

された。

いずれの緩衝液中においても分解物は認められなかった。(参照 2)

(3) 光分解試験 (自然水)

自然水 (砂利採掘溝より採取した表層水) に、<sup>14</sup>C-グルホシネートを 1.5 mg/L となるように添加し、25℃で 118 時間キセノンランプ (光強度: 844±30 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 290~490 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

自然水中では分解物 B が同定されたが生成量は少なく、試験終了時においても 4.2% TAR であった。グルホシネートの推定半減期は 95 日、北緯 35° (東京) の春期太陽光換算で 3 年以上 (1,200 日) であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土 (①茨城、②岩手)、沖積土・埴壤土 (①埼玉、②岡山)、洪積土・砂壤土 (福島)、火山灰土・壤土 (茨城) 及び沖積土・埴土 (佐賀) を用いて、グルホシネート及び分解物 B 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 25 に示されている。(参照 2)

表 25 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期 (日)	
			グルホシネート	グルホシネート+B
容器内試験	4 mg/kg	火山灰土・埴壤土①	約 2	約 2
		沖積土・埴壤土①	約 1.5	約 1.5
		火山灰土・壤土	約 1.5	約 5
		洪積土・砂壤土	約 1.5	約 6
		火山灰土・埴土	約 1.5	約 4
		沖積土・埴壤土②	約 4	約 56
圃場試験	4,000 g ai/ha	火山灰土・埴壤土②	11	11
		沖積土・埴壤土①	11	11
	3,330 g ai/ha	火山灰土・埴壤土②	約 5	約 37
		洪積土・砂壤土	約 7	約 8
	3,700 g ai/ha	火山灰土・壤土	約 3	約 13
		沖積土・埴土	約 6	約 11
水田状態	1,850 g ai/ha			

1) 容器内試験では純品、圃場試験では 20 又は 18.5% 液剤を使用  
/: 測定されず

6. 作物残留試験

水稻、小麦等を用いて、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が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

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) で認められた 0.06 mg/kg であった。代謝物 B の最大残留値は、散布 121 日後に収穫した稲わらで認められた 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 (果実) で認められた 0.16 mg/kg であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

グルホシネートアンモニウム塩 (原体) の一般薬理試験が実施された。結果は表 26 に示されている。(参照 2、3)

表 26 一般薬理試験

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	
多元観察	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 200, 400, 800, 1,600 (経口) <sup>a</sup>	200	400	投与 8 時間後以降で痙攣等の神経症状、生存個体は投与 2~3 日後には回復	
	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 2.5, 10, 40 (静脈内) <sup>a</sup>	10	40	投与 8 時間後以降で痙攣等の神経症状、生存個体は 3 日目には回復	
	ICR マウス	雄 10	0, 200, 400, 800, 1,600 (経口) <sup>a</sup>	400	800	ヘキソバルビタール誘発睡眠時間延長	
	脳波	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 2.5, 10, 40 (静脈内) <sup>a</sup>	2.5	10	投与 4 時間後以降で痙攣を示唆する異常脳波、生存個体は投与 4 日目までに正常に回復
体温	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 2.5, 10, 40 (静脈内) <sup>a</sup>	10	40	3 例中 2 例に 1~2℃ の体温上昇	
呼吸循環器系	呼吸 血圧 心電図	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 2.5, 10, 40 (静脈内) <sup>a</sup>	10	40	呼吸数減少、呼吸振幅増加、血圧、心電図に影響なし
骨格筋	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 2.5, 10, 40 (静脈内) <sup>a</sup>	40	-	影響なし	
血液系	溶血作用 血液凝固 (PT, APTT)	日本白色種ウサギ	雄 4	0, 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL (in vitro) <sup>a</sup>	10 <sup>-3</sup> g/mL	-	影響なし

