

農薬評価書

グルホシネート  
(第3版)

2013年7月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 総合評価.....	ii
(1) グルホシネート (ラセミ体) の評価の要約.....	ii
(2) グルホシネート P (光学異性体の L 体) の評価の要約.....	ii
(3) 総合評価.....	iii
○ 第一部	
グルホシネート評価書 .....	1-1
○ 第二部	
グルホシネート P 評価書 .....	2-1

## 総合評価

アミノ酸系除草剤である「グルホシネート」には光学異性体（L体及びD体）が存在し、ラセミ体であるグルホシネートと活性本体であるL体を選択的に含有するグルホシネートPがある。このため、同一の物として合わせて評価できないことから、個別に評価した上で、これらが使用される実場面を考慮して総合評価を実施した。なお、グルホシネート及びグルホシネートPの個別の評価については、それぞれ第一部及び第二部に示されている。

### (1) グルホシネート（ラセミ体）の評価の要約

アミノ酸系除草剤である「グルホシネート」（CAS No. 77182-82-2）について、農薬抄録、JMPR、米国及び豪州が行った評価等を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、イヌ、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（りんご、レタス等）、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）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、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）、発達神経毒性（ラット）、遺伝毒性等の試験成績である。

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、主に中枢神経系（鎮静、円背位等）、腎臓（重量増加等）及び血液（貧血等）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。

各種試験結果から、農産物及び畜産物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。

各試験で得られた無毒性量のうち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/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は5 mg/kg 体重/日であると考えられた。以上より、各動物種で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年6か月間慢性毒性/発がん性併合試験の1.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

### (2) グルホシネートP（光学異性体のL体）の評価の要約

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。なお、今回、作物残留試験（ぎぼうし）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻、キャベツ等）、作物残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

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(重量増加等)及び中枢神経系(大脳の神経網空胞化等)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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をグルホシネート P(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.91 mg/kg 体重/日であったことから、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。

### (3) 総合評価

グルホシネート及びグルホシネート P の農薬としての活性成分は光学異性体の L 体であるが、両者の毒性試験の比較から動物における毒性発現も主に L 体によるものと推察できる。食品安全委員会は、両者の総合的な評価として、L 体を選択的に含有し、毒性も強く現れるグルホシネート P に基づく評価を適用するのが適当であると判断し、グルホシネート P で設定した 0.0091 mg/kg 体重/日をグルホシネートの ADI と設定した。

また、暴露評価対象物質については、各種毒性試験及び作物残留試験の結果から、グルホシネート並びに代謝物 B 及び Z と設定した。

# 第一部

## 農薬評価書

# グルホシネート

(第3版)

2013年7月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	5
○ 食品安全委員会委員名簿.....	6
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
(2) ラット②.....	15
(3) イヌ.....	15
(4) ヤギ.....	18
(5) ニワトリ.....	18
(6) ラット (代謝物 B: 植物体における主要代謝物).....	19
(7) ラット (代謝物 Z: 遺伝子組換え作物における主要代謝物).....	19
(8) ヤギ (代謝物 Z).....	23
(9) ニワトリ (代謝物 Z).....	23
2. 植物体内運命試験.....	24
(1) りんご①.....	24
(2) りんご②.....	25
(3) レタス.....	25
(4) だいず.....	25
(5) とうもろこし.....	25
(6) 水稻.....	26
(7) だいず (遺伝子組換え体).....	27
(8) てんさい (遺伝子組換え体).....	27
(9) とうもろこし (遺伝子組換え体).....	28

(10) なたね (遺伝子組換え体) .....	28
3. 土壤中運命試験 .....	29
(1) 好氣的湛水土壤中運命試験 .....	29
(2) 好氣的土壤中運命試験 .....	30
(3) 土壤吸着試験 .....	31
4. 水中運命試験 .....	31
(1) 加水分解試験 .....	31
(2) 光分解試験 (緩衝液) .....	31
(3) 光分解試験 (自然水) .....	31
5. 土壤残留試験 .....	31
6. 作物等残留試験 .....	32
(1) 作物残留試験 .....	32
(2) 乳汁移行試験 .....	32
(3) 畜産物残留試験 .....	32
(4) 推定摂取量 .....	33
7. 一般薬理試験 .....	33
8. 急性毒性試験 .....	34
(1) 急性毒性試験 .....	34
(2) 急性神経毒性試験 (FOB 観察) .....	37
(3) 急性神経毒性試験 (水迷路試験) .....	37
(4) 急性遅発性神経毒性試験 .....	37
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	38
10. 亜急性毒性試験 .....	38
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ① .....	38
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② .....	38
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ① .....	39
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ② .....	40
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	40
(6) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) ① .....	41
(7) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) ② .....	41
(8) 29 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) .....	41
(9) 5 週間亜急性神経毒性試験 (ラット) (原体及び代謝物 Z) .....	42
(10) 14 週間亜急性毒性試験 (ラット) (L 体) <参考資料> .....	43
(11) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (L 体 <sup>5</sup> ) <参考資料> .....	43
(12) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 B) .....	43
(13) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 B) .....	43
(14) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (代謝物 B) .....	44
(15) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (代謝物 B) .....	44

(16)	90日間亜急性毒性試験(ラット)(代謝物F)	44
(17)	90日間亜急性毒性試験(ラット)(代謝物Z)	44
(18)	90日間亜急性毒性試験(マウス)(代謝物Z)	44
(19)	90日間亜急性毒性試験(イヌ)(代謝物Z)	45
1 1.	慢性毒性試験及び発がん性試験	45
(1)	1年間慢性毒性試験(イヌ)	45
(2)	2年6か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	45
(3)	2年間発がん性試験(ラット)	46
(4)	2年間発がん性試験(マウス)	46
(5)	1年間慢性毒性試験(イヌ)(代謝物Z)	47
(6)	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)(代謝物Z)	47
(7)	2年間発がん性試験(マウス)(代謝物Z)	48
1 2.	生殖発生毒性試験	48
(1)	2世代繁殖試験(ラット)	48
(2)	発生毒性試験(ラット)①	49
(3)	発生毒性試験(ラット)②	49
(4)	発生毒性試験(ラット)③	49
(5)	発生毒性試験(ウサギ)	50
(6)	発達神経毒性試験(ラット)	50
(7)	発生毒性試験(ラット)(代謝物B)	50
(8)	発生毒性試験(ウサギ)(代謝物B)	51
(9)	2世代繁殖試験(ラット)(代謝物Z)	51
(10)	発生毒性試験(ラット)(代謝物Z)	51
(11)	発生毒性試験(ウサギ)(代謝物Z)	52
1 3.	遺伝毒性試験	52
1 4.	その他の試験	54
(1)	28日間強制経口投与毒性及びメカニズム試験(イヌ)	54
(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(原体及び代謝物B)	55
(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	55
(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	56
(5)	ラットにおける4週間混餌投与メカニズム試験	56
(6)	原体の各種神経伝達物質受容体との <i>in vitro</i> 結合実験	57
(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	57
(8)	AST、ALT、GGT及びGLDH活性に対する影響	57
(9)	原体及び代謝物Zの90日間混餌投与後のグルタミン合成酵素活性測定	57



