

農薬評価書

グルホシネート (第2版)

2012年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 総合評価.....	ii
(1) グルホシネット (ラセミ体) の評価の要約.....	ii
(2) グルホシネット 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 グルホシネット評価書	1-1
○ 第二部 グルホシネット 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。なお、今回飼料中残留農薬基準設定関係資料及び作物残留試験成績(みつば及びたけのこ)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、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、レタス、だいす、とうもろこし及び水稻、並びに遺伝子組換え作物のだいす、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/日であったので、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、今回作物残留試験成績(ホップ)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。

（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

グルホシネット (第2版)

2012年3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.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
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) だいす	25
(5) とうもろこし	25
(6) 水稻	26
(7) だいす (遺伝子組換え体)	26
(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. 土壌中運命試験.....	29
(1) 好気的湛水土壤中運命試験	29
(2) 好気的土壤中運命試験	30
(3) 土壤吸着試験	30
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. 土壌残留試験.....	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) (親化合物及び代謝物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 ⁵) <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(親化合物及び代謝物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) 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	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) 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	57

.....	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/分解物等略称	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)

<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)	(2011年1月7日から)
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
畠江敬子	畠江敬子	畠江敬子
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		

<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	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貢寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清

赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 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）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 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「グルホシネット」(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。なお、今回飼料中残留農薬基準設定関係資料及び作物残留試験成績（みつば及びたけのこ）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、イヌ、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（りんご、レタス、だいす、とうもろこし及び水稻、並びに遺伝子組換え作物のだいす、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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、グルホシネッ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/日であったので、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

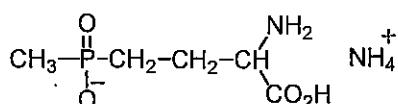
4. 分子式

C₅H₁₅N₂O₄P

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。

今回、飼料中残留基準値設定の要請及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（みつ

ば及びたけのこ) がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009 及び 2011 年）、JMPR 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. 動物体内外運命試験

（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 ^{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。

経口投与群における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 ($C_{5\text{min}}$) 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 経口投与群における血中放射能濃度推移

投与方法	単回経口						反復経口	
	2		800		10	100		
投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	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} (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. 吸收率

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收率¹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 ¹⁴C-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)

¹ 吸收率 (%) = 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 ($\mu\text{g/g}$)

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 (0.8)
			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 (0.008)、脂肪組織 (0.003)、全血 (0.003)
			雌	腎臓 (0.28)、肝臓 (0.06)、脾臓 (0.01)、脳 (0.008)、脂肪組織 (0.003)、全血 (0.0052)

③ 代謝

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、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 ^{14}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った。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と考えられた。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。尿中排泄率は低かった。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}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}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失半減期はそれぞれ 46.2 及び 16.1 時間であった。(参照 2)

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)。

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} (hr)	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} (hr)	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(右)(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	
		投与 24 時間後	糞	雄	68.1	—	31.9
				雌	78.3	—	21.7
	1	最終投与後 48 時間	腎臓	雄	98.4	—	1.6
				雌	97.2	—	2.8
		最終投与後 24 時間	肝臓	雄	95.1	—	4.9
				雌	98.6	—	1.4
反復 経口	8	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
		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
	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、尿中排泄率は低かつた。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	
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、¹⁴C-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 となつたが、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親化合物であり、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った。投与開始から試験終了時までに、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 であった。乳汁中への排泄はわずかであり、試験終了時までに乳汁中に排泄された放射能は 0.02%TAR であった。(参照 2、4)

表9 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	腎臓	肝臓	乳汁 ¹⁾	糞 ²⁾	尿 ²⁾
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、¹⁾ 投与 2 日目午後搾乳試料、²⁾ 最終採取試料

(5) ニワトリ

産卵鶏(品種不明、6 羽)に ¹⁴C-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親化合物であり、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、¹⁴C-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った。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	
	時間	投与後 24 時間	投与後 96 時間	投与後 24 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. 血中濃度推移

Wistar ラット(一群雌雄各 3 匹)に ¹⁴C-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。

血中放射能濃度推移は表 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_{max} 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った。T_{1/2} は投与 5 分後の値 (C_{5min}) を基に算出された。(参照 2、17)