自律神経系	摘出輸精管 摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0, 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	摘出輸精管：ノルアドレナリン、高カリウム誘発収縮増加 摘出回腸：筋緊張及び自発運動亢進
-------	---------------	------------------	-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------	------------------	------------------------------------------------

注) 溶媒として、<sup>a</sup>は生理食塩液、<sup>b</sup>は Krebs Ringer を用いた。

- : 最小作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

グルホシネートアンモニウム塩 (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 27 に示されている。(参照 2、17)

表 27 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,660	1,510	鎮静、神経過敏、流涎、流涙、腹臥、立毛
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,000	1,620	活動性低下、平衡失調、うずくまり、腹臥、横臥、振戦、痙攣、間代性痙攣、痙攣性横転、反射亢進、立毛、ダルリンブル徴候、眼球突出、眼及び口吻部の赤色痂皮形成、不規則呼吸
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	436	464	自発運動減少、間代性痙攣、腹臥、横臥、失調性歩行、立毛、被毛光沢消失
	NMRI マウス 雌雄各 10 匹	431	416	運動失調、異常運動、うずくまり、腹臥、間代性痙攣、痙攣性跳躍、痙攣性横転、シュトラウプ反応、痙攣性不規則呼吸、流涎、立毛
	イヌ	200~400		詳細不明
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	96	83	鎮静、接触に対する過敏反応、流涎、流涙、腹臥、立毛
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	103	82	自発運動減少、間代性痙攣、腹臥、横臥、失調性歩行、立毛、被毛光沢消失
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	73	61	鎮静、接触に対する過敏反応、流涎、流涙、腹臥、立毛
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	88	104	自発運動減少、間代性痙攣、腹臥、横臥、失調性歩行、立毛、被毛光沢消失

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	Wistar ラット 雌雄各 6 匹	>4,000	4,000	過敏反応、鎮静、痙攣、昏迷、平衡失調、うずくまり、爪先歩き、腹位、振戦、ひきつり、腹部退縮、腹側部退縮、痙攣性跳躍、挙尾、立毛、眼瞼拡大、流涎、血尿、攻撃的挙動、咀嚼行動、削瘦
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		眼瞼下垂、断続的振戦、間代性痙攣、機能亢進、立毛、流涎、鎮静
		1.26	2.60	
吸入 (エアロゾル)	ラット	0.62	0.62	詳細不明

代謝物 B、F 及び Z の急性毒性試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。(参照 2、17)

表 28 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,840	1,900	活動低下、歩行異常、呼吸異常、うずくまり
		NMRI マウス 雌雄各 5 匹	3,050	3,070	活動低下、うずくまり、立毛、呼吸不整、歩行異常
	腹腔内	Wistar ラット	275	250~500	経口投与試験で認められた所見と類似した症状
代謝物 F	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	下痢 死亡例なし
代謝物 Z	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,900	>2,900	不規則呼吸、うずくまり姿勢、活動性低下
		NMRI マウス 雌雄各 5 匹	>2,900	>2,900	活動性低下、うずくまり姿勢
	腹腔内	Wistar ラット	>1,160	>1,160	詳細不明
		NMRI マウス	>2,030	>579	詳細不明

### (2) 急性神経毒性試験 (FOB 観察)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、10、100 及び 500 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、500 mg/kg 体重投与群の雌 1 例で、頻呼吸、円背位、立毛及びるい瘦が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg 体重であると考えられた。本試験は用量設定が低かったために神経毒性を検出できなかった。(参照 2)

### (3) 急性神経毒性試験（水迷路試験）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 500 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、一般毒性に対する無毒性量は、本試験の最高用量 500 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。神経毒性が認められない低用量においては水迷路試験に対する影響は検出できなかった。（参照 2）

### (4) 急性遅発性神経毒性試験

白色レグホン種ニワトリ（一群雌 6 羽）を用いた強制経口（原体：0 及び 10,000 mg/kg 体重）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。試験群として、検体投与群、検体投与前にアトロピン、トキソゴニンを翼下注射した解毒剤投与群、TOCP を経口投与した陽性対照群及び溶媒のみを投与した対照群が設定され、検体投与は 2 回（第 2 回投与は第 1 回投与 21 日後）行われた。