(10) グルタミン合成酵素活性阻害試験 (ラット) .....	58
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	59
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	66
▪ 別紙2: 検査値等略称 .....	67
▪ 別紙3: 作物残留試験成績 .....	68
▪ 別紙4: 推定摂取量 .....	78
▪ 参照.....	80

## ＜審議の経緯＞

### －第1版関係－

1984年	6月	14日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	7月	13日	厚生労働大臣から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3～18）
2007年	7月	19日	第199回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	12月	12日	第18回農薬専門調査会確認評価第二部会
2009年	5月	12日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：そば、ごぼう等）
2009年	5月	25日	追加資料受理（参照2）
2009年	6月	30日	第24回農薬専門調査会確認評価第二部会
2009年	8月	21日	第54回農薬専門調査会幹事会
2009年	9月	17日	第302回食品安全委員会（報告）
2009年	9月	17日	から10月16日まで国民からの御意見・情報の募集
2009年	11月	13日	第57回農薬専門調査会幹事会
2010年	2月	12日	第60回農薬専門調査会幹事会
2010年	2月	23日	農薬専門調査会座長から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）
2010年	2月	25日	厚生労働大臣へ通知（参照19）
2011年	3月	15日	残留農薬基準告示（参照20）

### －第2版関係－

2011年	1月	14日	農林水産大臣から飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請（22消安第7912号）
2011年	1月	17日	関係書類の接受（参照21、22）
2011年	1月	20日	第363回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	10月	13日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みつば及びたけのこ）
2011年	11月	15日	厚生労働大臣から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1115第2号）
2011年	11月	18日	関係書類の接受（参照23～25）
2011年	11月	24日	第408回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	3月	2日	第81回農薬専門調査会幹事会
2012年	3月	6日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	3月	8日	第422回食品安全委員会（報告） （同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣へ通知）（参照

29、30)

2012年 6月 7日 残留農薬基準告示 (参照 31)

—第3版関係—

2013年 6月 11日 厚生労働大臣から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 0611 第3号)

2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会 (要請事項説明)

2013年 7月 29日 第483回食品安全委員会 (審議)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
* : 2007年2月1日から	* : 2009年7月9日から	* : 2011年1月13日から
** : 2007年4月1日から		

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森国敏 (委員長代理)  
石井克枝  
上安平浏子  
村田容常

<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	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友恵

石井康雄  
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

高木篤也  
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  
成瀬一郎\*\*\*

平塚 明  
藤本成明  
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

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (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\*\*\*

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

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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 眞 (座長代理)

佐々木有  
代田眞理子

平塚 明  
福井義浩

相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
白井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
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

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

## 要 約

アミノ酸系除草剤である「グルホシネート」(CAS No. 77182-82-2)について、農薬抄録、JMPR、米国及び豪州が行った評価等を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、レタス等)、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)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、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)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

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、主に中枢神経系(鎮静、円背位等)、腎臓(重量増加等)及び血液(貧血等)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。

各種試験結果から、農産物及び畜産物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。

各試験で得られた無毒性量のうち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/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は5 mg/kg 体重/日であると考えられた。以上より、各動物種で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年6か月間慢性毒性/発がん性併合試験の1.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 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：グルホシネートアンモニウム塩

英名：glufosinate-ammonium (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：アンモニウム=DL-ホモアラニン-4-イル(メチル)ホスフィナート

英名：ammonium DL-homoalanin-4-yl(methyl)phosphinate

CAS (No. 77182-82-2)

和名：アンモニウム(±)-2-アミノ-4-(ヒドロキシメチルホスフィニル)ブタノアート

英名：ammonium(±)-2-amino-4-(hydroxymethylphosphinoyl)butanoate

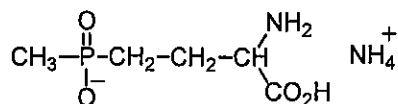
### 4. 分子式

$C_5H_{15}N_2O_4P$

### 5. 分子量

198.2

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

グルホシネートは、ヘキスト社（現 バイエルクロップサイエンス株式会社）によって開発されたアミノ酸系除草剤であり、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。グルホシネートは光学異性体（D体及びL体）の混合物（ラセミ体）である。基準値はグルホシネートとして設定されているが、各種試験はグルホシネートアンモニウム塩を用いて実施されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009 及び 2011 年）、JMPPR 資料（1991、1998 及び 1999 年）、米国資料（2003、2004 及び 2008 年）、豪州資料（1996 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～18、21～24）

各種運命試験 [II. 1～4] に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からグルホシネートアンモニウム塩に換算した値（mg/kg 又は µg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

略称	標識位置
<sup>14</sup> C-グルホシネート	グルホシネートアンモニウム塩の 3 及び 4 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
<sup>14</sup> C-グルホシネート（遊離酸体）	グルホシネートの遊離酸体のアミノ基を側鎖としてもつ炭素（2 位の炭素）を <sup>14</sup> C で標識したもの
<sup>14</sup> C-代謝物 B	代謝物 B の 3 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
<sup>14</sup> C-代謝物 Z	代謝物 Z の 3 及び 4 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に <sup>14</sup>C-グルホシネートを 2 mg/kg 体重で単回経口投与若しくは単回静脈内投与し、Wistar ラット（雌雄各 3 匹）に <sup>14</sup>C-グルホシネートを 800 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Wistar ラット（一群雌 3 匹）に <sup>14</sup>C-グルホシネートを 10 若しくは 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、続いて同用量で非標識体を 6 日間反復経口投与した後、標識体を 3 日間反復経口投与して、血中薬物動態学的パラメータについて検討された。

