

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

2010年2月

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	1-6
○ 食品安全委員会委員名簿.....	1-6
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	1-6
○ 要約.....	1-8
I. 評価対象農薬の概要.....	1-9
1. 用途.....	1-9
2. 有効成分の一般名.....	1-9
3. 化学名.....	1-9
4. 分子式.....	1-9
5. 分子量.....	1-9
6. 構造式.....	1-9
7. 開発の経緯.....	1-9
II. 安全性に係る試験の概要.....	1-10
1. 動物体内運命試験.....	1-10
(1) ラット（親化合物、経口及び静脈内投与）.....	1-10
(2) ラット（親化合物、経皮投与）.....	1-14
(3) イヌ（親化合物）.....	1-14
(4) ヤギ（親化合物）.....	1-17
(5) ニワトリ（親化合物）.....	1-18
(6) ラット（代謝物 B）.....	1-18
(7) ラット（代謝物 Z）.....	1-18
2. 植物体内運命試験.....	1-22
(1) りんご ①.....	1-22
(2) りんご ②.....	1-22
(3) レタス.....	1-23
(4) だいず.....	1-23
(5) とうもろこし.....	1-23
(6) 水稻.....	1-24
(7) だいず（遺伝子組換え体）.....	1-24
(8) てんさい（遺伝子組換え体）.....	1-25
(9) とうもろこし（遺伝子組換え体）.....	1-25
(10) なたね（遺伝子組換え体）.....	1-26
3. 土壌中運命試験.....	1-27
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	1-27

(2)	好氣的土壤中運命試験	1-28
(3)	土壤吸着試験	1-28
4	水中運命試験	1-28
(1)	加水分解試験	1-28
(2)	光分解試験 (緩衝液)	1-28
(3)	光分解試験 (自然水)	1-29
5	土壤残留試験	1-29
6	作物残留試験	1-29
7	一般薬理試験	1-30
8	急性毒性試験	1-31
(1)	急性毒性試験	1-31
(2)	急性神経毒性試験 (FOB 観察)	1-32
(3)	急性神経毒性試験 (水迷路試験)	1-33
(4)	急性遅発性神経毒性試験	1-33
9	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	1-33
(1)	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	1-33
(2)	皮膚感作性試験 (代謝物 B 及び Z)	1-33
10	亜急性毒性試験	1-33
(1)	90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	1-33
(2)	90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	1-34
(3)	90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①	1-34
(4)	90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②	1-35
(5)	90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	1-35
(6)	28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) ①	1-35
(7)	28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) ②	1-36
(8)	29 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	1-36
(9)	5 週間亜急性神経毒性試験 (ラット) (親化合物及び代謝物 Z)	1-37
(10)	14 週間亜急性毒性試験 (ラット) (L 体) <参考データ>	1-37
(11)	90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (L 体) <参考データ>	1-38
(12)	28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 B)	1-38
(13)	90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 B)	1-38
(14)	90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (代謝物 B)	1-38
(15)	90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (代謝物 B)	1-38
(16)	90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 F)	1-39
(17)	90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 Z)	1-39
(18)	90 日間亜急性毒性試験 (マウス) [代謝物 Z]	1-39
(19)	90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [代謝物 Z]	1-39
11	慢性毒性試験及び発がん性試験	1-40

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	1-40
(2) 2年6カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	1-40
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	1-40
(4) 2年間発がん性試験 (マウス)	1-41
(5) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) (代謝物 Z)	1-41
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (代謝物 Z)	1-42
(7) 2年間発がん性試験 (マウス) (代謝物 Z)	1-42
1.2. 生殖発生毒性試験	1-42
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	1-42
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	1-43
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	1-43
(4) 発生毒性試験 (ラット) ③	1-43
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	1-44
(6) 発達神経毒性試験 (ラット)	1-44
(7) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物 B)	1-45
(8) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 B)	1-45
(9) 2世代繁殖試験 (ラット) (代謝物 Z)	1-45
(10) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物 Z)	1-46
(1.1) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 Z)	1-46
1.3. 遺伝毒性試験	1-46
1.4. その他の試験	1-49
(1) 28日間強制経口投与毒性及びメカニズム試験 (イヌ)	1-49
(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)	1-49
(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	1-50
(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	1-50
(5) ラットにおける4週間混餌投与メカニズム試験	1-50
(6) グルホシネートの各種神経伝達物質受容体との <i>in vitro</i> 結合実験	1-51
(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	1-52
(8) AST、ALT、GGT 及び GLDH 活性に対する影響	1-52
(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	1-52
(10) グルタミン合成酵素活性阻害試験 (ラット)	1-52
III. 食品健康影響評価	1-53

▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	1-60
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	1-61
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	1-62
▪ 参照	1-72

<審議の経緯>

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3~18)
2007年	7月	19日	第199回食品安全委員会(要請事項説明)(参照19)
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20)
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(参照21)
2009年	8月	21日	第54回農薬専門調査会幹事会(参照22)
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23)
2010年	2月	12日	第60回農薬専門調査会幹事会(参照24)
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)

(2009年7月1日から)

見上 彪(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*)

長尾 拓

長尾 拓

野村一正

野村一正

畑江敬子

畑江敬子

廣瀬雅雄

廣瀬雅雄

本間清一

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

代田真理子

平塚 明

石井康雄

高木篤也

藤本成明

泉 啓介

玉井郁巳

細川正清

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

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

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

(2008年4月1日から)

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

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、農薬抄録及び各種資料(JMPR、米国等)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、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、レタス、だいず、とうもろこし、水稻ならびに遺伝子組換え作物のだいず、てんさい、とうもろこし及びなたね)、急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、発達神経毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、グルホシネート投与による影響は、主に中枢神経、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。

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、各動物種で得られた無毒性量の最小値は、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。

1. 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)ホスフィネート

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

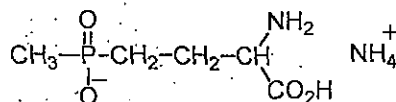
4. 分子式

$C_5H_{15}N_2O_4P$

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、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

なお、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年)、JMPR資料(1991及び1999年)、米国資料(2003、2004及び2008年)及び豪州資料(1996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グルホシネートアンモニウム塩に換算した。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。

略称	標識位置
^{14}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 ^{14}C で標識したもの
^{14}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 ^{14}C で標識したもの
^{14}C -代謝物B	代謝物Bの3位の炭素を ^{14}C で標識したもの
^{14}C -代謝物Z	代謝物Zの3及び4位の炭素を ^{14}C で標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット(親化合物、経口及び静脈内投与)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット(一群雌雄各5匹)に ^{14}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 ^{14}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 ^{14}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、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表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($C_{5\min}$)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 血中放射能濃度推移

投与方法 投与量 (mg/kg 体重)	単回経口				反復経口			
	2		800		10	100	10	100
性別	雄	雌	雄	雌	雌	雌	雌	雌
T _{max} (時間)	1	1	1	0.5~1	1	2	1	4
C _{max} (μg/g)	0.008	0.027	3.18	*	0.106	1.25	0.242	1.73
T _{1/2} (時間)	—	3.7	4.9	4.0	4.4	2.3	5.3	4.5

— : 算出不可、* : 1時間のサンプル処理が不適切であったため測定されず

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 匹) に ¹⁴C-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 ¹⁴C-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、体内分布試験が実施された。

最終と殺時における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。次いで肝臓及び膵臓で高かった。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)

¹ 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 最終と殺時における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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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親化合物であり、尿中の主要代謝物は、酸化的脱アミノ化の後、脱炭酸された B であった。その他に、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	親化合物	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}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}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
ケージ洗淨液	0.4	1.7	2.1	1.2	3.5	2.6		

(2) ラット (親化合物、経皮投与)

Wistar ラット (一群雄 28 匹) に ^{14}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²並びにケージ洗淨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、皮膚洗淨液から検出され、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 (親化合物)

ビーグル犬 (雌雄各 2 匹) に ^{14}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}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 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は表 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

² 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)。

失半減期はそれぞれ 46.2 及び 16.1 時間であった。(参照 2)

表 5 血中放射能濃度推移

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 _{max} (時間)	2	4	4	6	6	6
	C _{max} (µg/g)	0.184	0.274	0.024	0.032	0.204	0.228
血漿	T _{max} (時間)	2	4	4	6	6	6
	C _{max} (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 ¹⁾	投与 24 時間後 ¹⁾	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)	すべての組織(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)	すべての組織(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)	すべての組織(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)

1) 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すべて親化合物であった。尿中放射能の主要成分も親化合物であり、代謝物として、酸化脱アミノ化の後、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、単回投与群では親化合物であったが、反復投与群では、腎臓では B が多く、肝臓では親化合物が多かった。(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	親化合物	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 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 以上が糞を介して排泄された。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)