本試験において、検体投与群では解毒剤投与の有無に関係なく、投与に関連した変化は認められなかったため、急性遅発性神経毒性誘発性はないものと考えられた。（参照 2）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

### (1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

グルホシネートアンモニウム塩原体の 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、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 2）

ピルブライト白色種モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、17）

### (2) 皮膚感作性試験（代謝物 B 及び Z）

ピルブライト白色種モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、代謝物 B 及び Z のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、17）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、8、64、500 及び 4,000 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 29 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 4,000 ppm 投与群の雌

で腎絶対及び比重量<sup>4</sup>増加が認められたので、無毒性量は雄で 64 ppm (4.1 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (39 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、3）

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・腎絶対及び比重量増加
500 ppm 以上	・腎絶対及び比重量増加	500 ppm 以下
64 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、7,500、10,000 及び 20,000 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 30 に示されている。

本試験において、7,500 ppm 以上投与群の雌雄で縮腫、無気力等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 7,500 ppm (雄：522 mg/kg 体重/日、雌：574 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。（参照 2、3、17）

表 30 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・鎮静、横臥、円背位、喘ぎ呼吸、削瘦、粗毛	・2 例死亡（胸腺萎縮） ・鎮静、横臥、円背位、喘ぎ呼吸、削瘦、粗毛
10,000 ppm 以上	・血清 LDH 及び CK 活性低下（約 20%） ・カルシウム増加	・RBC 減少、網状赤血球数増加 ・血清 LDH 及び CK 活性低下（約 20%）
7,500 ppm 以上	・RBC 減少、網状赤血球数増加 ・縮腫、無気力、注意力低下及び毛づくろい減少、体幹緊張性及び発声増加等	・縮腫、無気力、注意力低下及び毛づくろい減少、体幹緊張性及び発声増加等

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

NMRI マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、80、320 及び 1,280 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 31 に示されている。

本試験において、320 ppm 以上投与群の雄でカリウム増加、雌で RBC 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 ppm (雄：17mg/kg

<sup>4</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

体重/日、雌：19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 31 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,280 ppm	・AST 増加	・ALP 増加
320 ppm 以上	・カリウム増加	・RBC、Ht 減少
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

NMRI マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,750、3,500 及び 7,000 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 32 に示されている。

本試験において、1,750 ppm 以上投与群の雌雄で体重及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,750 ppm 未満（雄：274 mg/kg 体重/日未満、雌：356 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、4）

表 32 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・全例死亡 ・側臥、衰弱	・全例死亡 ・側臥、衰弱
3,500 ppm 以上	・半数死亡（3,500 ppm のみ） ・円背位、痙攣、腹臥位、歩行失調、呼吸困難	・半数死亡（3,500 ppm のみ） ・円背位、痙攣、腹臥位、歩行失調、呼吸困難
1,750 ppm 以上	・粗毛、鎮静、削瘦 ・体重及び摂餌量減少	・1 例死亡（1,750 ppm のみ） ・粗毛、鎮静、削瘦 ・体重及び摂餌量減少

(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、4、8、16、64 及び 256 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、256 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の減少傾向がみられ、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 64 ppm（雄：2.1 mg/kg 体重/日、雌：2.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

(6) 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた鼻部吸入（原体：0、12、25 及び 50 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日）暴露による 28 日間亜急性吸入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 33 に示されている。

本試験において、25 mg/m<sup>3</sup> 以上暴露群の雄で鎮静状態及び緊張性/間代性痙攣等が認められたので、無毒性量は 12 mg/m<sup>3</sup>（雌に関する記載なし）であると考えられた。（参照 17）