経口投与群における血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

2 mg/kg 体重の単回経口投与群では、雌雄とも  $T_{max}$  は 1 時間、 $T_{1/2}$  は雌で 3.7 時間であったが、雄では  $C_{max}$  が検出限界の 2 倍未満であったため、 $T_{1/2}$  は算出不能であった。2 mg/kg 体重の静脈内投与群では、5 分後の値 ( $C_{5min}$ ) を基に  $T_{1/2}$  が算出された。血中濃度推移曲線は減衰速度から 3 相に分けられ、第 I 相における  $T_{1/2}$  は雌雄とも約 20 分であった。（参照 2）



表1 経口投与群における血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口						反復経口	
	2		800		10	100	10	100
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雌	雌	雌	雌
T <sub>max</sub> (hr)	1	1	1	0.5~1	1	2	1	4
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.008	0.027	3.18	*	0.106	1.25	0.242	1.73
T <sub>1/2</sub> (hr)	—	3.7	4.9	4.0	4.4	2.3	5.3	4.5
AUC (µg·hr/mL)	0.012	0.088						

—: 算出不能、/: 算出されず、\*: 1時間のサンプル処理が不適切であったため測定されなかった。

### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1.(1)④] における静脈内及び経口投与群の尿中排泄率から算出された吸収率は、雄で約 8%、雌で約 13%と算出され、消化管からの吸収は少ないと考えられた。(参照 2)

### ② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 5~12 匹) に <sup>14</sup>C-グルホシネートを 2 mg/kg 体重若しくは 500 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Wistar ラット (雌雄各 10 匹) に非標識のグルホシネートを 2 mg/kg 体重で 14 日間反復経口投与した後、15 日目に標識体を単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

2 mg/kg 体重の単回経口投与群では、投与 168 時間後における体内残留放射能濃度は極めて低く、腎臓、肝臓等の一部の臓器を除いて検出限界を超える放射能は認められなかった。臓器・組織中の残留放射能は最大で 0.09% TAR 程度 [雄の腎臓 (0.173 µg/g) 及び雌の肝臓 (0.045 µg/g)] であった。

500 mg/kg 体重の単回経口投与群では、最も放射能濃度が高かったのは腎臓で、投与 2 時間後に最高値を示した。次いで肝臓及び脾臓で高かった。脳を除く各臓器中の放射能濃度は投与 2 時間後で最も高く、経時的に減少した。

2 mg/kg 体重の反復経口投与群においても、腎臓に最も高濃度の放射能分布が認められた。その他の臓器及び組織中の放射能濃度は低く、脳及び脂肪組織中の濃度は血中濃度と等しかった。(参照 2、6)

<sup>1</sup> 吸収率 (%) = 経口投与群尿中排泄率 (%) / 静脈内投与群尿中排泄率 (%)

表2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	試料採取時間	性別	残留放射能濃度
単回経口	2	投与 168 時間後	雄	腎臓 (0.17)、生殖腺 (0.07)、肝臓 (0.02)、その他 (0.01 未満)
			雌	腎臓 (0.01)、肝臓 (0.05)、その他 (0.01 未満)
	500	投与 2 時間後	雄	腎臓 (81.6)、肝臓 (12.2)、脾臓 (12.2)、血漿 (3.0)、血球 (0.8)、脳 (0.3)
			雌	腎臓 (76.3)、脾臓 (41.3)、肝臓 (17.7)、血漿 (3.2)、血球 (0.9)、脳 (0.6)
		投与 96 時間後	雄	脾臓 (4.7)、肝臓 (2.0)、脳 (0.7)、血漿 (0.4)、血球 (0.2)
			雌	腎臓 (1.2)、脾臓 (1.1)、肝臓 (0.7)、脳 (0.4)、血球 (0.2 未満)、血漿 (0.06 未満)
反復経口	2	最終投与 96 時間後	雄	腎臓 (0.11)、肝臓 (0.03)、脾臓 (0.01)、脳 (0.003)、脂肪組織 (0.003)、全血 (0.003)
		雌	腎臓 (0.28)、肝臓 (0.06)、脾臓 (0.01)、脳 (0.003)、脂肪組織 (0.003)、全血 (0.0052)	

### ③ 代謝

Wistar ラット (雌雄各 12 匹) に <sup>14</sup>C-グルホシネートを 500 mg/kg 体重で単回経口投与し、Wistar ラット (雌雄各 10 匹) に非標識のグルホシネートを 2 mg/kg 体重で 14 日間反復経口投与した後、標識体を単回経口投与し、又は Wistar ラット (雄 5 匹) に <sup>14</sup>C-グルホシネートを 2 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、尿及び糞中放射能の主要成分は未変化のグルホシネートであり、尿中の主要代謝物は、酸化脱アミノ化の後、脱炭酸された B であった。そのほかに、微量の代謝物として、経口投与群の尿及び糞中では E 及び Z が、静脈内投与群の糞中では D 及び Z が認められた。

なお、排泄物中に認められたグルホシネートの脱アミノ体である G は、被験物質の不純物由来であると考えられた。

ラット体内におけるグルホシネートの主要代謝反応は、腸内細菌による N アセチル化及び N 脱アセチル化であることが糞中代謝物より推察され、他には脱炭酸及びβ酸化されることが尿中代謝物より推察された。(参照 2、6)

表 3 尿及び糞中における代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	試料採取 時間	試料	性別	グル ホシ ネー ト	代謝物
単回 経口	500	投与後 24 時間	尿	雄	74.1	B(13.5)、G(5.6)、Z(1.2)、D(<0.6)、 F(<0.6)
				雌	79.3	B(8.6)、G(6.1)、Z(0.7) D(<0.7)、F(<0.7)
			糞	雄	97.7	Z(0.9)、B(0.8)、G(0.6)、D(0.3)、F(<0.2)
				雌	96.5	Z(1.1)、B(0.6)、D(0.3)、G(0.2)、F(<0.2)
反復 経口	2	最終 投与後 24 時間	尿	雄	76.1	B(11.9)、E(9.5)、未同定代謝物 2(2.4)
				雌	100	
			糞	雄	85.0	B(6.5)、E(1.8)、未同定代謝物 2(3.5)、 未同定代謝物 1(3.1)
				雌	82.5	B(9.3)、E(4.4)、未同定代謝物 2(4.0)
単回 静脈内	2	投与後 24 時間	尿	雄	87.4	B(12.2)、未同定代謝物 2(0.6)
			糞	雄	84.1	Z(8.6)、D(4.7)、B(2.1)

