

(案)

農薬評価書

グルホシネート

2009年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 総合評価.....	2
(1) グルホシネート（ラセミ体）の評価の要約.....	2
(2) グルホシネート P（光学異性体の L 体）の評価の要約	3
(3) 総合評価	3
○ 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。

【事務局より】厚生労働省へ答申する文書には、ADIの値のみを記載するため、総合考察では、暴露評価対象物質に言及する必要はないとも考えられます。ご検討下さい。 【上路委員より】ご提案の通り、各剤での要約の中で言及する必要はないものと判断されます。なお、ADI及び暴露評価対象物質は食品安全委員会での決定事項と考えられますので、「(3)の総合評価」の最後尾の暴露評価対象物質については、記載しておくことがよいと思います。
--

(1) グルホシネート（ラセミ体）の評価の要約

「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。

したがって以上より、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。

(2) グルホシネート P (光学異性体の L 体) の評価の要約

「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 (水稻、キャベツ及びトマト)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、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。

(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。食品安全委員会農薬専門調査会は、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一日摂取許容量 (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 (親化合物) 並びに代謝物 B 及び Z と設定した。

第一部

(案)

農薬評価書

グルホシネート
(拔粋)

2009年9月

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。

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。~~が、また、~~非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、各種試験結果から、農作物中の暴露評価対象物質をグルホシネート（親化合物）並びに代謝物 B 及び Z のみと設定した。

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、食品安全委員会農薬専門調査会は、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。

第二部

(案)

農薬評価書

グルホシネート P

2009年9月

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（水稻、キャベツ及びトマト）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、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。

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 P」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したグルホシネート P 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 P の消化管吸収率は低く、大部分が親化合物として主に糞中を介して排泄された。体内に吸収されたグルホシネート P の消失は速やかであり、血漿中放射能は投与 1～2 時間後に $C_{\max}$ に達し、 $T_{1/2}$ は約 4 時間であった。 $T_{\max}$ 付近では、消化管に 90%TAR 以上が存在し、その他の臓器及び組織では 1%TAR 未満であった。主な臓器及び組織における放射能濃度は投与 72 時間後までに速やかに減衰する傾向が認められた。主要代謝物は糞中では Z、尿中では B であった。

^{14}C で標識したグルホシネート P の水稻、キャベツ及びトマトを用いた植物体内運命試験の結果、処理放射能は土壌を介して植物体に吸収され、植物体内成分に取り込まれるものの、親化合物や一次代謝物の残留性は低いと考えられた。主要代謝物は B であった。

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各種作物における作物残留試験では、いずれも定量限界未満であった。

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。

各種試験結果から、農作物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。

評価に用いた各試験における無毒性量等は表 10 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 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。

ADI	0.0091 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.91 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。