表 33 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
50 mg/m <sup>3</sup>	・2 例死亡（肺炎、胸腺・骨髄・脾臓萎縮）	・2 例死亡（肺炎、胸腺・骨髄・脾臓萎縮） ・鎮静状態、緊張性/間代性痙攣、振戦、よろめき歩行、興奮、攻撃性、血尿
25 mg/m <sup>3</sup> 以上	・鎮静状態、緊張性/間代性痙攣、振戦、よろめき歩行、興奮、攻撃性、血尿	25 mg/m <sup>3</sup> 投与群の雌に関する記載なし
12 mg/m <sup>3</sup>	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた鼻部吸入（原体：0、50 及び 100 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日/週）暴露による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/m<sup>3</sup> 暴露群の雌雄で易刺激性、不穏及び活動性低下、反復性の頭部の動きが認められ、雌の 1 例は切迫と殺されたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/m<sup>3</sup> であると考えられた。（参照 2）

(8) 29 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹、125 mg/kg 体重/日投与群のみ一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、125、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 29 日間亜急性経皮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 34 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で APTT 短縮が認められたので、無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 17）

表 34 29 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・鎮静状態、異常呼吸音、不規則呼吸、うずくまり、流涎、緊張性/間代性痙攣、振戦、活動低下、よろめき歩行、鼻及び眼瞼に血様物付着、皮膚へ	・鎮静状態、異常呼吸音、不規則呼吸、うずくまり、流涎、緊張性/間代性痙攣、振戦、活動低下、よろめき歩行、鼻及び眼瞼に血様物付着、皮膚へ

	の影響（荒れ、乾燥、硬化、変色）、痂皮形成 ・表皮肥厚、過角化症、潰瘍	の影響（荒れ、乾燥、硬化、変色）、痂皮形成 ・表皮肥厚、過角化症、潰瘍 ・心比重量減少
500 mg/kg 体重/日 以上		
250 mg/kg 体重/日 以上	・APTT 短縮	・APTT 短縮
125 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (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）

Wistar ラット（神経毒性観察群：一群雌雄各 10 匹、グルタミン合成酵素活性測定群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（親化合物又は代謝物 Z：0、20、200 及び 2,000 ppm）投与による 5 週間亜急性神経毒性試験が実施された。

グルタミン合成酵素活性に関して、親化合物では、全投与群で肝臓（雌雄）及び腎臓（雄）で有意な阻害が認められた。また、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌では脳で有意な阻害が認められた。代謝物 Z では、阻害の程度は軽く、肝臓（200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌）及び腎臓（20 及び 2,000 ppm 投与群）で有意差が認められた。

以上の結果から、肝臓におけるグルタミン合成酵素阻害に対する無影響量は、親化合物では 20 ppm 未満、代謝物 Z では 20 ppm と考えられた。しかし、肝臓、腎臓又は脳における相関的な病理組織学的変化が認められないことから、このグルタミン合成酵素活性阻害は毒性所見ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 ppm（親化合物：雄で 143 mg/kg 体重/日、雌で 162 mg/kg 体重/日；代謝物 Z：雄で 159 mg/kg 体重/日、雌で 179 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2）

#### (10) 14週間亜急性毒性試験（ラット）（L体<sup>5</sup>）〈参考データ〉

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（L体：0、250、1,250 及び 2,500 ppm）投与による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で血漿及び尿中アンモニア濃度増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：18.5 mg/kg 体重/日、雌：19.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5）

<sup>5</sup> [10. (10)及び(11)]の試験は、L-グルホシネートアンモニウム塩を用いて実施された。

#### (11) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）（L体<sup>5</sup>）〈参考データ〉

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（L体：0、2、5 及び 8.5 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/日以上投与群の雌雄で血漿アンモニア濃度増加、同群の雌で腎臓中アンモニア濃度の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