#### ④ 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 2 mg/kg 体重で単回経口投与若しくは単回静脈内投与し、Wistar ラット（雌雄各 12 匹）に  $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 500 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Wistar ラット（雌雄各 10 匹）に非標識のグルホシネートを 2 mg/kg 体重で 14 日間反復経口投与した後、15 日目に標識体を単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

静脈内投与群では、主要排泄経路は雌雄ともに尿中であつた。排泄は速やかであり、投与後 48 時間で 70% TAR 以上が尿中に排泄された。一方、糞中排泄率は低く、胆汁中排泄は少ないものと考えられた。いずれの経口投与群においても、主要排泄経路は雌雄ともに糞中であり、静脈内投与時にも大部分が尿中に回収され、胆汁中排泄が少ないことから、経口投与された放射能の大部分は吸収されることなく、胃腸内を通過したと考えられた。尿中排泄率は低かつた。排泄は速やかであり、単回投与群では投与後 48 時間で 70~80% TAR 以上、反復投与群では最終投与後 24 時間で 85% TAR 以上が排泄された。呼気中に放射能は検出されなかつた。（参照 2）

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口		単回静脈内		単回経口		反復経口	
投与量 (mg/kg 体重)	2		2		500		2	
試料採取時間	投与後 168 時間		投与後 168 時間		投与後 96 時間		最終投与後 96 時間	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	6.5	11.9	82.5	91.8	7.7	5.2	5.4	5.8
糞	89.1	81.4	17.7	8.1	75.2	88.6	83.0	81.3
ケージ洗浄液	0.4	1.7	2.1	1.2	3.5	2.6		

## (2) ラット②

Wistar ラット (一群雄 28 匹) に  $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 12、116 及び 1,220  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  で経皮投与して動物体内運命試験が実施された。処理 0.5、1、2、4、10、24 及び 72 時間後に組織等の試料が採取された (処理 2 時間後以降は、皮膚刺激性が認められたため、処理部位はガーゼで覆って保護された)。

尿及び糞中排泄物、各組織、カーカス<sup>2</sup>並びにケージ洗浄液から算出された吸収量は 1.0~16.3%TAR であった。また、皮膚からの吸収には用量相関性が認められた。処理部位を覆ったガーゼからは、処理 24 及び 72 時間後に高い残留放射能 (12.2~34.8%TAR) が認められた。

各投与群における残留放射能は、カーカスで最も高い濃度を示したが、血液や組織における濃度は低かった。また、尿及び糞中残留放射能には用量相関性が認められた。吸収されなかった放射能のほとんど (79.8~98.3%TAR) が、皮膚洗浄液から検出され、グルホシネートアンモニウム塩は皮膚から吸収され難いことが示唆された。(参照 5)

## (3) イヌ

ビーグル犬 (雌雄各 2 匹) に  $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 8 mg/kg 体重で単回経口投与し、又はビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) に  $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 1 若しくは 8 mg/kg 体重/日で 10 日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

### ① 血中薬物動態学的パラメータ

血中薬物動態学的パラメータは表 5 に示されている。

反復投与による経時的な血中濃度上昇は認められなかった。いずれの投与群においても血中放射能濃度に比較し血漿中放射能濃度が概ね高かった。8 mg/kg 体重/日投与群の雄における血中及び血漿中放射能濃度の消失半減期はそれぞれ 46.2 及び 16.1 時間であった。(参照 2)

<sup>2</sup> 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)。

表5 血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口		反復経口			
投与量 (mg/kg体重)		8		1		8	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T <sub>max</sub> (hr)	2	4	4	6	6	6
	C <sub>max</sub> (μg/g)	0.184	0.274	0.024	0.032	0.204	0.228
血漿	T <sub>max</sub> (hr)	2	4	4	6	6	6
	C <sub>max</sub> (μg/g)	0.312	0.448	0.038	0.047	0.270	0.329

② 分布

主要組織の残留放射能濃度は表6に示されている。

いずれの投与群においても、腎臓で放射能濃度が最も高く、次いで肝臓であった。その他の臓器・組織中放射能はいずれも低かった。反復投与による放射能の蓄積は認められなかった。(参照2)

表6 主要組織の残留放射能濃度 (μg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	性別	投与6時間後 <sup>1)</sup>	投与24時間後 <sup>1)</sup>	最終投与96時間後
単回経口	8	雄	腎臓(右)(1.6)、腎臓(左)(1.4)、肝臓(0.4)、その他(0.05以下)	腎臓(右)(1.2)、腎臓(左)(1.2)、肝臓(1.2)、その他(0.06以下)	/
		雌	腎臓(左)(2.4)、腎臓(右)(2.3)、肝臓(0.4)、その他(0.06未満)	腎臓(左)(2.4)、腎臓(右)(2.3)、肝臓(1.2)、その他(0.06未満)	
反復経口	1	雄	腎臓(右)(0.3)、腎臓(左)(0.3)、肝臓(0.2)、その他(0.02以下)	腎臓(右)(1.1)、腎臓(左)(1.1)、肝臓(0.6)、その他(0.04以下)	全ての組織(0.1未満)
		雌	腎臓(左)(0.5)、腎臓(右)(0.5)、肝臓(0.3)、その他(0.07未満)	腎臓(右)(0.5)、腎臓(左)(0.5)、肝臓(0.4)、その他(0.04未満)	全ての組織(0.1未満)
	8	雄	腎臓(右)(3.8)、腎臓(左)(3.5)、肝臓(2.4)、その他(0.5以下)	腎臓(左)(6.4)、腎臓(右)(5.7)、肝臓(3.5)、その他(0.3以下)	全ての組織(0.8未満)
		雌	腎臓(左)(4.2)、腎臓(右)(4.1)、肝臓(1.5)、その他(0.4以下)	腎臓(左)(5.1)、腎臓(右)(5.1)、肝臓(3.2)、その他(0.4以下)	腎臓(左)(1.2)、腎臓(右)(1.2)、肝臓(0.9)、その他(0.2未満)

<sup>1)</sup> 反復投与群では、最終投与後の経過時間

③ 代謝

排泄試験[1.(3)④]で得られた尿及び糞並びにと殺時に採取された腎臓及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び臓器中代謝物は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、糞中の抽出放射能は全て未変化のグルホシネートであった。尿中放射能の主要成分も未変化のグルホシネートであり、代謝物として、酸化的脱アミノ化の後、脱炭酸されて生成した B のみが認められた。臓器中放射能の主要成分は、単回投与群では未変化のグルホシネートであったが、反復投与群では、腎臓では B が多く、肝臓では未変化のグルホシネートが多かった。(参照 2)