表 12 血中放射能濃度推移

投与方法		単回経口		単回静脈内	
性別		雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)		1	1.2	0.08	0.08
C _{max} ($\mu\text{g/g}$) ¹⁾		0.052	0.051	6.2	7.4
T _{1/2} (hr)	α相	0.8	0.9	0.4	0.3
	β相	6.3	7.4	12.9	15.4
AUC _{0-8h} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)		0.150	0.122	3.51	3.69
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)		0.214	0.192	3.66	3.86

¹⁾ 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 ($C_{5\text{min}}$) を最大値とした。

b. 吸收率

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收率は、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 ¹⁴C-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、投与放射能のすべてが体内に入るため、すべての臓器・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 ($\mu\text{g/g}$)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	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)	
			投与 2 時間後	
単回 経口	1,000	雄	腎臓(152)、脾臓(86.2)、肝臓(9.9)、血漿(2.7)	
		雌	腎臓(37.0)、血漿(3.9)、肝臓(2.9)	
			投与 96 時間後	
			肝臓(0.4)、その他(検出限界未満)	
			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 ^{14}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。抽出放射能のほぼすべ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 がわずかに検出された。

静脈内投与群では、尿中の放射能はすべて未変化の 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	親化合物 (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)
		投与 4 時間後	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)
	1,000	投与後 24 時間	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)
		投与後 24 時間	糞	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)、
単回 静脈内	3	投与後 24 時間	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)、
	24 時間後	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 ¹⁴C-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った。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雄雌ともに 60%TAR 程度であったが、投与後 96 時間では、雌雄とも投与放射能のほぼすべ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 時間ににおける尿中排泄量は約 5~8%TAR であった。

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った。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	
	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}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}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 $\mu\text{g/g}$ であった。卵白中の残留放射能は、試験期間を通じて定量限界 (0.009 $\mu\text{g/g}$) 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%TAR) が排泄物中に排泄され、消化管内容物中に 1.0%TAR 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. 植物体内部運動試験

(1) りんご①

りんご（品種名：コックスオレンジレンネット）の培土に、¹⁴C-グルホシネートを 1,500 g ai/ha の用量で土壤表面処理し、植物体内運動試験が実施された。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壤が、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 週後）で約 0.1 mg/kg であった。土壤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%TAR 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
土壤(深度 0-5 cm)	1.10	0.30	0.41
土壤(深度 5-10 cm)	0.71	0.14	0.14
土壤(深度 10-15 cm)	0.09	0.06	0.03

土壤(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、¹⁴C-グルホシネートを 1,500 g ai/ha の用量で土壤表面処理し、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、¹⁴C-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、抽出放射能のすべてが代謝物 B であった。（参照 2）

(4) だいず

だいず（品種名：Forest）の播種時に、¹⁴C-グルホシネートを 1,000 g ai/ha の用量で土壤表面処理し、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 の深さまでの土壤試料が採取された。

各試料における残留放射能濃度は表 19 に示されている。

土壤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。土壤においては、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、¹⁴C-グルホシネートを 1,900 g ai/ha

の用量で土壤表面処理し、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または親化合物は認められなかった。（参照 2）

（6）水稻

¹⁴C-グルホシネートを 1,000 g ai/ha の濃度となるように土壤処理し、処理 14 日後に湛水状態とした後、3~4 葉期の稻苗（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。土壤処理 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、稻わらの約 1/20 であった。

いずれの試料においても親化合物は検出されなかった。主要代謝物は B であり、その他に 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	稻わら	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）だいす（遺伝子組換え体）

だいす（グルホシネート耐性遺伝子組換え作物³、品種名：Ignite）の 3 葉期及

³ 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）。

び開花期に、¹⁴C-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、茎葉部では親化合物及び B が、さや殻及び種子では B が多く検出された。他に少量の代謝物 F がすべ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、¹⁴C-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 及び親化合物であった。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）

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		
	試料	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部
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、¹⁴C-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 及び親化合物が認められた。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、親化合物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、¹⁴C-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された。散布 1 時間後、21 及び 120 日後 (成熟時) に植物体試料が採取された。

各部位における残留放射能濃度は表 24 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ほぼ均一に移行した。

散布 1 時間後の植物全体から、主要成分として親化合物が 72.9%TRR、Z が 18.2%TRR 検出された。散布 21 日後の茎葉部では、Z が 60.2%TRR に増加し、親化合物 20.7%TRR に減少し、少量の B (6.7%TRR) が認められた。

散布 120 日後 (成熟時) の種子及びさやにおける主要代謝物は B (12~58%TRR) であり、他に Z が 2~18%TRR 認められた。種子では親化合物も 20%TRR 以上検出された。(参照 2、13)

表 24 各部位における残留放射能濃度

試料	植物全体	茎葉部		根部		種子	さや
散布後経過時間	1 時間	21 日	120 日	21 日	120 日	120 日	120 日
残留放射能濃度 (mg/kg)	145	4.3	0.04	4.5	0.17	0.07	0.14

以上の試験 [2. (1) ~ (10)] の結果より、非遺伝子組換え作物におけるグルホシネートの主要代謝反応は、酸化的脱アミノ化及び脱炭酸による B の生成であり、グルホシネート耐性遺伝子組み換え作物における主要代謝反応は、N-アセチル化による Z の生成及び脱炭酸による B の生成と考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好気的湛水土壤中運命試験

湛水した 2 種類のドイツ土壤（シルト質埴壤土及び壤質砂土）に、¹⁴C-グルホシネートを 2,000 g ai/ha の濃度で添加し、22°C の暗条件下で 94 日間インキュベートして、好気的湛水土壤中運命試験が実施された。

各土壤中における放射能分布は表 25 に、抽出放射能の主要成分は表 26 に示されている。

グルホシネートは好気的湛水条件下で比較的速やかに分解された。推定半減期は、シルト質埴壤土で約 49 日、壤質砂土で約 32 日であった。

主要分解物は B 及び F であり、他に E も少量検出された。主要分解経路は、酸化的脱アミノ化、それに続く脱炭酸による B の生成であり、B はさらにβ酸化、脱炭酸等を受け、最終的には CO₂ 等まで分解されると考えられた。（参照 2）

表 25 各土壤における放射能分布 (%TAR)

供試土壤		シルト質埴壤土			壤質砂土		
処理後経過日数 (日)		0	64	94	0	64	94
水相		76.2	52.2	24.9	89.5	79.6	60.6
土壤	抽出画分	19.0	27.0	35.1	9.7	15.0	20.1
	非抽出画分	3.5	9.0	6.3	1.8	4.3	6.0
揮発性 物質	¹⁴ CO ₂	—	5.1	8.7	—	2.8	4.0
	その他	—	0.3	0.4	—	<0.1	<0.1
合計		98.7	93.6	75.4	101	102	90.8

—：検出されず

表 26 抽出放射能の主要成分 (%TAR)

供試土壤	シルト質埴壌土						壤質砂土					
	0		64		94		0		64		94	
処理後 経過日数	水相	土壤	水相	土壤	水相	土壤	水相	土壤	水相	土壤	水相	土壤
グルホシネット	76.2	19.0	25.8	18.0	8.4	18.4	89.5	9.7	19.8	3.4	16.1	6.5
B	—	—	12.7	3.4	8.0	7.3	—	—	46.4	8.6	26.9	8.6
E	—	—	2.4	0.3	0.6	—	—	—	—	0.6	4.8	0.2
F	—	—	11.8	5.2	7.6	9.4	—	—	13.3	2.6	12.8	4.9

—：検出されず

(2) 好気的土壤中運命試験

2種類のドイツ土壤（壤質砂土及び砂壌土）に、¹⁴C-グルホシネット（遊離酸体）を10,000 g ai/haの濃度で混合し、22°Cの暗条件で35日間インキュベートして、好気的土壤中運命試験が実施された。

処理35日後における土壤中放射能分布及び抽出放射能の主要成分は表27に示されている。

グルホシネット（遊離酸体）の好気的土壤中での分解は速やかで、推定半減期は35日以内であった。抽出放射能の主要成分は親化合物及び分解物Bであった。試験期間内に無機化も認められ、処理35日までに約8%TARが¹⁴CO₂として検出された。（参照2）

表 27 処理35日後における土壤中放射能分布及び抽出放射能の主要成分 (%TAR)

供試土壤	壤質砂土	砂壌土
抽出画分	74.9	81.4
グルホシネット	45.7	28.0
B	25.1	53.4
未同定分解物	4.1	—
非抽出画分	13.2	9.2

—：検出されず

(3) 土壌吸着試験

4種類の国内土壤〔シルト質壌土（茨城、高知）シルト質埴壌土（茨城）、軽埴土（和歌山）〕を用いて、土壤吸着試験が実施された。

各土壤におけるFreundlichの吸着係数K_{ads}は1.7～33.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は102～788であった。（参照2）