#### (12) 28日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 B）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に混餌（代謝物 B：0、50、500、2,500 及び 5,000 ppm）投与して 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で血中尿酸値増加、雌で血中 TG 増加及び肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm（雄：286 mg/kg 体重/日、雌：282 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 17）

#### (13) 90日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 B）

Wistar ラット（一群雌雄各 10～20 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、400、1,600 及び 6,400 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、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 6,400 ppm（雄：546 mg/kg 体重/日、雌：570 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、17）

#### (14) 90日間亜急性毒性試験（マウス）（代謝物 B）

NMRI マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、320、1,600、3,200 及び 8,000 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、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：1,290 mg/kg 体重/日、雌：1,540 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

#### (15) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）（代謝物 B）

ビーグル犬（一群雌雄各 2～6 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、100、400 及び 1,600 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、いずれの投与群にも投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,600 ppm（雄：

115 mg/kg 体重/日、雌：103 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、10、17)

(16) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 F)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 F：0、500、2,000 及び 10,000 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、いずれの投与群にも投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm (雄：684 mg/kg 体重/日、雌：772 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(17) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 Z)

Wistar ラット (一群雌雄各 10~20 匹) を用いた混餌 (代謝物 Z：0、400、2,000 及び 10,000 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、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm (雄：738 mg/kg 体重/日、雌：800 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(18) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (代謝物 Z)

NMRI マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (代謝物 Z：0、500、2,000 及び 8,000 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、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm (雄：1,300 mg/kg 体重/日、雌：1,740 mg/kg 体重/日) であると考えられた。なお、グルタミン合成酵素活性阻害作用は全投与群の雌雄で認められ、無影響量は得られなかった。(参照 2)

(19) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (代謝物 Z)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4~6 匹) を用いた混餌 (代謝物 Z：0、500、2,000 及び 8,000 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、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm (雄：289 mg/kg 体重/日、雌：300 mg/kg 体重/日) であると考えられた。なお、グルタミン合成酵素活性阻害作用は全投与群の雌雄で認められ、無影響量は得られなかった。(参照 2)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、2.5 及び 8.5 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、8.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で一般状態の変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、14、17)

(中枢神経系への影響の発現機序については[14. (1)]参照)

表 35 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8.5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 [1 例] (心筋壊死による心及び循環器系の衰弱)</li> <li>・咬瘻、流涎、運動亢進、嗜眠、自発運動低下、振戦、失調性歩行、頻尿、強直性/間代性痙攣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 [1 例] (誤嚥性肺炎、軽度心筋壊死)</li> <li>・歯軋り、流涎、運動亢進、嗜眠、自発運動低下、振戦、失調性歩行、頻尿、強直性/間代性痙攣</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年 6 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体：0、40、140 及び 500 ppm) 投与による 2 年 6 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、140 ppm 以上投与群の雄で腎絶対及び比重量増加が、雌で死亡率増加が認められたため、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄：2.1 mg/kg 体重/日、雌：2.5 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 2)

表 36 2 年 6 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm		・腎絶対及び比重量増加
140 ppm 以上	・腎絶対及び比重量増加	・死亡率増加 (投与 130 週後)
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。10,000 ppm 投与群の雄において、稀な腫瘍である皮膚腫瘍 (毛包腫)

の発生頻度増加が認められたが、毛包由来と考えられる腫瘍（毛母腫、毛包上皮腫、毛包腫及び角化棘細胞腫）の発生頻度の合計に統計学的な有意差は認められず、これらの毛包系腫瘍の発現は投与に関連した影響ではないと考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌で背景データを超える網膜萎縮の発生頻度増加が、全投与群の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 1,000 ppm 未満（雄：45.4mg/kg 体重/日未満、雌：57.1 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

#### (4) 2年間発がん性試験（マウス）

NMRI マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌〔原体：0、20、80 及び 160（雄）/320（雌）ppm〕投与による 2 年間発がん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 37 に示されている。

本試験において、160（雄）/320（雌）ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：10.8 mg/kg 体重/日、雌：16.2 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 2、3、14、17）