表 7 尿、糞及び臓器中代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料採取時間	試料	性別	グルホシネート	代謝物 B	非抽出性放射能
単回経口	8	投与 6 時間後から 24 時間後まで	尿	雄	88.7	11.3	
				雌	83.9	16.1	
			糞	雄	68.1	—	31.9
				雌	78.3	—	21.7
		投与 24 時間後	腎臓	雄	98.4	—	1.6
				雌	97.2	—	2.8
			肝臓	雄	95.1	—	4.9
				雌	98.6	—	1.4
反復経口	1	最終投与後 48 時間	尿	雄	100	—	
				雌	88.8	11.2	
		最終投与後 24 時間	糞	雄	81.7	—	18.3
				雌	85.8	—	14.2
	8	最終投与後 48 時間	尿	雄	75.3	24.7	
				雌	79.3	20.7	
		最終投与後 24 時間	糞	雄	84.0	—	16.0
				雌	87.0	—	13.0
		最終投与後 24 時間後	腎臓	雄	16.7	59.1	23.2
				雌	11.3	71.5	17.2
肝臓	雄	34.7	30.8	34.5			
	雌	73.8	—	26.2			

— : 検出されず

#### ④ 排泄

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

いずれの投与群においても、主要排泄経路は糞中であり、尿中排泄率は低かった。排泄は速やかで、単回投与群では、投与後 24 時間で 80%TAR 以上が糞中に排泄された。反復投与群においても、最終投与 96 時間後までに約 80%TAR が糞中に排泄された。(参照 2)

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口		反復経口			
	8		1		8	
投与量 (mg/kg 体重)						
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	9.7	9.2	13.8	14.1	14.1	17.0
糞	81.7	83.2	83.5	80.2	82.0	78.8
ケージ洗浄液	3.4	1.6	1.1	2.2	1.2	1.5

注) 尿、糞とも、単回投与群では投与後 24 時間、反復投与群では投与開始から最終投与 96 時間後までの排泄率を示す。

(4) ヤギ

泌乳ヤギ (品種不明、2 匹) に、<sup>14</sup>C-グルホシネートを 3 mg/kg 体重/日 (164 mg/頭/日、飼料中濃度約 100 ppm に相当) で、1 日 2 回、4 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。投与 1 日からと殺まで毎日 2 回、尿、糞及び乳汁が、最終投与 15 時間後のと殺時に組織・臓器が採取された。

腎臓 (0.6 µg/g) 及び肝臓 (0.4 µg/g) で比較的高い残留放射能が認められ、筋肉及び脂肪 (<0.01 µg/g) では微量であった。乳汁中残留放射能濃度は、投与 2 日で 0.02 µg/g となったが、それ以降は変化が認められなかった。

各試料中の代謝物は表 9 に示されている。いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は未変化のグルホシネートであり、主要代謝物は B であった。その他に F 及び Z が少量検出された。主要代謝反応は、脱炭酸及びアセチル化であると推察された。

主要排泄経路は糞中であつた。投与開始から試験終了時まで、消化管内容物も含めると 80%TAR 以上が糞中に排泄された。尿中排泄率は低く、試験終了時までの排泄量は約 3%TAR であつた。乳汁中への排泄は僅かであり、試験終了時までに乳汁中に排泄された放射能は 0.02%TAR であつた。(参照 2、4)

表 9 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	腎臓	肝臓	乳汁 <sup>1)</sup>	糞 <sup>2)</sup>	尿 <sup>2)</sup>
グルホシネート	49.0	52.7	48.9	75.9	80.9
B	29.4	36.5	6.3	12.0	13.7
F	1.2	0.4	5.3	2.0	0.7
Z	4.2	—	2.2	8.3	2.4

— : 検出されず、<sup>1)</sup> 投与 2 日目午後搾乳試料、<sup>2)</sup> 最終採取試料

(5) ニワトリ

産卵鶏 (品種不明、6 羽) に <sup>14</sup>C-グルホシネートを 2 mg/kg 体重/日で 1 日 2 回、14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 10 に示されている。

排泄物中から 90%TAR 以上の残留放射能が検出され、組織（可食部）からは 0.02%TAR 未満、卵中からは 0.07%TAR 検出された。残留放射能の主要成分は未変化のグルホシネートであり、肝臓では B が認められた。（参照 4、22）

表 10 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	肝臓	卵白 (投与 14 日目)	卵黄 (投与 13 日目)
グルホシネート	31	78	53
B	44	1.3	4.1
F	3.5	—	3.1
Z	4.9	—	2.4

— : 検出されず

(6) ラット (代謝物 B : 植物体における主要代謝物)

Wistar ラット (一群雌 5 匹) に、<sup>14</sup>C-代謝物 B を 20 mg/kg 体重で単回経口投与又は単回静脈内投与して排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

経口及び静脈内投与群ともに、主要排泄経路は尿中であつた。両投与群における尿中排泄率に違いが認められなかつたことから、代謝物 B は大部分が消化管から吸収されたものと考えられた。（参照 2）

表 11 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口		単回静脈内	
	投与後 24 時間	投与後 96 時間	投与後 24 時間	投与後 96 時間
尿	80.8	89.4	85.9	91.7
糞	2.8	3.7	0.1	0.5
ケージ洗浄液	2.4	2.7	0.8	1.2
合計	86.0	95.8	86.8	93.4

(7) ラット (代謝物 Z : 遺伝子組換え作物における主要代謝物)

① 吸収

a. 血中薬物動態学的パラメータ

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に <sup>14</sup>C-代謝物 Z を 3 mg/kg 体重で単回経口又は単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 12 に示されている。

単回経口投与群では、投与 1~1.2 時間後に C<sub>max</sub> に達した後、速やかに消失した。投与 8 時間後には血中放射能濃度は 0.006 µg/g に減少し、24 時間後には定量限界未満 (<0.003 µg/g) まで減少した。静脈内投与群においても血中放射能の減衰は非常に速やかであつた。T<sub>1/2</sub> は投与 5 分後の値 (C<sub>5min</sub>) を基に算出された。

(参照 2、17)



表 12 血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口		単回静脈内	
性別	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	1	1.2	0.08	0.08
C <sub>max</sub> (μg/g) <sup>1)</sup>	0.052	0.051	6.2	7.4
T <sub>1/2</sub> (hr)	α相	0.8	0.9	0.4
	β相	6.3	7.4	12.9
AUC <sub>0-8h</sub> (μg · hr/g)	0.150	0.122	3.51	3.69
AUC <sub>0-∞</sub> (μg · hr/g)	0.214	0.192	3.66	3.86

<sup>1)</sup> 静脈内投与群については、試料採取可能な最短時間であった投与 5 分後の値 (C<sub>5min</sub>) を最大値とした。

### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (7)④] における静脈内及び経口投与群の尿中排泄率から算出された吸収率は、雌雄とも 5~6% であり、消化管からの吸収は少なかった。(参照 2)

### ② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に <sup>14</sup>C-代謝物 Z を 3 mg/kg 体重で単回経口若しくは単回静脈内投与し、又は 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 13 に示されている。

投与 96 時間後においては、ほぼ排泄が終了しており、体内残留放射能濃度は極めて低かった。特に経口投与群においては、吸収率が低く体内に取り込まれた放射能が少なかったため、腎臓及び雌の肺で、ある程度の放射能が認められた以外は臓器中の放射能濃度は極めて低かった。

静脈内投与群においては、投与放射能の全てが体内に入るため、全ての臓器・組織において経口投与群よりも高い放射能濃度を示した。分布は経口投与群と類似しており、腎臓で最も高い放射能が認められた。次いで肝臓、脾臓及び雄の生殖腺で比較的高い放射能が認められた。しかし、臓器・組織中の放射能は最大でも 0.06% TAR (静脈内投与群の雌の腎臓) に過ぎなかった。

また、全身オートラジオグラフィーの結果においても、両投与群ともに腎臓で最も高い放射能が認められ、他の臓器・組織中の濃度は極めて低く、上記の結果を指示するものであった。(参照 2、17)

表 13 主要臓器等の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 96 時間後	
			投与 2 時間後	投与 96 時間後
単回 経口	3	雄	腎臓(0.13)、生殖腺(0.01)、肝臓(0.005)、脾臓(0.003)、カーカス(0.002)、その他(検出限界未満)	
		雌	腎臓(0.06)、心臓(0.04)、肝臓(0.01)、脾臓(0.004)、カーカス(0.002)、その他(検出限界未満)	
単回 静脈内	3	雄	腎臓(0.2)、脾臓(0.04)、生殖腺(0.03)、肝臓(0.01)、その他(0.01 未満)	
		雌	腎臓(0.07)、脾臓(0.04)、肝臓(0.01)、その他(0.01 未満)	
単回 経口	1,000	雄	投与 2 時間後	投与 96 時間後
			腎臓(152)、脾臓(86.2)、肝臓(9.9)、血漿(2.7)	肝臓(0.4)、その他(検出限界未満)
		雌	腎臓(37.0)、血漿(3.9)、肝臓(2.9)	肝臓(0.3)、その他(検出限界未満)

### ③ 代謝

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に <sup>14</sup>C-代謝物 Z を 3 若しくは 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Wistar ラット (雄 5 匹) に単回静脈内投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 14 に示されている。

経口投与群では、尿、糞ともに抽出放射能の大部分が未変化の代謝物 Z であった。主要代謝物は、尿中では B であり、糞中ではグルホシネートであった。

消化管内容物中の放射能特性が検討された結果、投与 4 時間後においては、大部分の放射能 (91.1% TAR) が腸管内に移動しており、胃部に残存している放射能は 3.6% TAR であった。抽出放射能のほぼ全てが未変化の代謝物 Z であり、代謝物としては、グルホシネート及び B が僅かに検出された。

静脈内投与群では、尿中の放射能は全て未変化の Z であり、代謝物は全く認められなかった。糞中の放射能についても大部分が Z であり、代謝物としてグルホシネートが少量検出された。

なお、排泄物中に認められたグルホシネートの脱アミノ体である G は、被験物質の不純物由来であると考えられた。

代謝物 Z のラットにおける主要代謝経路は、脱アセチル化によるグルホシネートの生成、それに続く酸化的脱アミノ化、脱炭酸による B の生成であると考えられた。(参照 2、17)

表 14 尿、糞及び臓器等中における代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	試料 採取時間	試料	性別	グルホシネ- ート (代謝物 Z)	代謝物
単回 経口	3	投与後 24 時間	尿	雄	3.5	B(0.6)、G(0.6)
				雌	6.6	B(0.7)、G(0.6)、グルホシネ- ート (0.1)
			糞	雄	68.2	グルホシネ-ート(10.2)、D(1.0)、 B(0.6)
				雌	68.4	グルホシネ-ート(9.0)、D(0.7)、 B(0.2)
		投与 4 時間後	胃内容物	雄	3.6	
			腸内容物	雄	87.1	グルホシネ-ート(2.4)、G(0.7)、 B(0.5)
	1,000	投与後 24 時間	尿	雄	4.8	D(0.07)、B(0.05)、F(0.03)、 G(0.02)
				雌	4.2	D(0.08)、B(0.05)、G(0.02)、
			糞	雄	55.4	グルホシネ-ート(0.4)、B(0.4)、 D(0.08)
				雌	63.9	グルホシネ-ート(0.7)、B(0.3)、
単回 静脈内	3	投与後 24 時間	尿	雄	84.8	G(1.1)
			糞	雄	1.7	グルホシネ-ート(0.1)、G(0.02)
		投与 24 時間後	腎臓	雄	0.01	グルホシネ-ート(0.06)、B(0.001)
			肝臓	雄	0.1	グルホシネ-ート(0.013)、B(0.006)

注) 検出された G については、被験物質の不純物由来であると考えられた。

#### ④ 排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に <sup>14</sup>C-代謝物 Z を 3 mg/kg 体重で単回経口若しくは単回静脈内投与し、又は 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

経口投与された放射能の主要排泄経路は雌雄ともに糞中であつた。排泄は速やかであり、3 mg/kg 体重投与群では、24 時間後には 95%TAR 以上が糞中に排泄された。1,000 mg/kg 体重投与群での排泄は、3 mg/kg 体重投与群と比較して遅延し、投与後 24 時間での糞中排泄は雌雄ともに 60%TAR 程度であつたが、投与後 96 時間では、雌雄とも投与放射能のほぼ全てが排泄物を通して体外に排泄され、尿中排泄率は低く、投与後 96 時間における尿中排泄量は約 5~8%TAR であつた。

静脈内投与された放射能の主要排泄経路は、雌雄ともに尿中であつた。排泄は

速やかであり、投与後 4 時間で 85%TAR 以上が尿中に排泄された。一方、糞中排泄率は低く、投与後 96 時間における糞中排泄量は、雄で約 2%TAR、雌で約 4%TAR であった。(参照 2、17)

表 15 投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口		単回静脈内		単回経口	
投与量 (mg/kg 体重)	3		3		1,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.2	5.9	96.8	94.8	7.5	6.7
糞	97.5	109	1.8	4.1	88.9	87.7
ケージ洗浄液	0.05	0.1	0.1	0.3	2.5	3.3

### (8) ヤギ (代謝物 Z)

泌乳ヤギ (品種不明、1 頭) に  $^{14}\text{C}$ -代謝物 Z を 3 mg/kg 体重/日で 1 日 2 回、3 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 16 時間後における各試料中の代謝物は表 16 に示されている。

組織及び血中の残留放射能は 0.2%TAR で、腎臓 (0.93  $\mu\text{g/g}$ ) 及び肝臓 (0.29  $\mu\text{g/g}$ ) で比較的高かった。乳汁中に排泄された放射能は 0.1%TAR 未満であった。乳汁中放射能濃度は投与 2 日で約 0.02  $\mu\text{g/g}$  となり、定常状態に達した。

いずれの試料においても、残留放射能の主要成分はグルホシネートであった。腎臓及び肝臓では B 及び Z も多く検出された。糞中ではグルホシネート及び Z がそれぞれ 34 及び 52%TRR 検出された。

糞中に 68%TAR、尿中に 7.3%TAR、消化管内容物中に 19%TAR 検出され、主要排泄経路は糞中であった。(参照 22)

表 16 最終投与 16 時間後における各試料中の代謝物

試料	腎臓		肝臓		乳汁	
	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$
グルホシネート	40	0.37	33	0.095	40	0.009
B	20	0.19	21	0.060	14	0.003
F	1.6	0.015	2.0	0.006	4.8	0.001
Z	32	0.30	19	0.054	9.2	0.002

### (9) ニワトリ (代謝物 Z)

産卵鶏 (品種不明、6 羽) に  $^{14}\text{C}$ -代謝物 Z を 2.2 mg/kg 体重/日で 1 日 2 回、14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 17 に示されている。

組織 (可食部) 及び血中の残留放射能は 0.1%TAR 未満であり、肝臓、筋肉及び脂肪における残留放射能濃度はそれぞれ 0.076、0.013 及び 0.011  $\mu\text{g/g}$  であつ

た。卵白中の残留放射能は、試験期間を通じて定量限界 (0.009 µg/g) を僅かに上回る程度であったが、卵黄では徐々に増加した (最大 0.056 µg/g)。

肝臓及び卵黄の残留放射能の主要成分は代謝物 Z、卵白ではグルホシネートであった。排泄物中放射能の主要成分は代謝物 Z (73%TRR) であり、グルホシネート及び代謝物 B がそれぞれ 13 及び 8.6%TRR 検出された。

投与放射能の大部分 (86%TRR) が排泄物中に排泄され、消化管内容物中に 1.0%TRR 検出された。(参照 22)

表 17 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	肝臓	卵白 (投与 13 日目)	卵黄 (と殺日)
グルホシネート	15	14	2.8
B	17	2.0	2.2
F	—	1.1	0.6
Z	27	5.1	13

—: 検出されず

## 2. 植物体内運命試験

### (1) リンゴ①

りんご (品種名: コックスオレンジレネット) の培土に、<sup>14</sup>C-グルホシネートを 1,500 g ai/ha の用量で土壌表面処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理 1、3、6、9 及び 14 週間後に葉が、処理 3、9 及び 14 週間後に果実及び土壌が、処理 14 週間後には枝が採取された。

各試料における残留放射能濃度は表 18 に示されている。

培土に処理された放射能は植物体に吸収され、植物全体に分布した。果実における放射能濃度は、葉及び枝に比べて低く、収穫時 (処理 14 週間後) で約 0.1 mg/kg であった。土壌表面に処理された放射能は、主に表面から 10 cm までに分布し、表層から 15 cm 以深からはほとんど検出されなかった。樹全体の重量及び各部位の放射能濃度から、約 1%TRR が植物体に吸収されたと推定された。(参照 2)

表 18 各試料における残留放射能濃度 (mg/kg)

処理後経過週数	3	9	14
葉 A	0.117	0.458	0.405
葉 B	0.086	0.285	0.304
果実	0.033	0.083	0.104
新梢			0.773
短果枝			0.811
旧梢			0.385
土壌(深度 0-5 cm)	1.10	0.30	0.41
土壌(深度 5-10 cm)	0.71	0.14	0.14

土壌(深度 10-15 cm)	0.09	0.06	0.03
土壌(深度 15-20 cm)	<0.01	<0.01	<0.01

葉 A：新梢より採取、 葉 B：短果枝より採取、 /：採取されず

## (2) りんご②

りんご（品種名：コックスオレンジレンネット）の培土に、 $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 1,500 g ai/ha の用量で土壌表面処理し、処理 14 週間後に果実試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

果実中の残留放射能濃度は 0.1 mg/kg であった。このうち 89%TRR が水で抽出され、その大部分が代謝物 B であった。（参照 2）

## (3) レタス

レタス（品種名：Selma 系）の水耕液に、 $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 0.45 mg/mL の濃度となるように添加し、添加処理 10 日後に植物体試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部及び根部における残留放射能濃度は、それぞれ 0.85 及び 8.8 mg/kg であった。茎葉部では 90%TRR が水で抽出され、抽出放射能の全てが代謝物 B であった。（参照 2）

## (4) だいず

だいず（品種名：Forest）の播種時に、 $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 1,000 g ai/ha の用量で土壌表面処理し、植物体内運命試験が実施された。処理 39、81 及び 155 日後（収穫時）に植物体試料が採取された。また、処理 263 日後に、表面から 20 cm の深さまでの土壌試料が採取された。

各試料における残留放射能濃度は表 19 に示されている。

土壌表面処理された放射能は植物体に吸収され、植物全体に分布した。土壌においては、放射能は主に表面から 5 cm までに分布し、表層から 15 cm 以深からは検出されなかった。（参照 2）

表 19 各試料における残留放射能濃度 (mg/kg)

処理後経過日数	39	81	155
種実		0.016	0.034
さや		0.049	0.04
葉	0.158	0.214	0.137
茎	0.052	0.153	0.089
根	0.2	0.17	0.026

## (5) とうもろこし

とうもろこし（品種不明）の播種 3 日後に、 $^{14}\text{C}$ -グルホシネートを 1,900 g ai/ha

の用量で土壌表面処理し、処理 80 及び 164 日後（収穫時）に植物体試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

処理 164 日後における残留放射能濃度は、茎葉部で 0.114 mg/kg、種子で 0.034 mg/kg、穂軸葉で 0.079 mg/kg、穂軸で 0.066 mg/kg であった。茎葉部では 60.5%TRR が水で抽出され、その大部分（55.2%TRR）が代謝物 B であった。抽出液中には他の代謝物又は未変化のグルホシネートは認められなかった。（参照 2）

## （6）水稲

<sup>14</sup>C-グルホシネートを 1,000 g ai/ha の濃度となるように土壌処理し、処理 14 日後に湛水状態とした後、3～4 葉期の稲苗（品種名：日本晴）を移植して植物体内運命試験が実施された。土壌処理 104 日後（移植 89 日後）に植物体試料が採取された。

各部位における放射能分布及び代謝物は表 20 に示されている。

培土に処理された放射能は植物体に吸収され、植物全体に分布したが、可食部である玄米における放射能濃度は低く、稲わらの約 1/20 であった。

いずれの試料においても未変化のグルホシネートは検出されなかった。主要代謝物は B であり、そのほかに C 及び F が検出された。

主要代謝経路は、酸化的脱アミノ化の後の脱炭酸による B の生成、続いてα酸化を受けた後の脱炭酸による F の生成、又は脱水による C の生成であると考えられた。（参照 2）

表 20 各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	稲わら	もみ殻	玄米
総残留放射能濃度 (mg/kg)	1.87	3.97	0.52
グルホシネート	—	—	—
B	75.9	88.9	71.8
C	10.5	1.3	1.1
F	3.9	1.8	6.1
糖類	0.7	—	14.5
未同定代謝物 M04	—	—	1.9
未同定代謝物 M10	0.1	—	1.4
抽出残渣	8.4	7.8	3.1

—：検出されず

### (7) だいず (遺伝子組換え体)

だいず (グルホシネート耐性遺伝子組換え作物<sup>3</sup>、品種名: Ignite) の3葉期及び開花期に、<sup>14</sup>C-グルホシネートを約 504 g ai/ha (0.45 ポンド/エーカー) の用量で2回茎葉散布して、植物体内運命試験が実施された。散布直後、2回目散布直前及び2回目散布85日後に植物体試料が採取された。

2回目散布85日後の各部位における放射能分布及び代謝物は表21に示されている。

茎葉散布されたグルホシネートは植物全体に移行したが、可食部への移行は他の部位に比較して少なかった。いずれの試料においても主要代謝物はZであった。次いで、茎葉部では未変化のグルホシネート及びBが、さや殻及び種子ではBが多く検出された。ほかに少量の代謝物Fが全ての試料に認められた。(参照2)

表21 2回目散布85日後の各部位における放射能分布及び代謝物(%TRR)

試料	茎葉部	さや殻	種子
総残留放射能濃度 (mg/kg)	3.11	4.94	1.47
グルホシネート	18.5	5.8	6.2
B	13.6	22.3	16.0
F	5.7	2.9	7.1
Z	53.2	62.6	60.8

### (8) てんさい (遺伝子組換え体)

てんさい (グルホシネート耐性遺伝子組換え作物、品種名不明) の播種36及び59日後に、<sup>14</sup>C-グルホシネートを、それぞれ600 g ai/ha (合計1,200 g ai/ha) ずつ茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、散布直後、初回散布8及び15日後、2回目散布直後、2回目散布21及び146日後(成熟時)に葉部及び根部が採取された。

2回目散布後の各試料における放射能分布及び代謝物は表22に示されている。

茎葉部に散布されたグルホシネートは比較的速やかに植物体に吸収され、根部にも移行した。いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は代謝物Z及び未変化のグルホシネートであった。他に微量のB及びF(成熟時の茎葉で0.07%TRR)が検出された。(参照2、13)

<sup>3</sup> グルホシネートをNアセチル化するホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼ遺伝子を導入したもの(以下同じ)。



表 22 2回目散布後の各試料における放射能分布及び代謝物 (%)

散布後経過日数	0		21		146	
	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部
試料						
総残留放射能濃度 (mg/kg)	20.1	2.01	12.3	6.75	2.05	0.93
グルホシネート	84.6	30.9	41.8	30.6	26.3	19.1
B	0.4	2.2	1.1	2.0	3.0	6.0
Z	13.4	64.3	55.2	63.3	67.1	67.9

(9) とうもろこし (遺伝子組換え体)

とうもろこし (グルホシネート耐性遺伝子組換え作物、品種不明) の慣行収穫予定日の 112 及び 102 日前に、<sup>14</sup>C-グルホシネートを約 504 g ai/ha (0.45 ポンド/エーカー) の用量で 2 回茎葉散布して、植物体内運命試験が実施された。各処理 1 時間後及び 5 日後、2 回目処理 28、55 及び 102 日後に植物体試料が採取された。

2 回目散布 102 日後の各部位における放射能分布及び代謝物は表 23 に示されている。

茎葉処理されたグルホシネートは植物全体に移行したが、可食部を含む雌穂への移行は少なかった。茎葉部における主要代謝物は Z であり、次いで B 及び未変化のグルホシネートが認められた。雌穂試料では、いずれの部位 (種子、穂軸及び皮) においても主要代謝物は B であった。次いで多く認められたのは F 及び Z であり、未変化のグルホシネートの残留は少なかった。代謝物 G は種子においてのみ検出された。(参照 2)

表 23 2回目散布 102 日後の各部位における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	茎葉部	雌穂		
		種子	穂軸	皮
総残留放射能濃度 (mg/kg)	2.01	0.130	0.251	0.872
グルホシネート	9.9	1.5	2.6	2.1
B	10.9	32.7	43.9	41.1
F	2.9	4.4	12.2	11.0
G	—	9.8	—	—
Z	54.4	9.1	20.1	18.9

— : 検出されず

(10) なたね (遺伝子組換え体)

3~5 葉期のなたね (グルホシネート耐性遺伝子組換え作物、品種不明) に、<sup>14</sup>C-グルホシネートを 750 g ai/ha の用量で茎葉散布して、植物体内運命試験が実施