され、移行することが示唆された。収穫期茎葉部の総残留放射能濃度は果実よりも高く、0.068 mg/kg であった。

第 1 回処理 84 日後のトマト果実抽出液からは主要代謝物として B (0.006 mg/kg、65.6%TRR) 及び未同定代謝物 (0.002 mg/kg、22.2%TRR) が検出された。第 2 回処理 14 日後のトマト果実及び茎葉部でも B 及び未同定代謝物が同程度に検出された。

トマトにおける主要代謝経路は、酸化的脱アミノ化とそれに続く酸化的脱炭酸による B の生成であった。B は、土壌中で生成されたものがトマト中に吸収された可能性も考えられた。(参照 3)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-グルホシネート P を、水深約 1 cm で湛水状態にした埴壤土 (埼玉) に 940 g ai/ha となるように処理し、25±1°C の暗所で、非滅菌土壌は 119 日間、滅菌土壌は 32 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、親化合物は極めて急速に分解され、処理 7 日後で 65.7%TAR、14 日後で 10.3%TAR、59 日後では 1.0%TAR にまで低下した。主要分解物は B 及び CO₂ であった。B は、処理 32 日後に最高値の 33.9%TAR に到達したが、その後は急速に分解し、119 日後には 8.6%TAR であった。CO₂ の生成量は経時的に増大し、処理 119 日後までに 50.7%TAR に達した。この分解は主に土壌微生物によると推定され、滅菌土壌では 32 日間で親化合物は 81.7%TAR に低下したのみであった。

好氣的湛水条件の非滅菌土壌におけるグルホシネート P の推定半減期は 6.9 日、主要分解物である B の推定半減期は 30.1 日であった。

好氣的湛水土壌における主要分解経路は、土壌微生物により H 及び B を経由して急速に分解され、最終的に CO₂ に無機化される他、結合性残留物を生成するものと推測された。(参照 3)

(2) 好氣的土壤中運命試験

¹⁴C-グルホシネート P を埴壤土 (埼玉) に 710 g ai/ha となるように処理し、25±1°C の暗所で、非滅菌土壌は 120 日間、滅菌土壌は 30 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、親化合物は急速に分解され、処理 3 日後で 50.9% TAR、120 日後では 0.2% TAR まで低下した。主要分解物は B、F 及び CO₂ であった。B は、処理 7 日後に最高値の 19.9% TAR に到達したが、その後は急速に分解し、120 日後には 1.4% TAR となった。F も処理 14 日後に最高値の 9.6% TAR に到達したが、その後は急速に分解し、120 日後には検出できなかった。CO₂ の生成量は経時的に増大し、処理 120 日後までに 64.4% TAR に達した。この分解は主に土壌微生物によると推定され、滅菌土壌では 30 日間で親化合物は 75.1% TAR に低下したのみであった。

好氣的条件の非滅菌土壌におけるグルホシネート P の推定半減期は 3.3 日、主要分解物である B の推定半減期は 27.1 日であった。

好氣的土壌における主要分解経路は、土壌微生物により B 及び F を経由して急速に分解され、最終的に CO₂ に無機化される他、結合性残留物を生成するものと推測された。(参照 3)

(3) 土壌吸着試験

5 種類の国内土壌 [砂壤土 (青森)、壤土 (福島)、シルト質壤土 (栃木)、シルト質埴土 (埼玉) 及び砂土 (徳島)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.61~351、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 14.3~3,980 であった。徳島土壌は吸着率が著しく低かったため、吸着係数の算出ができなかった。(参照 3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-グルホシネート P を pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 5 mg/L となるように添加し、25±1°C で 29 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

すべての緩衝液において、29 日間のインキュベーションでグルホシネート P の有意な分解は認められなかった。したがって、推定半減期は算出できなかった。(参照 3)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液及び自然水)

¹⁴C-グルホシネート P を pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)、pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液及び滅菌自然水 [湖水 (米国カリフォルニア州)、

pH 8.3] に 2 mg/L の用量で添加し、25±1°C でキセノンアークランプ光 (光強度: 455 W/m²、波長範囲: 300~800 nm; 光強度: 48.4 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を最長 296 時間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

グルホシネート P の推定半減期は pH 5 で 173 日、pH 7 で 852 日、pH 9 で 64.8 日及び自然水で 35.8 日であった。東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、pH 5 及び 7 で 1 年超、pH 9 で 399 日、自然水で 220 日であった。

pH 5 及び 7 の緩衝液中ではグルホシネート P の有意な分解は認められなかった。pH 9 の緩衝液及び自然水中で同定された分解物は B のみであった (pH 9 で 8.7% TAR、自然水で 12.9% TAR)。

水中における光分解経路は、酸化的脱アミノ化とそれに続く酸化的脱炭酸により B を生成する経路と推測された。(参照 3)

5. 土壌残留試験

洪積土・砂壤土 (福島)、火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・軽埴土 (福岡) を用いて、グルホシネート P 及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 3)

表 2 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)	
				グルホシネート P	グルホシネート P + B
容器内試験	畑水分状態	2 mg/kg	洪積土・砂壤土	約 1.0	約 1.4
			火山灰土・軽埴土	約 0.6	約 0.7
	湛水状態	1 mg/kg	火山灰土・軽埴土	約 0.7	約 1.5
			沖積土・軽埴土	約 1.5	約 4.9
圃場試験	畑地状態	2,300 g ai/ha	洪積土・砂壤土	約 8.8	約 19.9
			火山灰土・軽埴土	約 8.0	約 8.6
	水田状態	g ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 4.3	約 4.8
			沖積土・軽埴土	約 4.4	約 5.2

1) 容器内試験では標準品、圃場試験では 11.5% 液剤を使用

6. 作物残留試験

グルホシネート P 及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されているとおり、すべて定量限界未満であった。(参照 3)

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いたグルホシネート P (原体[酸]²⁾ 一般薬理試験が実施さ

²⁾ 一般薬理試験から遺毒毒性試験まで [II. 7~13] は、ナトリウム塩ではなく活性本体である酸を用いて実施されている。

れた。結果は表 3 に示されている。(参照 3)

表 3 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般状態	Irwin 法	ICR マウス 雄 5 雌 5	0、50、100、 200、400 (経口)	雄：100 雌：50	雄：200 雌：100	雄：振戦、興奮動作、 死亡 雌：振戦、警戒性異 常、歩行失調、 死亡
	FOB 法	SD ラット 雄 5	0、60、200、 600 (経口)	200	600	接触反応亢進、運動 失調、興奮状態
中枢神経系	自発運動量	SD ラット 雄 8	0、60、200、 600 (経口)	60	200	自発運動量減少
	電撃痙攣	ICR マウス 雄 10	0、50、200 (経口)	200	—	影響なし
	Pentetrazol 痙攣	ICR マウス 雄 10	0、50、100、 200 (経口)	100	200	間代性痙攣の誘発傾 向
循環器系	血圧 心拍数	SD ラット 雄 6	0、60、200、 600 (経口)	200	600	心拍数減少傾向
腎機能	尿量・電解 質・浸透圧	SD ラット 雄 6	0、60、200、 600 (経口)	60	200	尿浸透圧上昇 尿中クロール、ナト リウム及びカリウム 排泄量の増加傾向
血液系	血液凝固	SD ラット 雄 6	0、60、200、 600 (経口)	600	—	影響なし

注) 検体は脱イオン水に懸濁して用いた。
—：最小作用量は設定できない。

8. 急性毒性試験

グルホシネート P (原体[酸]) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。(参照 3)

表 4 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 3 匹	—	300<LD ₅₀ ≤2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で 全例死亡
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡動物なし
吸入 (全身)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		うずくまり姿勢、鎮静、自発運動 低下、呼吸緩徐、挙尾、振戦、痙 攣、肝及び肺の暗調化、肺の赤色 又は黒色斑散在、胃・小腸・大腸 内ガス貯留等 3.05 mg/L 以上投与群で全例死亡 1.45 mg/L 投与群で雄 4 例、雌 1 例死亡 0.75 mg/L 投与群で雌雄とも 1 例 死亡
		1.07	1.58	

グルホシネート P の原体混在物 AHI-B 及び AHI-C の混合物並びに AHI-D の急性毒性試験が実施された。結果は表 5 に示されている。(参照 3)

表 5 急性毒性試験概要 (原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
AHI-B/AHI-C 混合物	経口	ICR マウス 雌 3 匹	—	>2,000	症状及び死亡動物 なし
AHI-D	経口	ICR マウス 雌 3 匹	—	300<LD ₅₀ ≤2,000	横臥位、攻撃性、自発運動 低下又は消失、呼吸緩徐、体 温下降、口周囲被毛の汚れ、 流涎 2,000 mg/kg 体重投与群で 2 例死亡

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚に対しては刺激性が認められなかった。(参照 3)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、軽度の皮

膚感作性が認められた。(参照 3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体[酸]: 0、10、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で腎絶対及び比重量³増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (2.0 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (22.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 6 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制、摂餌量減少・RBC 及び Lym 減少、MCH 増加・無機リン増加・中性脂肪減少	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制、摂餌量減少・WBC 及び Lym 減少・腎絶対及び比重量増加・無機リン増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none">・WBC 減少・腎絶対及び比重量増加	300 ppm 以下毒性所見なし
30 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体[酸]: 0、30、100、300 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で脳の尾状核及び被殻の神経網領域に空胞化、雌で摂餌量減少及び脳絶対重量減少及び副腎皮髄境界部褐色色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 36.4 mg/kg 体重/日、雌: 44.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体[酸]: 0、0.5、1.5 及び 5 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で跛行、異常歩行及び耳介反射低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体[酸]: 0、30、300 及

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で瞳孔径縮小、雌で前肢握力低下、300 ppm 以上投与群の雄で自発運動量減少及び体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (1.74 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (20.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体[酸]: 0、15、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で腎絶対及び比重量増加、300 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び腎比重量増加、雌で腎絶対重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 1.6 mg/kg 体重/日、雌: 1.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体[酸]: 0、0.5、1.5 及び 5/3 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、5 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で神経症状が観察されたため切迫と殺し、投与 12 週以降は高用量を 3 mg/kg 体重/日に変更された。

本試験において、検体投与に関連した毒性所見は雌雄とも認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体[酸]: 0、30、300 及び 1,000 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群の雌雄で近位尿管上皮細胞肥大及び体重増加抑制、300 ppm 以上投与群の雌雄で腎絶対及び比重量増加が認められた。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で腎絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 1.4 mg/kg 体重/日、雌: 1.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体[酸]: 0、100、300 及び 1,000 (600/450) ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群で検体投与の影響が疑われる死亡又は瀕死動物が認められ、そのうち 2 例では瀕死期に触発運動、痙攣、跳躍又は挙尾が観察された。これらの死亡又は瀕死は検体投与に起因したものと考えられたため、雌では投与 19 週

以降、雄では投与 26 週以降に用量を 1,000 ppm から 600 ppm に変更された。その後雌では再び検体投与の影響が疑われる死亡又は瀕死動物が認められたため、投与 63 週以降に用量を再度変更し、450 ppm とされた。

300 及び 100 ppm 投与群の雌で悪性リンパ腫の発生頻度が統計的に有意に低下したが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、1,000/600 ppm 投与群の雄で脳の神経網空胞化及び神経細胞壊死、1,000/600/450 ppm 投与群の雌で腎絶対及び比重量増加、近位尿管直部上皮肥大及び副腎皮髄境界部褐色色素沈着、300 ppm 投与群の雌の死亡又は切迫と殺動物 13 例中 1 例で脳の神経網空胞化が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (28.1 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (9.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体[酸]: 0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では 100 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22~24 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体[酸]: 0、0.5、1 及び 3 mg/kg 体重/日、溶媒: 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日投与群で排糞量減少、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 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 3)

1.3. 遺伝毒性試験

グルホシネート P (原体[酸]) について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺 (CHL) 由来細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験がそれぞれ実施された。

結果は表 8 に示されているとおり、いずれの試験においても結果は陰性であったことから、グルホシネート P (原体) に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体[酸]: 0、15、120 及び 1,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において親動物では、1,000 ppm 投与群の P 世代の雌雄で腎絶対重量増加等、120 ppm 以上投与群の F₁ 世代の雌雄で腎絶対及び比重量増加等、見動物では、1,000 ppm 投与群の F₁ 世代で産児数減少等、120 ppm 以上投与群の F₂ 世代で腎絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は親動物では P 世代の雌雄で 120 ppm (雄: 6.42 mg/kg 体重/日、雌: 10.3 mg/kg 体重/日)、F₁ 世代の雌雄で 15 ppm (雄: 0.91 mg/kg 体重/日、雌: 1.36 mg/kg 体重/日)、見動物では F₁ 世代で 120 ppm (雄: 6.42 mg/kg 体重/日、雌: 10.3 mg/kg 体重/日)、F₂ 世代で 15 ppm (雄: 0.91 mg/kg 体重/日、雌: 1.36 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 3)

表 7 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・腎絶対及び比重量増加	・腎絶対重量増加 ・妊娠期間延長	・肝絶対及び比重量増加 ・妊娠期間延長
	120 ppm 以上	120 ppm 以下 毒性所見なし	120 ppm 以下 毒性所見なし	・腎絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加
	15 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし
見動物	1,000 ppm	・産児数減少 ・腎比重量増加	・産児数減少	
	120 ppm 以上	120 ppm 以下 毒性所見なし	・腎絶対及び比重量増加	
	15 ppm		毒性所見なし	

表 8 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537 株)	2.4~313 µg/プレート (-S9) 9.8~1,250 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.61~78.1 µg/プレート (-S9) 2.4~313 µg/プレート (+S9)	
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 (CHL) 由来細胞	453~1,810 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	0、62.5、125、250 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 時間後に採取) 0、250 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 48 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下