表 37 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Glu、AST 増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> </ul>
160 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Glu 増加</li> <li>・全血中 GSH 減少</li> </ul>	
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 1年間慢性毒性試験（イヌ）（代謝物 Z）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（代謝物 Z：0、100、1,000 及び 8,000 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、いずれの投与群にも検体投与による悪影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：325 mg/kg 体重/日、雌：346 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

#### (6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）（代謝物 Z）

SD ラット（一群雌雄各 100 匹）を用いた混餌（代謝物 Z：0、200、2,000 及び 20,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：91 mg/kg 体重/日、雌：108 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 2）

表 38 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）（代謝物 Z）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、摂餌量増加、体重増加抑制</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎盂結石</li> <li>・脾臓髓外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、摂餌量増加、体重増加抑制</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎盂結石</li> <li>・脾臓髓外造血亢進</li> </ul>
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (7) 2年間発がん性試験（マウス）（代謝物 Z）

ICR マウス（一群雌雄各 90 匹）を用いた混餌（代謝物 Z：0、100、1,000 及び 8,000 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：1,190 mg/kg 体重/日、雌：1,460 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

### 12. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、40、120 及び 360 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では雄で毒性所見が認められず、360 ppm 投与群の雌（P 及び F<sub>1</sub>）で哺育期間中の摂餌量の減少、児動物では 360 ppm 投与群の全世代で生産児数の減少が認められたため、無毒性量は親動物の雄で本試験の最高用量 360 ppm（P 雄：24 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：24 mg/kg 体重/日）、雌で 120 ppm（P 雌：12 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：12 mg/kg 体重/日）、児動物で 120 ppm（P 雄：8.1 mg/kg 体重/日、P 雌：12 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：8.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：12 mg/kg 体重/日）である

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 2)

### (2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

全投与群の母動物で活動性の亢進が認められ、50 mg/kg 体重/日以上投与群では臆出血、粗毛等が、250 mg/kg 体重/日投与群では 1 例の死亡が認められた。

胎児では、全投与群で腎盂又は尿管拡張の発生頻度増加がみられ、250 mg/kg 体重/日投与群では、腎盂及び尿管の両部位の拡張がみられた胎児数が統計学的に有意に増加した。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で活動性の亢進等が、胎児で腎盂又は尿管拡張の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2、17)

### (3) 発生毒性試験 (ラット) ②

前述のラットを用いた発生毒性試験①[12. (2)]において、最低用量で母動物及び胎児に影響がみられ、無毒性量が得られなかったため、本試験は無毒性量を求める目的で追加試験として実施された。

Wistar ラット (一群雌 21~24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、0.5、2.2 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群において、母動物には試験①[12. (2)]で観察されたような臨床症状はみられず、胎児に腎盂及び尿管拡張は認められなかった。

いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 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 2)

### (4) 発生毒性試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌 20~25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、0.5、2.2 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。母動物には自然分娩させ、その後 21 日間児動物を哺育させた。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び児動物においても検体

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び児動物で本試験の最高用量 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 2、3)

以上、試験①[12. (2)]の 10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群でみられた腎盂又は尿管拡張の発生頻度増加 (統計学的有意差なし) は、試験②[12. (3)]において認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。よって、ラットを用いた発生毒性試験①~③[12. (2)~(4)]の総合評価として、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で臆出血、粗毛等が、胎児では 250 mg/kg 体重/日投与群で腎盂及び尿管拡張の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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。

### (5) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、2、6.3 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で死亡率増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 6.3 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 2、14、17)

### (6) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6 日から分娩 21 日後まで混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 4,500 ppm) 投与して、発達神経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 39 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、児動物で自発運動量増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物で 200 ppm (14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 39 発達神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
4,500 ppm	・ 淡色便	・ 出生後死亡数増加
1,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 自発運動量、移動運動量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし