

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

農 薬 抄 録

一般名：グリホサート

「除草剤」

(作成年月日)

(改定日) 2013年 12 月 25 日

(作成会社名) 株式会社 ハート

(作成責任者・所属)

(会社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
連絡先 株式会社	ハート		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

目 次

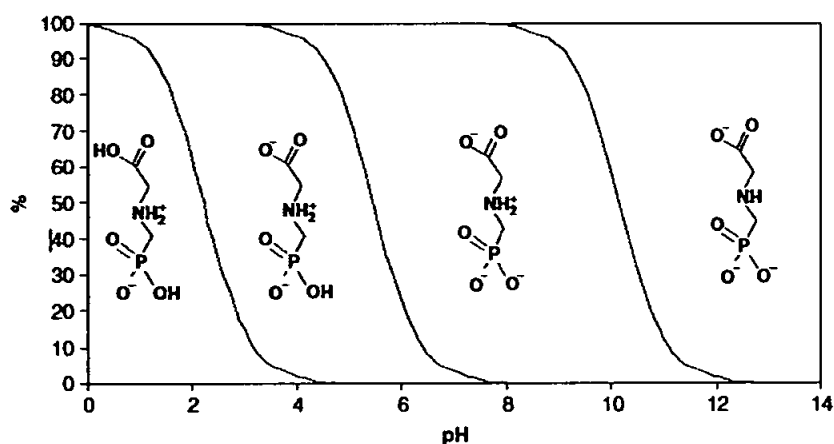
I.	開発の経緯	3
II.	物理的・化学的性状	4
III.	生物活性	16
IV.	適用及び使用上の注意	17
V.	残留性及び環境中予測濃度算定関係	18
VI.	有用動植物等に及ぼす影響	22
VII.	使用時安全上の注意、解毒法等	32
VIII.	毒性	33
1.	原体	36
(1)	急性毒性	36
(2)	皮膚感作性	40
(3)	急性神経毒性	42
(4)	急性遅発性神経毒性	43
(5)	90日間反復経口投与毒性	44
(6)	21日間反復経皮投与毒性	51
(7)	90日間反復吸入毒性	52
(8)	反復経口投与神経毒性	53
(9)	28日間反復投与遅発性神経毒性	54
(10)	1年間反復経口投与毒性及び発がん性	55
(11)	繁殖毒性及び催奇形性	56
(12)	変異原性	67
(13)	生体機能影響	75
2.	製剤	80
IX.	動植物及び土壌等における代謝分解	88
[附]	グリホサートの開発年表	125

I. 開発の経緯

グリホサートは1970年にアメリカ企業のモンサント社が開発した除草剤で、吸収移行性が高く、雑草の茎葉に散布されると根部より植物全体を枯殺する強い除草力を持つこと、また、土壌に落ちたグリホサートは速やかに不活化することから、農耕地及び非農耕地において幅広く利用されてきた。ハート社ではこの有用な除草剤を安価に供給するために年より公益財団法人 日本植物調節剤研究協会に委託して薬効薬害試験を実施し、必要とされる各種の安全性評価を実施した。

グリホサートは本剤のイソプロピルアミン塩のほか、カリウム塩、ジメチルアンモニウム塩など各種の塩の形態で販売されているが、水中のグリホサートは $pK_a=2.45$ 、 5.56 、 $10.4(20^\circ C)$ の特性をもち、生体が接する広範な pH 条件において下図のように種々の形状のアニオンとして存在するため人畜毒性、環境生物および環境中の動態は遊離酸の形態で評価するのが適当である。

また、本剤はグリホサート酸を品質管理の対象とし、グリホサートイソプロピルアミン塩は製剤中でのみ存在する。以上のことからグリホサート酸を原体として人畜および環境毒性試験を実施し、環境動態試験はグリホサ



ート酸のラベル体、物理的・化学的性状の試験はグリホサート酸の純品を用いて実施した。一方、薬効薬害試験および製剤の毒性試験はグリホサートイソプロピルアミン塩を有効成分とする製剤を用いて実施された。EU および米国においても各種のグリホサート塩類に対する毒性評価はグリホサート酸を原体として行われている。

EU では Directive 91/414/EEC Annex I に原体登録するために2002年にグリホサートの毒性評価報告書が発表されており、グリホサートの ADI として 0.3mg/kg/日 が設定されている。JMPR では2004年にグリホサートの ADI をその代謝物 AMPA を含めて 1mg/kg/日 と評価した。

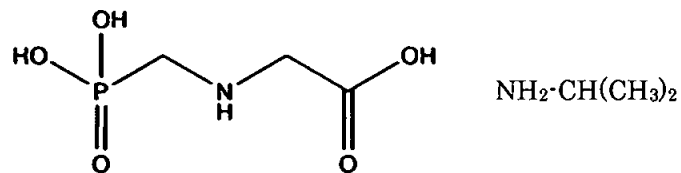
日本においては食品安全委員会で数種のグリホサート原体について評価が行われているが、本申請の時点において ADI は公表されていないので、現行のグリホサートの ADI は平成11年に食品衛生調査会毒性部会・残留農薬部会合同部会で評価された 0.75mg/kg/日 である。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名 和名：グリホサートイソプロピルアミン塩
英名：glyphosate-isopropylammonium (ISO 名)
- 2) 別名 商品名：グリホエース
試験名：HG-1010
- 3) 化学名 和名：イソプロピルアンモニウム=N-(ホスホノメチル)グリシナート
英名：isopropylammonium N-(phosphonomethyl)glycinate

4) 構造式

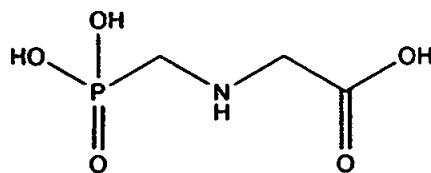


- 5) 分子式 $\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$
- 6) 分子量 228.18
- 7) CAS No. 38641-94-0

2. 原体グリホサートの物理的・化学的性状

- 1) 一般名 和名：グリホサート
英名：glyphosate (ISO 名)
- 2) 化学名 和名：N-(ホスホノメチル)グリシン
英名：N-(phosphonomethyl)glycine

3) 構造式



- 4) 分子式 $\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_5\text{P}$
- 5) 分子量 169.07
- 6) CAS No. 1071-83-6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

3. グリホサート純品の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関/年度/GLP	
外観・臭気	白色粉末、無臭 (室温)	官能法		
密度	1.66g/cm ³ (20°C)	比重瓶法		
融点	測定不能、199°Cで分解	キャピラリー法		
沸点	測定不能 (融解することなく分解するため。)			
蒸気圧	3 × 10 ⁻⁷ Pa (25°C)	蒸気圧天秤法		
水溶解度	純水10.0 g/L(20°C) pH 4 緩衝液 > 250 g/L(20°C) pH 7 緩衝液 > 250 g/L(20°C) pH 10 緩衝液 > 250 g/L (20°C)	フラスコ法		
有機溶媒溶解度	ヘキサン: < 0.01 mg/L(20°C) ヘプタン: < 0.01 mg/L(20°C) キシレン: < 0.01 mg/L(20°C) トルエン: < 0.01 mg/L(20°C) ジクロロメタン: < 0.01 mg/L(20°C) アセトン: < 0.01 mg/L(20°C) エタノール: 1.7 mg/L(20°C) メタノール: 2.6 mg/L(20°C) 酢酸エチル: < 0.01 mg/L(20°C)	フラスコ法		
解離定数	pKa=2.45、5.56、10.4(20°C)	電位差滴定法		
オクタノール/水分配係数	pH4: log ₁₀ Pow = -4.6 (20°C) pH7: log ₁₀ Pow < -5.0 (20°C) pH10: log ₁₀ Pow < -5.0 (20°C)	フラスコ振とう法		
生物濃縮性	試験省略			
土壌吸着係数 (Koc)	土壌の種類	K _d ADS	KOC Ads	OECD106
	シルト質壤土 (火山灰土壌)	6301	138792	
	シルト質壤土	43	1055	
	砂壤土	47	3096	
	埴土	35	3637	
埴土	59	4090		
加水分解性	加水分解に対して安定であったため、半減期は求められなかった。		OECD111	
水中光分解性	純水DT ₅₀ : 107日、自然水DT ₅₀ : 44日 光強度: キセノンランプ51.4W/m ² 、 測定波長範囲300-400nm	12農産8147号 がイトライ 2-6-2		
熱安定性	224°Cから分解が始まる		示差走査熱分析法	
吸収スペクトル	UV/VIS, IR, ¹ H-NMR, MS	次頁より示す		
	¹³ C-NMR			

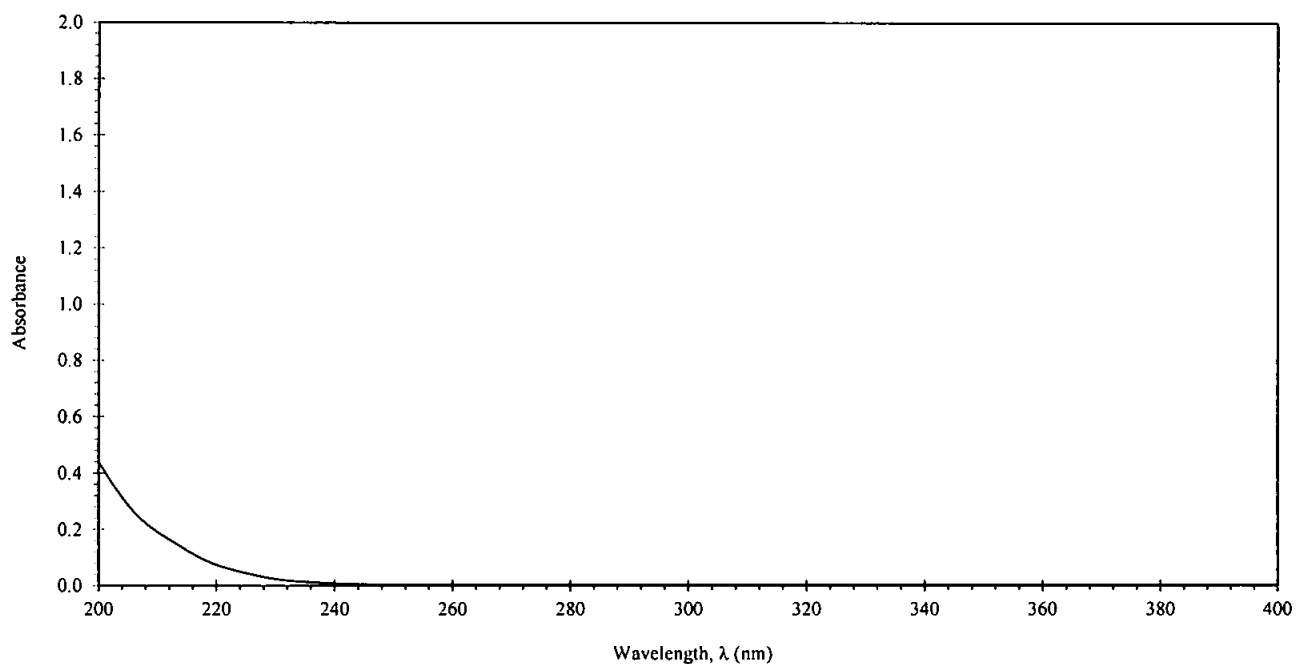
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

UV/VISスペクトル

純水、0.1M塩酸および0.1M水酸化ナトリウム水溶液下で測定した。最大吸収ピークは認められなかった。従ってモル吸光係数は求められなかった。

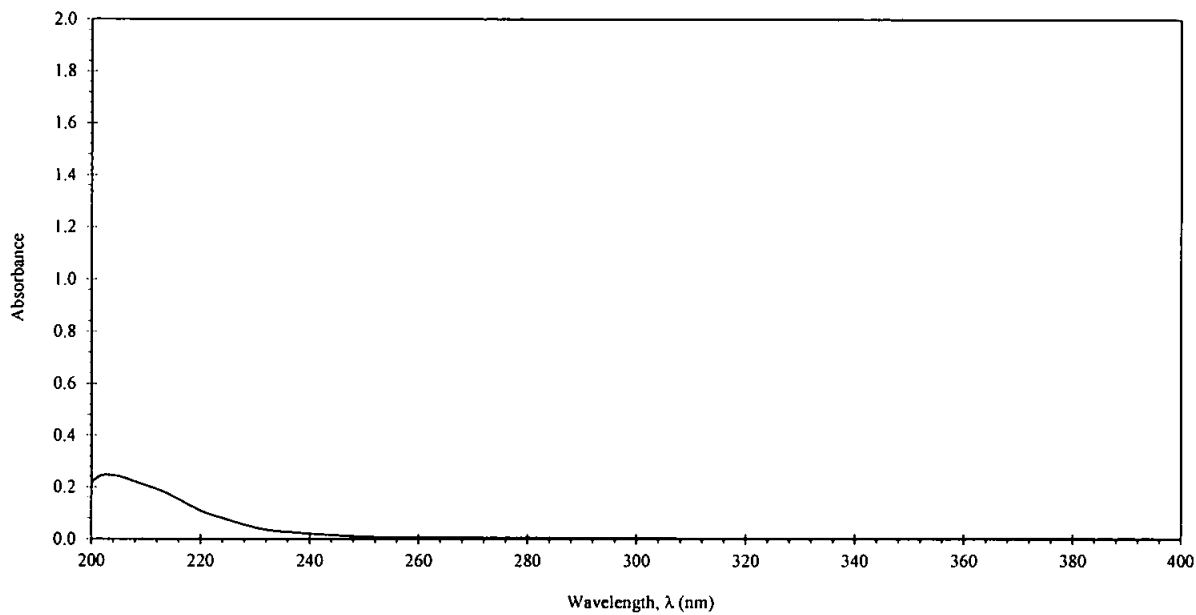
アルカリ条件の220nm以下でみられたピークは、真のピークではなく、カットオフポイント以下で見られたものである。

純水におけるグリホサートのUV/VISスペクトル



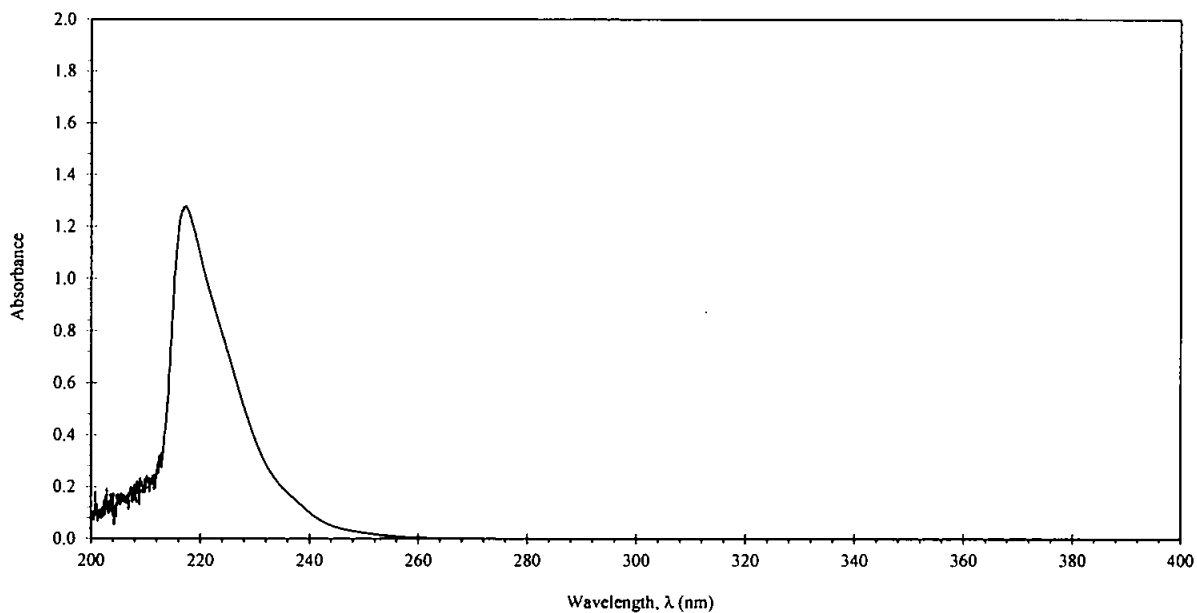
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

0.1M HCl水溶液中のグリホサートのUV/VISスペクトル



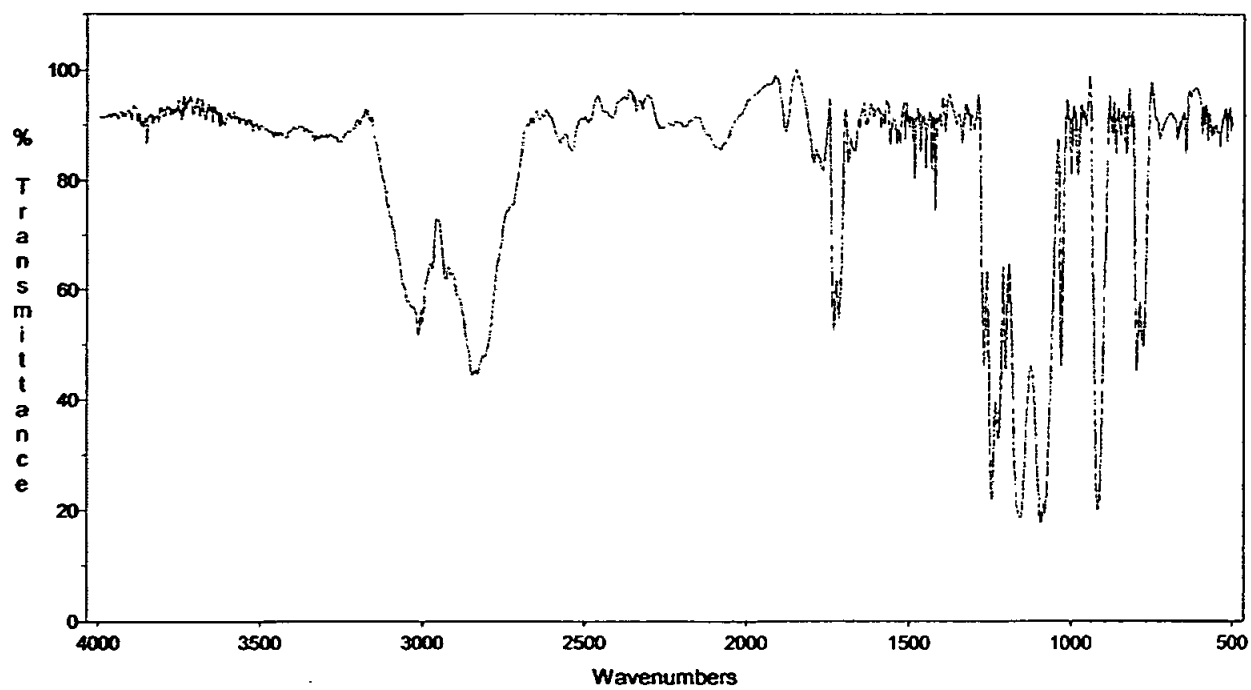
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

0.1M NaOH水溶液中のグリホサートのUV/VISスペクトル



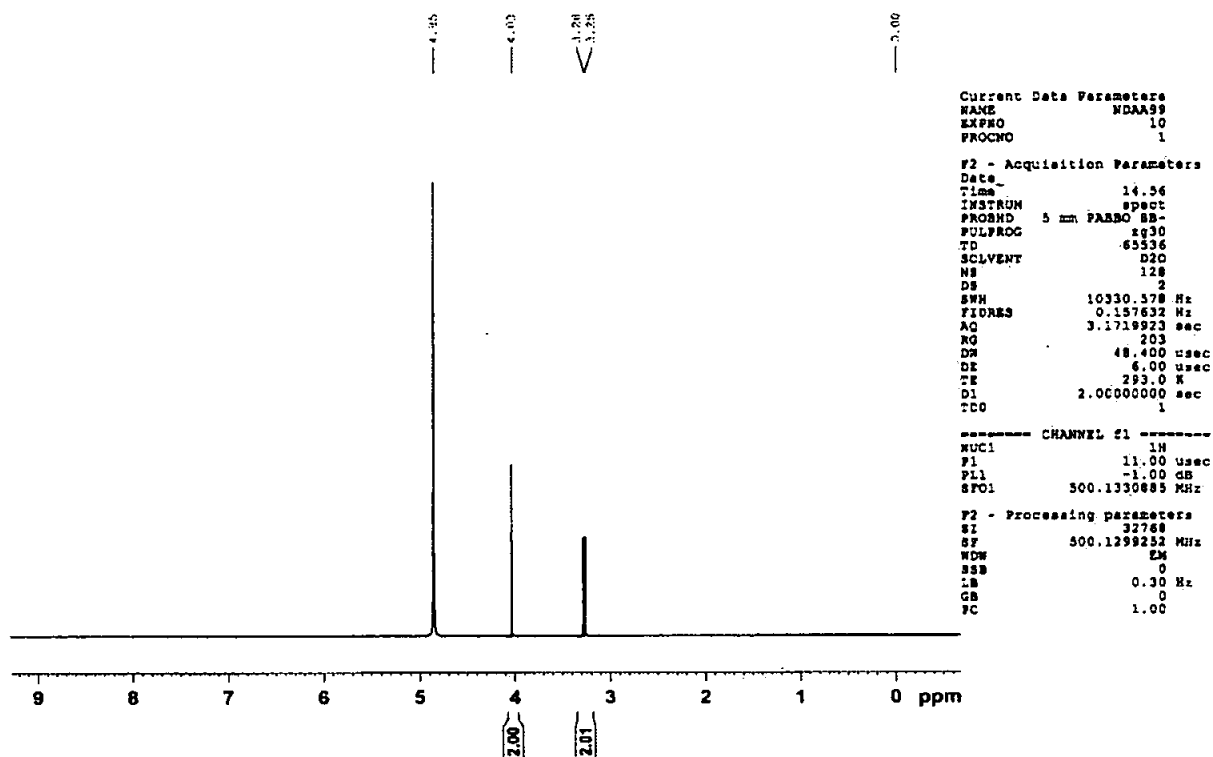
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

赤外スペクトル



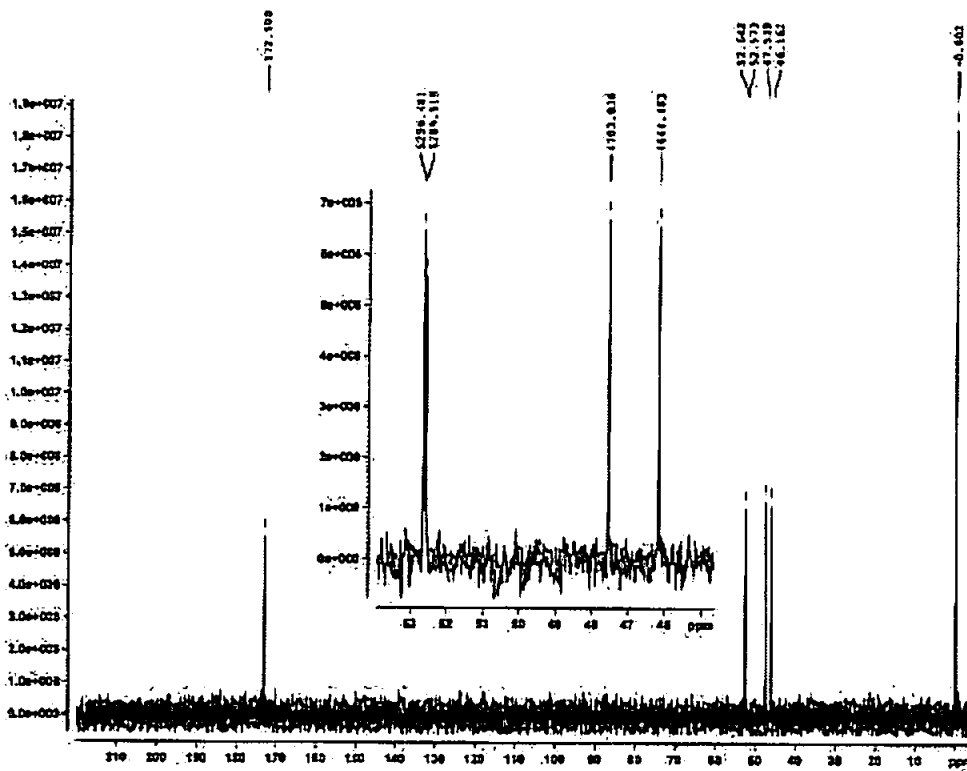
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

¹H-NMRスペクトル



¹³C-NMRスペクトル

4-3235 1 of 10
 -C43294 VP033/2013 Glyphosate Ch. KT-089,S1 2.7mg/0.6ml D2O+YSP
 C13CPD D2O (C:\BrukerGXP) sp1qxpmy 2



NAME	
NAME	C13294
EXPNO	10
PROCNO	1
DATE_	
TIME	23.33
PROBHD	5 mm QNP1H/13
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	D2O
DS	4
SWH	24034.421 Hz
F2	101.626131 MHz
AQ	1.5631963 sec
RG	327.5
SN	10.800
SI	327.5
SF	101.626131 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	1.90 Hz
GB	0
PC	1.40
CD	-104.73 Hz

CHANNEL f1	
NUC1	13C
PL1	0.18 usec
PL12	-2.70 dB
PL13	81.4504670 Hz
RF1	100.626131 MHz

CHANNEL f2	
CPDPRG2	waltz16
NUC2	1H
PL2	05.00 usec
PL12	-3.00 dB
PL13	19.00 dB
PL14	16.00 dB
PL15	10.4516727 V
PL16	0.40260091 V
PL17	0.32951434 V
RF2	400.146300 MHz
SI	327.5
SF	100.6131613 MHz
SWH	EM
SSB	0
LB	1.90 Hz
GB	0
PC	1.40
CD	-104.73 Hz

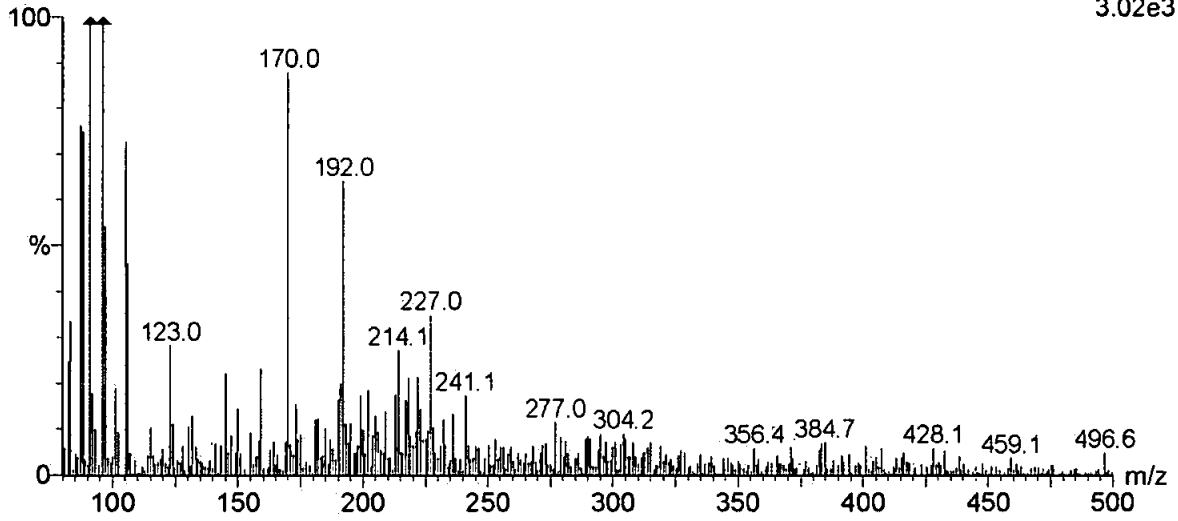
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

Massスペクトル

M:\STUDYDATA\LZD_0007\Q1_LZD0007.pro\Data\LZD0007_SCAN02.RAW

LZD0007_SCAN02 23 (0.830)

Scan ES+
3.02e3



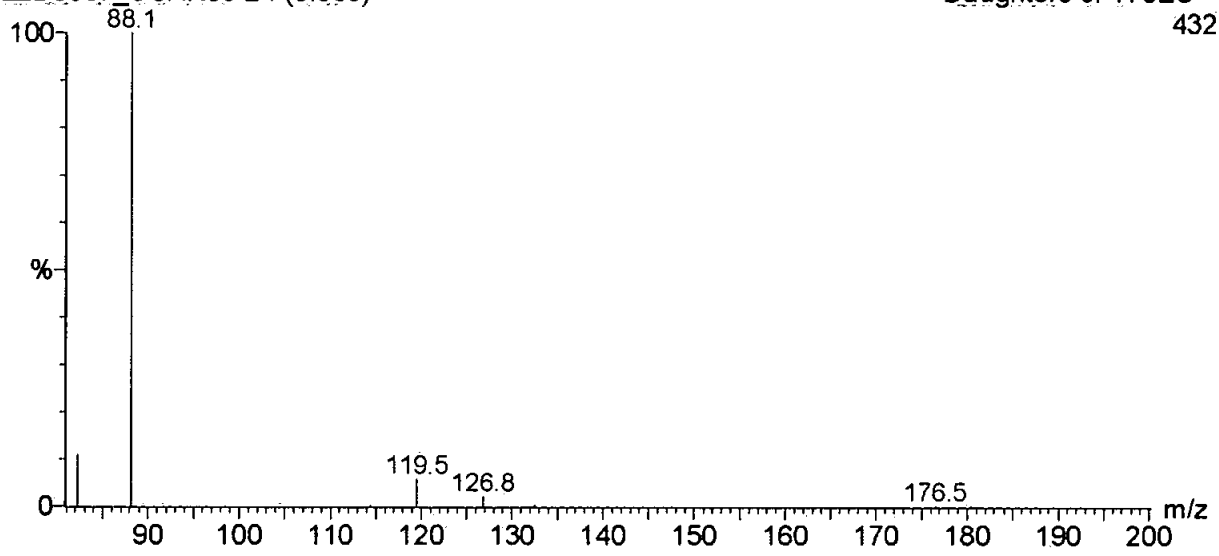
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハードにある。

娘イオンMS/MSスペクトル

M:\STUDYDATA\LZD_0007\Q1_LZD0007.pro\Data\LZD0007_SCAN03.RAW

LZD0007_SCAN03 24 (0.865)

Daughters of 170ES+
432



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

4. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分(酸)	グリホサート	N-(phosphonomethyl)glycine	$ \begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \parallel \\ \text{P} \\ \diagup \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H} \\ \text{HO} \end{array} $	C ₃ H ₈ NO ₅ P	169.1		
原体 混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

5. 製剤の組成

1) 41.0%液剤

グリホサートイソプロピルアミン塩；	41.0%
水等；	59.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

非選択性除草剤で一年生雑草および多年生雑草のイネ科雑草および広葉雑草の殆ど全ての植物を枯殺する。

2. 作用機構

多くの研究があり、5-エノールピルビルシキミ酸-3-リン酸合成酵素阻害剤で、植物体内での5-エノールピルビルシキミ酸-3-リン酸 (5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate) の合成を阻害し、アミノ酸 (トリプトファン、フェニルアラニン、チロシン) およびこれらのアミノ酸を含むタンパク質および代謝産物の合成を阻害する。植物に共通した機構であり非選択的に植物に影響を与える。

浸透移行性で、茎葉に散布されたグリホサートは根部を含め、植物全体に移行し、数日をかけて遅効的に作用が発現する。

3. 作用特性と防除上の利点等

浸透移行性が高い。従って非農耕地では地下茎を含めて植物全体を枯殺するので、長期間の除草が可能である。また土壤中ですやかに不活性化するので農耕地では散布後直ちに作物を植えることが可能である。しかし、植生地に使用する場合は極めて低濃度でも薬害が生じるので作物に薬液がかからないように注意が必要である。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

公園および堤とう等緑地および花木等の樹木類を対象に、一年生および多年生のイネ科雑草および広葉雑草の茎葉に処理する。

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	グリホサートを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
樹木類	—	一年生雑草*	雑草生育期	500～1000 mL/10a	100L/10a	3回以内	雑草茎葉散布	4回以内
樹木等	公園、堤とう、駐車場、道路、運動場、宅地、のり面、鉄道等	一年生及び多年生雑草	雑草生育期	500～1000 mL/10a	100 L/10a	3回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に雑草茎葉散布	3回以内

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤はグリホサートを含む農薬であるので、他のグリホサートを含む農薬の使用回数と合わせ、作物ごとの総使用回数の範囲内で使用すること。
- (2) 泥などで濁った水は効果を低下させるので本剤の調製には用いないこと。
- (3) 展着剤の加用の必要はない。
- (4) 本剤は土壤中で速やかに不活性化するので、雑草の発生前処理効果はない。
- (5) 本剤は散布時の雑草の草丈や茎葉面積が大きい程、効果が確実となるので、散布前に雑草の地上部を刈り払わないこと。
- (6) 本剤は通常2～14日で効果が発現し、効果完成までさらに日数を要するので、誤って再散布しないこと。
- (7) 農作物や有用植物に薬液が付着すると、激しい薬害が生ずるので、かからないよう十分注意すること。
- (8) 本剤の調製及び保管に際しては合成樹脂の内層のない鋼鉄製（ステンレスを除く）の容器類は使用しないこと。なお散布液を調製した容器及び散布器具は、使用后十分に水洗いすること。
- (9) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (10) 散布器具・容器の洗浄水は、河川等に流さず、空容器は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

No.	試料調製および採取場所	被験物質の処理		経過日数	濃度 (mg/kg)		
		濃度、量	回数		グリホサート		総グリホサート
1	日本植物調節剤研究協会研究所 (牛久市柏田町)	グリホサート イソプロピル アミン塩 41% 1000ml/100L /10a 処理 :	0	-	<0.05	<0.4	<0.5
			3	0	4.84	0.8	5.6
				1	5.80	0.9	6.7
				7	4.40	1.2	5.6
				14	2.72	0.9	3.6
				30	2.36	1.6	4.0
				59	1.31	1.7	3.0
				90	0.38	0.8	1.2
				120	0.40	1.4	1.8
				181	0.20	1.1	1.3
2	新中国グリーン研究所 (東広島市八本松町原)	グリホサート イソプロピル アミン塩 41% 1000ml/100L /10a 処理 :	0	-	<0.05	<0.4	<0.5
			3	0	1.54	0.5	2.0
				1	2.00	1.0	3.0
				7	1.56	1.7	3.3
				14	1.41	1.8	3.2
				30	0.36	1.2	1.6
				60	0.54	0.8	1.3
				90	0.26	1.2	1.5
				120	0.12	1.0	1.1
				180	0.18	1.5	1.7

4. 後作物残留性試験

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

5. 環境中予測濃度算定関係

提出除外

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1 群当 りの供 試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値(mg/L)				試験機関 (報告年)	備考・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
水産-1 (GLP)	魚類急性毒性試験 原体	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	7 匹	止水 式	21.9~ 23.3	>100	>100	>100	>100		23
水産-2 (GLP)	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 原体	オシロイ <i>Daphnia magna</i>	20 頭	止水 式	20.5~ 20.8	>100	>100	.	.		24
水産-3 (GLP)	藻類生長阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudokirchne riella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ 細胞/mL	振盪 培養 法	22.9~ 23.4	ErC ₅₀ (0-72h) : 46.08 NOECr(0-72h) : 12.5					25
水産-4 (GLP)	魚類急性毒性試験 製剤(41%)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	7 匹	止水 式	21.4~ 22.3	281.69	178.53	178.53	178.53		26
水産-5 (GLP)	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 製剤(41%)	オシロイ <i>Daphnia magna</i>	20 頭	止水 式	21.0 ~ 21.5	5142.5	440.8	.	.		27
水産-6 (GLP)	藻類生長阻害試験 製剤(41%)	緑藻 <i>Pseudokirchne riella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ 細胞/mL	振盪 培養 法	22.7 ~ 22.9	ErC ₅₀ (0-72h) : 210.79 NOECr(0-72h) : 32					28

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験 (原体)

コイ (*Cyprinus carpio*) を用いた急性毒性試験

(資料 No. 水産-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: グリホサート原体

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 7 匹、全長: 5.5~5.9cm、平均体重: 0.92g

方法: 止水式、暴露時間: 96 時間、試験液量: 20L/試験区、16 時間明/8 時間暗
pH: 7.38~8.39、溶存酸素濃度: 86~97% (対飽和濃度)

試験溶液 100mg/L を水槽水で希釈することにより、試験溶液を調製した。

試験水温: 21.9~23.3°C

結果:

試験設定濃度 (名目濃度) (mg/L)	0、100	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	>100
	48h	>100
	72h	>100
	96h	>100

試験期間中の被験物質の濃度は、試験開始時 103.2mg/L、試験終了時 100.0mg/L であった。試験期間中の被験物質の濃度は、名目濃度からの逸脱が 20% を超えなかったため、結果は名目濃度に基づいた。

すべての処理区および無処理区の動物に亜致死的影響および死亡はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

2) ミジンコにおける急性遊泳阻害試験 (原体)

(資料 No. 水産-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: グリホサート原体

供試生物: *Daphnia magna*

1 群各 20 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方法: 止水式、暴露時間; 48 時間、試験液量; 供試生物当たり少なくとも 4ml、
16 時間明/8 時間暗、pH; 7.69~7.92、酸素濃度; 7.1~7.3mg/L、
被験物質 50mg を 500mL の ISO 培地で機械的分散により溶解し、試験溶液
を調製した。

試験水温: 試験容器内; 20.5~20.8℃

結果:

試験設定濃度 (名目濃度) (mg/L)	0、100	
EC ₅₀ (mg/L)	24h	>100
	48h	>100

試験期間中の被験物質の濃度は、試験開始時は 94.8mg/L、試験終了時は 109.7mg/L であった。名目濃度からの逸脱が 20%を超えなかったため、結果は名目濃度に基づいた。

すべての群で遊泳阻害は観察されなかった。加えて、供試動物の異常行動および異常外観も観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

3) 藻類生長阻害試験 (原体)

(資料 No. 水産-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: グリホサート原体

供試生物: *Pseudokirchneriella subcapitata*

系統: ATCC22662 株、初期細胞濃度 10^4 cells/mL

方法: 振とう培養法、暴露時間; 72 時間、3 連/試験区、6 連/無処理区

試験溶液; 100mL/容器、照度; 8114lux、培地; OECD 培地、pH; 7.76~9.26

100mg の被験物質を 1L の OECD 培地に機械的分散により溶解し、被験物質濃度を 100mg/L としたものをストック溶液とし、これを希釈して試験溶液を調製した。

培養温度: 22.9~23.4°C

結果:

試験設定濃度 (mg/L)	0、6.25、12.5、25.0、50.0、100.0	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72h	46.08[43.36~48.97]
NOECr(mg/L)	12.5	

試験期間中の被験物質の濃度は、試験開始時は 6.62、11.8、24.4、47.9 および 97.4mg/L (設定濃度の 94~106%) であり、試験終了時は 7.56、12.8、24.5、50.6 および 92.1(設定濃度の 92~121%)mg/L であった。測定濃度の開始時および終了時の濃度平均値が、名目濃度から 20%を超える有意な逸脱がなかったため、結果は名目濃度に基づいた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

4) コイを用いた急性毒性試験 (製剤)

(資料 No. 水産-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: グリホサートイソプロピルアミン塩液剤 (41.0%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

1群各 7匹、全長: 4.1~5.4cm、平均体重: 2.2g

方法: 止水式、暴露時間: 96 時間、試験液量: 20L/試験区、16 時間明/8 時間暗、pH: 6.85~8.32、溶存酸素濃度: 90~94%(対飽和濃度)、1000mg/L (名目) 濃度のストック溶液および希釈水により、試験溶液を調製した。

試験水温: 21.4~22.3°C

結果:

試験設定濃度 (mg/L)	0(無処理)、62.5、125、250、500、1000	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	281.69
	48h	178.53[120.07-247.51]
	72h	178.53[120.07-247.51]
	96h	178.53[120.07-247.51]
NOEC(mg/L)	125	

250mg/L 以上の試験区において 100%の死亡が認められた。

250mg/L 以上の試験区では、呼吸および遊泳への影響、体色暗化、活動の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

5) ミジンコにおける急性遊泳阻害試験 (製剤)

(資料 No. 水産-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: グリホサートイソプロピルアミン塩液剤 (41.0%)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1 群各 20 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方法: 止水式、暴露時間: 48 時間、供試生物当たり少なくとも 4ml、
16 時間明/8 時間暗、pH: 6.09~7.94、酸素濃度: 7.1~7.4mg/L、
被験物質を試験溶液 (ISO 培地) で溶解して 1000mg/L (名目) 濃度のストック溶液を調製し、これを希釈して所定濃度の試験溶液を得た。

試験水温: 21.0~21.5°C

結果:

試験設定濃度 (mg/L)	0(無処理)、62.5、125、250、500、1000	
EC ₅₀ (mg/L)	24h	5142.5
	48h	440.8
NOEC(mg/L)	125	

500 および 1000mg/L 区では、無処理区と比較して統計学的に有意な死亡が認められた。

250mg/L 区は、48 時間後において無処理区と比較して統計学的に有意な遊泳阻害はなかったが、許容範囲を超える死亡率(20%)が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

6) 藻類生長阻害試験 (製剤)

(資料 No. 水産-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: グリホサートイソプロピルアミン塩液剤 (41.0%)

供試生物: *Pseudokirchneriella subcapitata*

系統: ATCC22662 株、初期細胞濃度 10^4 cells/mL

方法: 振とう培養法、暴露時間: 72 時間、3 連/試験区、6 連/無処理区

試験液量; 100mL/容器、照度: 8204lux、培地: OECD 培地、pH: 6.98~9.00

試験物質 20mg を 1000ml の OECD 培地に溶解しストック溶液とし、試験溶液はストック溶液を希釈することにより調製した。試験濃度は 5.12、12.8、32.0、80.0 および 200.0mg/L で実施した。

培養温度: 22.7~22.9°C

結果:

試験設定濃度 (mg/L)	0(無処理)、5.12、12.8、32、80、200	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72h	210.79[171.59-258.95]
NOECr(mg/L)	32	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 ミツバチに対する影響

資料 No.	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)	
有用-1	セイウツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	1区30頭 3反復 (10頭/反復)	原体	<u>経口試験:</u> 50%ショ糖液と被験物質を混和し、試験液を調製した。暗黒条件のインキュベータ内に試験液を入れたマイクロピペット用チップにより節餌投与した。異常行動の有無及び死亡数を4、24及び48時間後に観察した。	暴露後時間	LD ₅₀	
					4時間	>100µg ai/頭	
					24時間	>100µg ai/頭	
					48時間	>100µg ai/頭	
					暴露期間を通して、死亡および異常行動は認められなかった。		
有用-2	セイウツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	1区30頭 3反復 (10頭/反復)	原体	<u>接触試験:</u> ミツバチを二酸化炭素で麻酔し、10頭ずつ並べてマイクロピペットを用いて胸部背面に局所施用した。異常行動の有無及び死亡数を4、24及び48時間後に観察した。	暴露後時間	LD ₅₀	
					4時間	>100µg ai/頭	
					24時間	>100µg ai/頭	
					48時間	>100µg ai/頭	
					暴露期間を通して、死亡および異常行動は認められなかった。		

2-2 蚕に対する影響

資料 No.	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用-3	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 4齢起蚕 錦秋 × 鐘和	1区60頭 3反復 (20頭/反復)	原体	<u>経口混餌 (桑葉浸漬) 処理</u> 4齢期間中、当日採取した桑葉を試験液に浸漬処理し風乾させたものを毎日与えた。	1頭当りの平均体重は、処理区、無処理区共に219mgであった。実験期間に異常な症状は観察されず、摂餌状況にも異常は認められなかった。4、5齢期間中の経過日数はほぼ同等であった。死亡数、結繭蚕数、繭重および繭層重について処理の影響はみとめられなかった。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

2-3 天敵昆虫等に対する影響

資料 No.	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用-4	ナメソウ (<i>Harmonia axyridis</i>) コガム目 (鞘翅目) 3 齢幼虫	1 区 20 頭	原体	虫体浸漬法 被験物質 4100mg ai/L の試験液を調製した。この試験液に供試虫を約 5 秒間浸し、余分な試験液を除去後、プラスチックシャーレ内に入れた。暴露後 10 日間、供試虫の死亡、異常行動および蛹化を調べた。	処理区において、実験開始 10 日後に 1 頭(5%)の死亡が認められた。 実験期間中に生存個体に異常行動は観察されなかった。 実験開始 6 日後から蛹化が始まり、実験開始 10 日後の蛹化率は、処理区は 95%、無処理区は 100%とほぼ同等であった。 処理による影響はみとめられなかった。	
有用-5	クモクサ ゲロウ (<i>Chrysopa formosa</i>) アミガロウ目 (脈翅目) 2 齢幼虫	1 区 20 頭	原体	虫体浸漬法 被験物質 4100mg ai/L の試験液を調製した。この試験液に供試虫を約 5 秒間浸し、余分な試験液を除去後、プラスチックシャーレ内に入れた。暴露後 12 日間、供試虫の死亡、異常行動、蛹化および蛹化を調べた。	処理区および無処理区ともに、実験期間中に死亡および異常行動は観察されなかった。 処理区および無処理区ともに、実験開始 5 日後から蛹化が始まり、実験開始 7 日後までに全ての供試虫が蛹化した。また、実験開始 10 日後から蛹化が始まり、実験開始 12 日後までに全ての供試虫が蛹化した。 処理による影響はみとめられなかった。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

2-3 天敵昆虫等に対する影響 (つづき)

資料 No.	供試生物	供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用-6	タイリクヒカ カメシ (<i>Orius strigicollis</i>) カメシ目 (半翅目) 成虫	1区 20頭	原体	虫体浸漬法 被験物質 4100mg ai/L の試験液を調製した。この試験液に供試虫を約5秒間浸し、余分な試験液を除去後、プラスチックシャーレ内に入れた。 暴露後3日間、供試虫の死亡および異常行動を調べた。	処理区および無処理区ともに、実験開始時から3日後まで死亡および異常行動は観察されなかった。 処理による影響はみとめられなかった。	

2-4 鳥類に対する影響

試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 及び無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
急性経口毒性試験 原体	コリンウズラ 約48週齢	雌雄各5羽	強制経口投与 14日間観察	0、500、1000および2000	LD ₅₀ ; >2000 mg/kg 無影響量 ; 2000 mg/kg	500mg/kg 群の1羽の雄に歩行困難がみとめられた以外は、死亡、異常行動はみとめられなかった。	

鳥類混餌投与試験
提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 薬液調製時及び使用の際は、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- (2) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

2. 解毒法および治療法

本剤の解毒法および治療法は見出されていない。

3. 製造時、使用時における事故例

製造時、試験散布および委託試験での散布時等において、本薬剤による中毒症例は報告されていない。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種 類・期間	供試 動物	1群当 り供試 数	投与方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無 毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
原体-1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	5000	♀>5000		36
原体-2 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	♂♀>5000		37
原体-3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入	2.09 mg/L	♂♀>2.09		38
原体-4 GLP	皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♀20 対照群 ♀10	Buehl er 法	感作：70% 惹起：70%	感作性なし		40
除外	急性神経毒性							42
除外	急性遅発性神経毒性							43
原体-5 GLP	90日間反復経 口投与毒性	ラット	♂♀10	経口	0、300、 1280、3200 および 20000ppm	300ppm (雄： 22mg/kg/日、 雌：29mg/kg/ 日)		44
除外	21日間反復経皮投与毒 性							51
除外	90日間反復吸入毒性							52
除外	反復経口投与神経毒性							53
除外	28日間反復投与遅発性 神経毒性							54

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
除外	1年間反復経口投与毒性及び発がん性							55
除外	繁殖毒性							56
原体-6 GLP	催奇形性	ラット	妊娠♀ 26-27	経口	0、62.5、 250、1000	親動物・胎児： 1000 催奇形性なし		57
原体-7 GLP	催奇形性	ウサギ	妊娠♀ 25	経口	0、44、133、 400	親動物：133 胎児：400 催奇形性なし		61
原体-8 GLP	復帰突然変異	<i>in vitro</i> サルモネラ菌：TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌： WP2 uvrA		1回目試験 +S9/-S9：5、15、50、150、 500、1500、5000µg/plate 2回目試験 +S9/-S9：50、150、500、1500、 5000µg/plate		陰性		67
原体-9 GLP	染色体異常試験	<i>in vitro</i> ヒトリンパ球		1回目試験 +S9/-S9：90.36、150.6、 251µg/plate 2回目試験 +S9/-S9：90.36、150.6、 251µg/plate		陰性		70
原体-10 GLP	小核試験	<i>in vivo</i> CD1 マウス		強制経口投与：500、1000、 2000mg/kg 陽性対照マイトマイシン C：12mg/kg		陰性		73
生体機能への影響に関する試験								
原体-11 GLP	一般状態	ラット Irwin 法	♂6	経口	0、500、 1000、 2000mg/kg	無作用量： 500mg/kg		75
原体-12 GLP	呼吸循環器系 血圧及び心 拍数	ラット	雄6	経口	0、500、 1000、 2000mg/kg	無作用量： 2000mg/kg		76

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種 類・期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
製剤-1	急性毒性 41%液剤 14日間観察	ラット	♀3	経口	2000	>2000		80
製剤-2	急性毒性 41%液剤 14日間観察	ラット	♂♀5	経皮	2000	>2000		81
除外	急性吸入							82
製剤-3	皮膚刺激性 41%液剤 3日間観察	ウサギ	♂3	背部皮膚	0.5mL	刺激性なし		83
製剤-4	眼刺激性 41%液剤 3日間観察	ウサギ	♂3	左眼結膜 囊	0.1mL	刺激性なし		84
製剤-5	皮膚感作性 41%液剤 2日間観察	モルモット	処理群： ♀20 対照群： ♀10	Buehler 法	感作： 0.5mL 惹起： 0.5mL	感作性なし		86

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.原体-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系アルビノ雌ラット、9 週齢、

体重；169-171g、一群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：上げ下げ法

投与方法：検体を蒸留水に溶解し、濃度 40%w/w とし、1.8mL/kg の投与容量で、経口投与した。投与前夜に絶食。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与後 1 日目に発現、消失 (1 例のみ)
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	5000

供試動物 3 匹中 1 匹に、投与の翌日のみ生殖器に汚れが認められた。

剖検所見では、主要な組織器官に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 原体-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系アルビノラット、8-9 週齢、

体重；雄 240~281g、雌 184~211g 一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を蒸留水で湿らせ 70% (w/w) のドライペーストを調製した。刈毛した部分に 5000mg/kg 相当の被験物質を 24 時間適用後、取り除き、きれいに洗った。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間毎日観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	なし
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	5000

被験物質の影響と考えられる一般症状はなく、死亡もなかった。

剖検においても検体投与に関連した変化は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 原体-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系アルビノラット、8-9 週齢

体重：雄；255-299g、雌；175-214g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間観察

暴露方法：ボールミルで微粉碎した検体を Wright ダスト発生装置を用いて、4 時間鼻部暴露した。暴露空気をガラスファイバーフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度(mg/L)	2.00
実際濃度(mg/L)	2.09
粒度分布*(%)	
>9.0 (μm)	2.3
5.8~9.0	6.5
4.7~5.8	5.5
3.3~4.7	12.8
2.1~3.3	21.0
1.1~2.1	28.1
0.7~1.1	14.4
0.4~0.7	7.2
0.4<	2.3
空気力学的質量中位径(μm)	2.0
呼吸可能な粒子(<4.7 μm)の割合(%)	85.8
チャンバー容積(L)	6.7
チャンバー内通気量(L/分)	31.7
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

*：2 回のサンプリングの平均値

観察・検査項目：暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物につき剖検を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度(mg/L)	2.09
LD ₅₀ (mg/L)	雌雄とも > 2.09
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	なし
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	2.09

検体投与に関連する一般症状および異常行動は観察されなかった。

剖検所見では、異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(2) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 原体-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

供試動物：Hartley 系モルモット、若齢成獣の雌（報告書に週齢の記載なし）、
体重：317～384g 試験群；雌 20 匹、対照群；雌 10 匹

観察期間：48 時間

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠：

感作 ; 腹部および背部を刈毛し、被験物質濃度 70% w/w の蒸留水混合物 0.4g を左部位に 6 時間閉塞貼付し、除去した。同様の処理を 1 週間間隔で合計 3 回行った。

一方陽性対照は、HCA (α -Hexylcinnamaldehyde) を用いて Buehler 法による試験を定期的に行っていたため、設定しなかった。

惹起 ; 初回感作の 27 日後、未処理の右部位に被験物質濃度 70% w/w の蒸留水混合物 0.4g を感作処理同様に 6 時間閉塞貼付し、除去した。惹起処理から約 24 時間と 48 時間後に紅斑を調べた。また試験動物のほか、対照群として、10 匹のモルモットに同一環境下で、蒸留水の惹起処理のみを行なった。

観察項目：惹起パッチ除去 24 および 48 時間後に惹起部位を肉眼で観察し、下記の「皮膚反応の評価表」に従って皮膚反応の程度を評価した。

皮膚反応の程度	評点
反応無し	0
非常に弱い、かすかな紅斑*	0.5
かすかな紅斑	1
中程度の紅斑	2
浮腫を伴うあるいは伴わない強い紅斑	3

*：非常に弱い、かすかな紅斑（評点 0.5）は陽性反応とは認めない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

評価方法；発生指数および強度指数を用いて、感作反応を評価した。発生指数は評点が 0.5 を超える赤斑を持つ動物数の評価動物数に対する割合、強度指数は赤斑の平均スコアであった。24 および 48 時間評価時に試験動物の 15%以上が陽性反応（評点が 0.5 を超えるもの）を示し、溶媒対照群では同様の反応を示さない場合で、かつ 24 時間で見られた陽性反応が 48 時間までに少なくとも 1 匹で継続する場合を感作性物質として分類した。

結果：観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数											陽性率 (%)		
	感作	惹起		24 時間後					48 時間後					24 時間後	48 時間後		
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点						計	
				0	0.5	1	2	3		0	0.5	1	2				3
検体	70%	70%	20	13	7	0	0	0	0/20	19	1	0	0	0	0/20	0	0
対照群	0%	70%	10	6	4	0	0	0	0/10	8	2	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照*	100% HCA	100% HCA	10	0	6	4	0	0	4/10	4	4	2	0	0	2/10	40	20
溶媒	0%	100% HCA	5	4	1	0	0	0	0/5	4	1	0	0	0	0/5	0	0

*：上記表中の陽性対照の実施年月日： 年 12 月 30 日

試験物質群、対照群とも惹起パッチ除去 24 および 48 時間後において、全例に紅斑、浮腫等の皮膚反応はみとめられなかった。

一方、陽性対照群においては、惹起 24 および 48 時間後にそれぞれ 10 匹中 4 匹および 2 匹に陽性反応がみられた。

以上の結果から、グリホサート原体について皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(3) 急性神経毒性

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(4) 急性遅発性神経毒性

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(5) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 原体-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：ウイスター系 SPF ラット(Crl:WI)、1 群雌雄各 10 匹、開始時 5-6 週令

体重：雄；179-218g、雌；145-185g

投与期間：13 週間

投与方法：検体を基本飼料中に混合、ペレット化して、0、300、1280、3200 および 20000ppm の濃度で飼料に調製し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は試験期間に 2 回調製した。

用量設定根拠；

組織	性	雄					雌				
		用量(ppm)	0	1280	3200	8000	20000	0	1280	3200	8000
動物数		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
耳下腺											
好塩基性変化	合計	0	1	1	4	5	0	1	3	5	5
	軽度	0	1	1	2	1	0	1	3	3	1
	中等度	0	0	0	2	4	0	0	0	2	4
腺房細胞肥大	合計	0	0	0	2	3	0	0	1	2	3
	軽度	0	0	0	2	1	0	0	0	2	0
	中等度	0	0	0	0	2	0	0	1	0	3
顎下腺											
好塩基性変化	合計	0	0	1	3	5	0	0	1	4	5
	軽度	0	0	1	2	2	0	0	1	4	2
	中等度	0	0	0	1	3	0	0	0	0	3
腺房細胞肥大	合計	0	0	1	2	3	0	0	0	1	2
	軽度	0	0	1	2	1	0	0	0	1	0
	中等度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日 2 回観察した。

試験期間中死亡はなかった。また、試験期間中、投与群の一般状態は正常であり、投与に起因した毒性学的に有意な変化は認められなかった。

詳細な状態観察：以下の項目を投与開始 1 週間前、投与日、およびその後毎週 1 回実施した；

皮膚、被毛、眼、眼球および粘膜、自律神経活動（流涙、立毛、瞳孔検査、呼吸、分泌物および排泄物の検査）、循環系および中枢神経系（振戦、けいれん、筋収縮）、身体運動活性および行動パターン（探索行動の変化および身づくろい、頭部反転動作、旋回、自咬症/自傷、後方運動、異常発声）、運動協調性、歩行異常、円背位、ハンドリングおよび環境刺激に対する反応

処理に関連した影響は認められなかった。

機能検査：投与終了時に近い時点（投与 84 日目）で、上記の観察項目に加え、前後肢握力の定量的評価、着地開脚幅の測定および刺激（聴覚刺激、視覚刺激及び固有受容器刺激）に対する感覚運動反応、自発運動量および Irwin の変法により、行動学的、神経学的および自律生理学的状態観察を行った。

立毛、探索行動、自咬もしくは自傷、旋回、直立歩行、後方突進、跳躍、眼球突出、攣縮、強直性痙攣、下痢、利尿、流涎、流涙、発声のスコアシステムは、所見がなしなら 0、あれば 1。ピンチ反応を含む反射作用が正常ならば 0 もしくは反応がなしなら -1、そして把握反射および立ち直り反射が正常であれば 0、僅かおよび反応なしであればそれぞれ -1 および -2 であった。

呼吸速度、驚愕反応、空間運動、接触反応、視覚性置き直し反応、握力、体幹緊張、悶え反応、皮膚、粘膜色、四肢筋緊張度、腹筋緊張(abdominal tone)、が以下のようにスコアリングされた：-1（反応の減少）、0（正常）、+1（反応の増加）
自発運動、移乗覚醒および接触反応は以下のスコアが用いられた：-2（低い）、-1（やや低い）、0（正常）、+1（やや高い）、+2（高い）

処理に関連した影響は認められなかった。

臃垢の検査：剖検前に、1%のメチレンブルー水溶液で臃スミアを染色し、検鏡し、発情周期を測定した。

処理に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査：処理の 8 日前においてすべての動物を、処理 13 週において対照群と最

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

高用量群の動物に点眼液「Mydrum (0.5%トロピカミド)」を滴下し、Gowland 検眼鏡を用いて検査した。

処理に関連した影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回および剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

各週の体重および体重増加量および投与期間中の累積体重増加量は、雌雄ともに対照群との間に差はなかった。

投与終了の体重および累積体重増加量を下表に示した。

	投与群 (ppm)				
	対照群	300	1280	3200	20000
雄					
体重 (g)	554	526	547	549	530
対照群対比(%)*		95	99	99	96
積算体重増加量	174.5	163	171.8	173.2	165.1
対照群対比(%)*		93	98	99	95
雌					
体重 (g)	307	298	315	307	308
対照群対比(%)*		97	103	100	100
積算体重増加量	88	83	90	87	85
対照群対比(%)*		94	102	99	97

*：対照群を 100 とした場合の値

Duncan's Multiple Range Test を行ったが、統計学的有意差はなかった

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量(g/rat/日)を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

処理に関連した影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示した。

投与量 (ppm)		300	1280	3200	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	22	92	236	1425
	雌	29	120	307	1761
	雌雄	25.5	106	272	1593

飲水量；測定されなかった。

血液学的検査；血液は投与13週後にラットから心臓穿刺により各生存動物より3サンプルを採取、それぞれを血液凝固時間、血液学的検査および血液生化学的検査に用いた。血液凝固時間および血液学的検査として次の項目が調べられた：赤血球数、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

総白血球数、ヘモグロビン濃度 (g/dL)、ヘマトクリット (%)、平均赤血球容積、平均血色素量、平均血色素濃度、赤血球容積分布幅 (RDW)、血小板数、平均血小板容積、網状赤血球数 (RETIC)、白血球百分率 (好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球、巨大未染色細胞)、血液凝固時間として活性化部分トロンボプラスチン時間および部分トロンボプラスチン時間が調べられた。

対照群と有意差が有った結果を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	300	1280	3200	20000	300	1280	3200	20000
RDW				96↓DN				
RETIC					117↑U			118↑U

↑↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01 U = Mann-Whitney U-Test、DN = Duncan's Multiple Range Test
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

赤血球容積分布幅および網状赤血球数に対照群と統計学的な有意差が認められたが散発的であり、差はわずかであったので毒性学的には有意ではなかった。

血液生化学的検査 ; 投与 13 週後に全動物について以下の項目の測定を行った。

血清総蛋白、アルブミン、A/G 比、ブドウ糖、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン、尿素、クレアチニン、トランスアミナーゼ (AST/GOT、ALT/GPT、GGT)、アルカリフォスファターゼ (ALKP)、電解質 (ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン)、胆汁酸

対照群と有意差があった結果を次頁表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	300	1280	3200	20000	300	1280	3200	20000
ALKP (U/L)	100	88	106	115	104 (37.5)	104 (37.3)	129↑ (46.5)	135↑ (48.7)

↑↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01 DN = Duncan's Multiple Range Test

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

()内の数値は実測値。

3200 および 20000ppm 用量群の雌のアルカリフォスファターゼが統計学的に有意に増加したが、同系同齡ラットの正常値 (18-62U/L*) の範囲内にあり、関連する病理組織学的所見が認められなかったため毒性学的に有意とは考えなかった。

尿検査 ; 投与 90 日に尿サンプルを採取し、以下の項目を検査した。

白血球、亜硝酸、pH、タンパク、グルコース、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、赤血球、比重、沈殿物、尿量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

対照群と有意差があった結果を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	300	1280	3200	20000	300	1280	3200	20000
尿量	116	72	76	106	188	100	249↑ DN	210↑ DN
pH	104	110↑ DN	106	103	103	105	103	106
比重	100	99	98↓ U	98↓ U	99↓ U	99↓ U	99↓ U	99↓ U

↑↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01 U = Mann-Whitney U-Test DN = Duncan's Multiple Range Test
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

統計学的に有意な尿量および比重の変動は、腎臓に関連する病理組織学的な変化が見られなかったため、処理に関連した変化とは考えなかった。また、pH が雌の 1280ppm 群でわずかに増加したが、用量に依存した変化ではないので、処理に関連したものではないと考えた。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、精巣上部、精囊、凝固腺、心臓、脾臓、腎臓、精巣、肝臓、胸腺、子宮頸部を含む子宮、前立腺、副腎、卵巣、上皮小体および甲状腺

対照群と有意差があった結果を以下の表に示す。

	投与量(ppm)				
	対照	300	1280	3200	20000
雄					
精囊 絶対重量(g)	2.15	2.42	2.56	2.44	2.63
対照群対比%*		113	119	113	122
精囊 対体重比	0.406	0.480	0.491	0.469	0.523
対照群対比%*		118↑	121↑	116	129↑
精囊 対脳重量比	94.1	107.0	115.2	111.6	115.8
対照群対比%*		114↑	122↑	119	123↑

↑↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01 Mann-Whitney U-Test

* : 変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(続き)

	投与量(ppm)				
	対照群	300	1280	3200	20000
雌					
卵巣 絶対重量(mg)	88	105	100	104	105
対照群対比%*		119	114	118	119
卵巣 対体重比	30.6	37.9	34.2	36.2	36.4
対照群対比%*		124↑	112	118↑	119↑
卵巣 対脳重量比	4.16	5.17	4.70	5.03	4.98
対照群対比%*		124↑	113	121↑	120↑
脳 絶対重量(g)	2.119	2.042	2.130	2.074	2.103
対照群対比%*		96↓	101	98	99

↑↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01 DN = Duncan's Multiple Range Test

* : 変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

精囊重量および卵巣重量に統計学的に有意な増加が見られたが、用量に依存した変化はなく、また、これらの臓器に組織病理学的な変化が認められなかったため投与に関連した悪影響とは考えなかった。雌の低用量における脳の絶対重量わずかな低下は中用量以上が正常であったので投与の影響ではないと考えた。

肉眼的病理検査：計画屠殺後、すべての動物について肉眼的病理検査を行った。

処理に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群および 20000ppm 投与群について下記に示したすべて組織、および剖検において異常を示した器官について、病理標本作製し、検鏡した。最高用量群で異常が認められた場合は全群の動物の特定部位を検査した。

副腎、大動脈（胸部）、脳（大脳皮質、中脳、小脳、髄質）、精巣上体、眼および視神経、食道、大腿骨および骨髄、心臓、腎臓、大腸（盲腸、結腸、直腸）、涙腺、ハーダー腺、肝臓、肺および気管支、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺（鼠径部）、卵管と卵巣、膵臓、脳下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺、舌下腺と耳下腺を含む）、坐骨神経、凝固腺と精囊、骨格筋（大腿四頭筋）、皮膚と皮下組織（鼠径部）、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、脊髄（頸椎、腰椎および胸椎部）、脾臓、骨髄と胸骨、胃、精巣、胸腺、上皮小体と甲状腺、舌、気管（主気管支幹付属）、膀胱、子宮（子宮角、子宮体、子宮頸部）、陰、尾（個体識別部位、固定、保存のみ）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

対照群と有意差があった結果を下表に示す。

性	雄					雌					
	投与量(ppm)	0	300	1280	3200	20000	0	300	1280	3200	20000
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
組織/観察											
耳下腺											
好塩基性変化											
合計	0	0	3	4↑	10↑	0	0	4↑	5↑	10↑	
軽度	0	0	3	4	2	0	0	4	5	3	
中等度	0	0	0	0	8	0	0	0	0	7	
腺房細胞肥大											
合計	0	0	0	3	7↑	0	0	0	1	7↑	
軽度	0	0	0	3	6	0	0	0	1	6	
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
顎下腺											
好塩基性変化											
合計	0	0	0	4↑	8↑	0	0	0	3	10↑	
軽度	0	0	0	4	6	0	0	0	3	6	
中等度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	4	
腺房細胞肥大											
合計	0	0	0	1	3	0	0	0	0	4↑	
軽度	0	0	0	1	2	0	0	0	0	4	
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

↑↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01

申請者注 : Fisher の正確確率検定(片側)は申請者が実施した

1280ppm 以上の用量で唾液腺に変化が認められた。変化は雌雄ともに用量依存的に耳下腺および顎下腺に認められた。これらの変化は好塩基性変化および腺房細胞肥大であった。肥大は細胞および核の肥大を伴っており(高色素性)、細胞の空胞形成も認められる。これらの影響は高用量群では程度も強くなった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 13 週間混餌投与による影響として、1280ppm 投与群の雌雄の唾液腺に認められた変化に基づき、グリホサート原体の無毒性量は 300ppm (雄 : 22mg/kg/日, 雌 : 29mg/kg/日) と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(6) 21日間反復経皮投与毒性

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(7) 90日間反復吸入毒性

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(8) 反復経口投与神経毒性

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(9) 28日間反復投与遅発性神経毒性

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(10) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(1 1) 繁殖毒性及び催奇形性

提出除外

- ・繁殖毒性試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 原体-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

供試動物：HannoverWistar系妊娠ラット(HsdHan：WIST Rats)、週齢；12-13週

投与開始時の体重187-274g、1群26~27匹、妊娠動物数として21~23匹

投与期間：器官形成期間～帝王切開の前日（妊娠5日～19日）

方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に溶解し、0、62.5、250及び1000mg/kg/日の投与用量で妊娠5-19日の15日間毎日10ml/kg体重を強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のみを投与した。膣栓又は膣垢中に精子が認められた日を妊娠0日とした。

用量設定の根拠；

親動物；動物は試験開始から終了時まで毎日2回瀕死あるいは死亡を確認した。妊娠0日以降、一般症状観察は投与後毎日行われた。詳細な一般症状観察は処理開始日（妊娠5日）およびその後毎週実施された。妊娠13及び14日に膣からの出血あるいは胎盤兆候が検査された。体重は妊娠0、3、5、8、11、14、17および20日に測定した。摂餌量は妊娠0、3、5、8、11、14、17及び20日に測定し、妊娠0-20日を含めて各期間について計算した。妊娠20日に帝王切開し、黄体数および各子宮角の着床痕数を調べ、生存胎児数、早期及び後期胚死亡および胎児死亡を検査し、着床前後の損失数及び割合%が計算された。胎盤は肉眼的に検査された。以下に各パラメータの算出法を示す。

$$\begin{aligned} \text{着床前胚損失(\%)} &= \frac{\text{黄体数} - \text{着床数}}{\text{黄体数}} \times 100 \\ \text{早期胚損失(\%)} (\text{群平均}) &= \frac{\text{早期胚損失率の群合計}}{\text{腹数}} \times 100 \\ \text{後期胚損失(\%)} (\text{群平均}) &= \frac{\text{後期胚損失率の群合計}}{\text{腹数}} \times 100 \\ \text{着床後胚損失(\%)} &= \frac{\text{着床数} - \text{生存胎児数}}{\text{着床数}} \times 100 \end{aligned}$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

胎児動物；各生存胎児は個体別に体重を測定し、外表検査と大動脈の検査を行った。性別および肛門性器間距離を測定後、約半分の個体について内臓検査を行い、他の約半分の骨格検査により異常の有無を調べた。異常の種類は、大異常/奇形（動物にとって有害と考えられる構造変化[致命的な可能性がある]および通常まれな変化）あるいは小異常/変異（動物にとって僅かな有害あるいは有害ではないと考えられる構造変化；一時的で対照群においても比較的頻繁に起こる可能性がある変化）に分類した。

結果：

親動物；試験期間中の死亡はなかった。試験期間中投与に関連する一般症状は認められなかった。体重および体重増加量は妊娠子宮重で補正した値を含め、投与に関連する影響は認めなかった。摂餌量に投与に関連する影響は認めなかった。繁殖パラメータについて、毒性学的に有意な差異または試験物質に関連した変化はなかった。黄体数、着床痕数、着床前胚損失率、早期および後期胚損失の平均値は全ての処理群で対照群と差が無く、流産も全ての処理群および対照群で差はなかった。また、着床後胚損失および総子宮内死亡率は、統計学的に有意差が認められたが、用量依存性がなく、試験物質に関連した影響ではなかった。

胎児動物；生存胎児数は胚損失の影響を受けて250および1000 mg/kg/日群において統計学的に有意に低かったが、用量依存性がなく処理に関連した影響ではないと考えられた。また、平均生存腹児数は250 mg/kg/日群において統計学的に有意に低かったが、これは子宮内死亡率83%を示した雌1匹に関連していると考えられ、1000mg/kg/日群と無処理群の平均生存腹児数に有意差がなかったことから処理による影響ではないと考えられた。胎児の体重及び性比は処理に起因する影響は認められなかった。外表検査において、グリホサート原体の1000mg/kg/日までの用量において処理に起因する影響はなかった。胎児の内臓検査の結果、腎盂拡張及び尿管拡張あるいは第3心室及び側室の拡張の奇形が1000あるいは250 mg/kg bw/日の用量で認められた。しかし対照群と比較すると統計的有意差はなかった。

骨格検査では胸骨体の二分あるいは非相称骨化、肋骨の不完全骨化、仙椎の未骨化、椎骨のダンベル状骨化、二分あるいは半椎体の変異が記録されたが、統計学的な有意差はなく、投与に起因する有害性とは考えなかった。唯一の奇形として胸骨分離が低用量群に1/89の割合で認められたが、その他の用量では認められず、偶発的なものであった。

結論：グリホサート原体のHannoverWistar系妊娠ラット妊娠5～妊娠19日に用量62.5、250および1000mg/kg/日を投与した場合の母動物に対する無毒性量NOAELは1000mg/kg/日であり、胎児の生長、外表、内臓及び骨格の発達に対する影響は認められず、NOAELは1000 mg/kg/日であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	62.5	250	1000	
1 群当り動物数		26	27	26	26	
母動物	一般症状	処理に関連した症状無し				
	妊娠数 (率%)	22 (85)	23(85)	21(81)	21(81)	
	死亡数	0	0	0	0	
	体重 (g)	妊娠 0 日	204.36	206.17	203.76	204.43
		妊娠 3 日	215.32	218.87	212.86	213.00
		妊娠 5 日	222.59	226.04	219.19	221.52
		妊娠 8 日	228.05	232.22	226.05	225.76
		妊娠 11 日	240.50	244.78	238.05	237.57
		妊娠 14 日	254.45	257.30	250.67	248.81
		妊娠 17 日	276.55	279.52	268.38	270.76
		妊娠 20 日	312.41	316.39	298.33	301.95
	流産した雌数	0	0	0	0	
	着床知見	妊娠動物数	22	23	21	21
		黄体数	8.55	8.17	7.90	8.81
		着床前胚損失%	0.00	1.57	0.62	0.95
		着床数	8.55	8.04	7.86	8.71
		早期胚損失% (群平均)	0.82	2.74	7.24	4.10
		後期胚損失% (群平均)	0.00	0.48	3.24	2.43
		着床後損失%	0.82	3.22	10.43#	7.10#
		生存胎児数	186	180	149**	171**
平均生存腹児数		8.45	7.83	7.10↓	8.14	
胎児死亡率		0	0	0	0.60	
総子宮内死亡率(%)		0.82	4.78	11.05#	8.05##	

ダンカンの多重範囲検定：↑↓=p<0.05

カイ二乗検定：*=p<0.05、**=p<0.01

Mann-Whitney U 検定：#=p<0.05、##= p<0.01

結果の概要（続き）

胎児	体重(g)		3.16	3.09	3.18	3.22		
	性比（雄/雌）		1.16	1.09	1.10	0.92		
	外表検査	検査胎児数（腹数）		186(22)	180(23)	149(21)	171(21)	
		変異胎児数（腹数）		20(8)	14(9)	14(5)	11(6)	
		奇形胎児数（腹数）		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	骨格検査	検査胎児数（腹数）		96(22)	89(23)	74(21)	85(21)	
		変異	頭蓋骨、縫合骨（腹数）		0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
			中足骨骨化（3以下）（腹数）		2(1)	4(3)	0(0)	4(2)
			中手骨骨化（2.5以下 ^{a)} ）（腹数）		0(0)	3(2)	1(1)	1(1)
			胸骨体骨化（3以下）（腹数）		1(1)	4(3)	7*(4)	6*(3)
			胸骨体 二分あるいは非相称骨化（腹数）		0(0)	1(1)	1(1)	3(3)
			肋骨不完全骨化（腹数）		0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
			仙椎未骨化（腹数）		0(0)	2(1)	0(0)	1(1)
			椎骨 ダンベル状骨化（3以上）（腹数）		0(0)	1(1)	1(1)	2(2)
		椎骨 二分、半椎体（腹数）		2(1)	0(0)	0(0)	0(0)	
	奇形	胸椎分離		0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	
	内臓検査	検査胎児数（腹数）		90(22)	91(23)	75(21)	86(21)	
		変異	腎盂および尿管の拡張（腹数）		0(0)	0(0)	0(0)	2(2)
		奇形	第3及び側脳室の拡張（腹数）		0(0)	0(0)	1(1)	0(0)

ダンカンの多重範囲検定：↑↓=p<0.05

カイ二乗検定：*=p<0.05、**=p<0.01

Mann-Whitney U検定：#=p<0.05、##= p<0.01

a)：中手骨の0.5は、骨化が始まっているが、完全ではない状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 原体・7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物： New Zealand 白色妊娠ウサギ、1 群 25 匹 (妊娠動物数として 19-20 匹)、
開始時体重： 3.5 - 4.5 kg

投与期間： 器官形成期～帝王切開の前日までの 22 日間 (妊娠 6～27 日)

投与方法： 検体を 1%メチルセルロース水溶液に溶解し、0、44、133 及び 400 mg/kg/
日の投与用量で妊娠後 6 日目から 27 日目までの 22 日間、最新の体重に基づ
き毎日 1 回 1ml/kg 体重の容量で経口投与した。対照群には溶媒のみを投与し
た。人工授精日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物； 一般状態は、1 日 2 回、毎日観察した。詳細な状態観察を妊娠 6 日目、その後
少なくとも 1 週間に 1 回行った。体重は、妊娠 0、3、6、9、12、15、18、
21、24、27、28 日に測定し、投与期間中 (妊娠 6-27 日) および試験期間 (妊
娠 0-28 日) について、それぞれ体重増加量を算出し、統計解析に用いた。摂
餌量は、体重測定時に測定し、投与期間および試験期間について平均摂餌量
を算出した。妊娠 28 日目に帝王切開し、剖検、妊娠子宮重量を測定後、黄体
数、着床数とその位置、生存胎児、早期及び後期死亡・吸収胎児を検査した。
また着床前及び着床後胚損失率も算出した。

生存胎児； 性別、体重及び外表、内臓および骨格異常の検査が行われた。

それぞれの腹児のおよそ半分の頭部を取り除き、軟部組織 (眼、脳、鼻腔お
よび舌を含む) の変化の評価のために Wilson-sections 用の Sanomiya

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

mixture の固定剤を用いて処理した。固定後、頭部を Wilson 法のフリーハンド解剖法により検査した。

ついで、すべての胎児に対して骨格検査の準備が行われた。骨格は acetic alcian blue + KOH-alizarin red S staining (軟骨および骨への染色) の二重の染色後に検査した。胎児の試験中にみとめられたすべての異常 (外表、軟組織および骨格の奇形および変異) が記録された。

異常の種類は、大異常/奇形 (動物にとって有害と考えられる構造変化[致命的な可能性がある]および通常まれな変化) あるいは小異常/変異 (動物にとって僅かな有害あるいは有害ではないと考えられる構造変化; 一時的で対照群においても比較的頻繁に起こる可能性がある変化) に分類した。

結果: 概要を次頁以降の表に示した。

母動物;

死亡及び一般状態; 低用量、中用量および高用量でそれぞれ 3/25、1/25 および 1/25 の死亡が妊娠 6 日から妊娠 27 日の間に認められた。高用量である 400 mg/kg/日群では、1/25 の雌が投与初日 (妊娠 6 日) に死亡し、また中間用量の 133mg/kg/日群において、1/25 の雌が妊娠 21 日に死亡した。死亡した 400mg/kg/日群の雌 1 匹では、肺に種々の変化が認められたが、同群の他の動物に同様の反応が認められなかったことから、むしろ投与時における事故に起因するものであると考えられた。また、死亡した 133mg/kg/日群の雌 1 匹では、軟便・盲腸および肛門周辺部に緑もしくは褐色の液状物質が認められたが、他の動物にはない所見であり、軟便および液状物質は処理に起因するものではなく、投与時のアクシデントに関連したものであると考えられた。低用量の 44 mg/kg/日群では、妊娠 17 日、22 日および 27 日に各 1 匹が死亡した。このうち 2 匹は投与に肺疾患が認められ投与の事故に起因したと考えられ、1 匹は原因を特定できなかった。対照群には死亡は認められなかった。対照群の 1/25 匹および 400 mg/kg/日群の 2/25 匹は処理に関係なく、偶発的に流産したため、切迫屠殺された。対照群の 1 匹と 400 mg/kg/日群の 1 匹には肉眼的所見は認められなかったが、400 mg/kg/日群の 1 匹には赤色/褐色の液状物質が肛門周辺部に、緑色/褐色の液状物質が消化器系に、そして脾腫大がみられた。

一般状態観察において、400 mg/kg/日群では 16/19 に検体の消化管毒性に起因する軽度から重度の軟便が最大 8 日間、そして軽度から中等度の液状便が最大 4 日間みられた。133mg/kg/日群でも軽度の軟便が 5/21 に最大で 4 日間認められたが、一時的であり投与に起因する有害な影響とまでは言えなかつ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

た。対照群もしくは 44 mg/kg/日群の動物には被験物質と関連した一般症状もしくは影響はなかった。

体重変化；各測定期間の処理群の投与期間中の体重増加量は対照群に比して統計学的に有意ではなかったが、400 mg/kg/日群において 25%低く、摂餌量の減少と関連していると考えられた。

摂餌量；400 mg/kg 群では、投与期間中 対照群に比して低かったが、統計学的に有意差はなかった。しかし妊娠 15 日から 18 日の間では、対照群と比較して平均の摂餌量は 23.1%低く、 $p < 0.01$ の水準で有意であり、被験物質投与に関連したものと考えられた。妊娠 0 日から 28 日の全期間ではほぼ同等の摂餌量であった。

肉眼的病理検査；400 mg/kg/日群の 1 匹の雌動物において、回腸、盲腸および結腸の消化物中に緑褐色の液状物質、褐色の液状物質が肛門周囲の被毛にみとめられ、これらは一般状態観察でみられた消化管毒性に起因するものと考えられた。133 および 44 mg/kg/日群の計画屠殺では、処理に関連した肉眼的所見はなかった。

生殖能に関連した検査項目；黄体数、着床数、早期および後期胚損失、着床前および着床後損失、あるいは合計子宮内死亡率は対照群と比較して統計学的に有意な差は認められず、わずかな差は処理による影響とは見なさなかった。133 mg/kg/日投与群の雌 2 匹が完全な胚損失を示し、そのためこの用量群の着床後損失および合計子宮内死亡率 (6.83%) が高まったが、背景値内にあり (平均 11.4%)、用量相関性が見られなかったことから偶発的なことと考えた。すべての母獣の胎盤は検査され異常は認められなかった。妊娠子宮重は 133 および 400 mg/kg/日投与群において統計学的に有意に低かったが、明確な用量依存性はなく、また病理学的な所見も認められなかったことから投与による影響ではなく、むしろこれらの群が子宮内死亡率が高かったことを反映して、胎児数が小さいためと考えられた (1、2、3 および 4 群の胎児数はそれぞれ 160、138、131 および 137 であった)。

母動物の剖検所見：妊娠 28 日の生存動物の剖検では 400 mg/kg/日投与群の雌の 1 例に回腸、盲腸および結腸の消化物中に緑褐色の液状物質が認められ、肛門周囲の被毛に褐色の液状物質の汚れが認められたが、この群の消化管毒性と関連したものと考えられた。その他の群には処理に関係した所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

胎児動物；

胎児体重； 検体投与の影響はみられなかった。

性比； いずれの投与群とも対照群と同様であった。

外表、内臓及び骨格異常； いずれの投与群においても変異の発生頻度及び種類に関して検体投与に関連する変化は認められなかった。すべての投与群において頭殿長の同腹児平均に統計学的有意差はなかった。

結論として、グリホサート原体を 44、133 および 400 mg/kg/日の用量で処理したニュージーランド妊娠ウサギの妊娠 6 日目から 27 日目の間における母体の全身毒性に関する NOAEL は 400 mg/kg/日群における消化管毒性に関連する軟便あるいは液状便および妊娠 15 日から 18 日の統計学的に有意な摂餌量の減少に基づき、133 mg/kg/日と考えられた。繁殖パラメーターおよび胎児の生育に対する NOAEL は 400 mg/kg/日と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	44	133	400	
検査動物数 (1群当りの評価可能な腹児をもつ妊娠動物数)		20	19	19	19	
母動物	一般状態	軟便	0	0	5	16
	死亡数		0	3	1	1
	切迫屠殺		1	0	0	2
	妊娠動物数		20	19	19	19
	体重増加量(g)	妊娠 0-3 日 対照群対比%*	79.00	72.74 92	109.05 138	97.37 123
		妊娠 3-6 日 対照群対比%*	85.15	71.53 84	77.42 91	111.58 131
		妊娠 6-27 日 対照群対比%*	452.20	399.68 88	387.05 86	335.37 74
		妊娠 0-28 日 対照群対比%*	641.95	562.37 88	594.05 93	558.68 87
	摂餌量 (g/動物/日)	妊娠 0-3 日 対照群対比%*	181.62	191.72 106	202.35 111	214.65 [↑] DN 118
		妊娠 3-6 日 対照群対比%*	204.98	200.79 98	202.75 99	211.86 103
		妊娠 15-18 日 対照群対比%*	186.22	175.16 94	184.77 99	143.18 [↓] U 77
		妊娠 6-27 日 対照群対比%*	167.33	161.15 96	165.27 99	157.34 94
		妊娠 0-28 日 対照群対比%*	171.87	167.31 97	173.11 101	168.37 98
	肉眼的 病理検査	消化物中に緑褐色液状物質	0	0	0	1
		肛門周囲の褐色液状物質の被毛の汚れ	0	0	0	1
	平均妊娠子宮重量(g)		505.80	454.11	427.37 [↓] DN	444.05 [↓] DN
	着床所見	検査母動物数(n)	20	19	19	19
		平均黄体数	8.20	7.68	7.53	7.58
		着床前胚損失%	1.50	4.54	4.09	0.93
		平均着床数	8.10	7.37	7.21	7.47
平均早期胚損失%		0.00	1.05	1.32	1.05	
平均後期胚損失%		0.56	0.58	1.99	1.32	
平均死亡胎児数%		0.56	0.00	1.46	1.49	
着床後胚損失率%		1.11	1.64	4.77	3.86	
合計子宮内死亡率%		2.06	5.59	6.83	4.79	
平均生存胎児数 合計		8.00	7.26	6.89	7.21	
平均生存胎児数 雄/雌性比	51.9/48.1	52.9/47.1	48.1/51.9	54.0/46.0		

DN : ダンカンの多重検定、U : Mann-Whitney の U 検定 ↑↓ = p < 0.05 ↑↓ = p < 0.01

* : 対照群を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

結果の概要(続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	44	133	400	
胎児動物	外表検査	検査胎児数 (腹数)	160(20)	138(19)	131(19)	137(19)
		変異を有する胎児数 (腹数)	9(5)	7(5)	12(7)	9(5)
		- 頭殿長抑制 (腹数)	7(5)	7(5)	12(7)	8(6)
		- 体重抑制 (腹数)	6(3)	2(2)	4(2)	4(2)
		奇形を有する胎児数 (腹数)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
	内臓検査	検査胎児数 (腹数)	160(20)	138(19)	131(19)	137(19)
		変異を有する胎児数 (腹数)	9(5)	5(3)	7(4)	9(5)
		- 腎盂から重複尿管 (腹数)	2(2)	0(0)	0(0)	2(2)
		- 大動脈変異 (腹数)	2(1)	3(2)	7(4)	3(2)
		- 蛇行尿管 (腹数)	1(1)	3(2)	0(0)	2(1)
		- 胆嚢小型化 (腹数)	3(1)	0(0)	0(0)	0(0)
		- 中肺葉欠損 (腹数)	1(1)	1(1)	0(0)	2(2)
	奇形を有する胎児数 (腹数)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	骨格検査	検査胎児数 (腹数)	160(20)	138(19)	131(19)	137(19)
		変異を有する胎児数 (腹数)	16(9)	14(7)	10(5)	14(10)
		- 胸骨体骨化(≤4) (腹数)	1(1)	2(1)	0(0)	0(0)
		- 胸骨体二分、非対称、配列異常 (腹数)	3(3)	2(2)	2(2)	2(2)
		- 剣状突起孔 (腹数)	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)
		- 肋軟骨の肥厚、分岐 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
- 距骨未骨化 (腹数)		1(1)	3(2)	4(2)	4(2)	
- 椎骨のダンベル状および/または非相称骨化 (腹数)		11(5)	6(3)	6(5)	8(7)	
- 二分、半椎体 (腹数)		3(3)	0(0)	1(1)	2(2)	
- 12 および 11 椎骨の欠損 (短尾) (腹数)		0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
奇形を有する胎児数 (腹数)		2(1)	0(0)	3(2)	4(4)	
- 胸骨の癒合、分離 (腹数)		1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	
- 肋骨の癒合、分岐 (腹数)	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)		
- 仙骨-椎骨横突起異常、癒合 (腹数)	1(1)	0(0)	1(1)	2(2)		
- 椎骨の異常(malformed vertebra) (腹数)	0(0)	0(0)	2(1)	1(1)		

注) 統計検定: χ 二乗検定 $\uparrow \downarrow = p < 0.05$ $\updownarrow = p < 0.01$

大異常および小異常の種類については、全ての異常を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(12) 変異原性

細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No.原体・8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 および TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* (pKM101) 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は水に溶解し、1 回目の試験では 5、15、50、150、500、1500 および 5000 μ g/plate の範囲の 7 濃度で、2 回目の試験では 50、150、500、1500 および 5000 μ g/plate の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁表に示した。

2 回の試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生長阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/plate) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、S-9 Mix 非存在下で陽性対照として用いた Sodium azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene、4-Nitroquinoline-1-oxide、S-9 Mix 存在下で陽性対照として用いた 2-Aminoanthracene、Benzo[a]pyrene は全ての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

1回目試験 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (水)		—	144.7	149.7	30.0	35.7	10.3	
検体	5	—	155.3	144.3	27.0	34.3	13.0	
	15	—	142.7	127.0	25.3	36.3	12.7	
	50	—	146.3	144.7	22.0	27.3	12.0	
	150	—	143.3	161.0	26.7	32.3	10.0	
	500	—	136.7	156.3	27.7	30.7	10.3	
	1500	—	144.0	130.7	25.3	30.3	10.3	
	5000	—	139.7	149.3	30.0	25.3	11.0	
対照 (水)		+	164.0	164.7	29.3	58.0	29.0	
検体	5	+	148.0	166.7	28.0	58.0	25.0	
	15	+	146.0	170.7	25.0	49.7	27.0	
	50	+	154.3	160.0	26.7	50.0	24.3	
	150	+	139.3	155.7	26.7	55.0	30.0	
	500	+	146.7	162.7	30.3	51.7	24.0	
	1500	+	153.7	171.3	27.0	62.0	26.3	
	5000	+	144.3	162.0	25.3	54.7	21.0	
陽性 対照*	2NF	2	—			221.7		
	NaN ₃	2	—		851.3	1069.0		
	AAC	50	—				441.0	
	NQO	2	—	1730.3				
	B[a]P	5	+			262.7	163.0	
	AAN	5	+		2103.3	483.7		
		10	+	1470.3				

* : 陽性対照物質の略称と名称

2NF : 2-Nitrofluorene NaN₃ : Sodium azide

AAC : 9-Aminoacridine NQO : 4-Nitroquinoline-1-oxide

B[a]P : Benzo[a]pyrene AAN : 2-Aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

2回目試験 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (水)		-	171.3	147.0	28.3	38.0	14.0	
検体	50	-	164.0	141.3	30.3	37.3	13.3	
	150	-	150.3	128.3	26.0	38.7	11.7	
	500	-	156.7	145.7	25.0	39.0	13.0	
	1500	-	149.0	140.0	26.3	30.3	11.0	
	5000	-	155.3	146.7	25.7	35.0	12.0	
対照 (水)		+	155.3	151.3	25.3	59.0	25.7	
検体	50	+	152.7	150.0	26.0	55.7	28.0	
	150	+	159.0	156.3	25.7	55.7	19.7	
	500	+	155.7	158.0	28.7	52.3	25.0	
	1500	+	158.7	161.0	26.3	53.0	28.0	
	5000	+	149.7	149.7	22.7	47.3	20.7	
陽性 対照*	2NF	2	-				359.7	
	NaN ₃	2	-		999.3	959.0		
	AAC	50	-					528.7
	NQO	2	-	1367.3				
	B[a]P	5	+				298.3	123.3
	AAN	5	+		2595.0	381.3		
		10	+	1108.3				

*: 陽性対照物質の略称と名称

2NF : 2-Nitrofluorene NaN₃ : Sodium azide

AAC : 9-Aminoacridine NQO : 4-Nitroquinoline-1-oxide

B[a]P : Benzo[a]pyrene AAN : 2-Aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

ヒトのリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No.原体-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

試験方法：健康な 2 名の男性ドナーから得られたヒトリンパ球を用い、代謝活性化および非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体は水に溶解して用いた。観察は 1 濃度あたり 100 個の分裂中期像について行い、試験は 2 連制で 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁表に示した。

1 回目および 2 回目の試験ともに 90.36、150.6 および 251 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の処理群の分裂中期細胞の観察を行った。細胞毒性が認められなかった低濃度では中期分裂細胞の観察を行わなかった。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、すべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、S-9 Mix 非存在下で陽性対照として用いたマイトマイシン C、S-9 Mix 存在下で陽性対照として用いたシクロホスファミドでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、本試験条件下において検体は染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

1回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix	処理 時間	回復 時間	観 察 細 胞 数	染色体異常を有する細胞数						染色体 異常の 出現率 (%) ^{d)}		分 裂 指 数 (%)			
						染色体分 体型			染色体型			そ の 他 c)	-g		+g		
						ギャ ップ	切 断	交 換	ギャ ップ	切 断	交 換						
溶媒対 照(水)	0	-	3	18	200	1	3		1	4			3.5	4.0	100		
検体	90.36					2			1						0	1.5	95
	150.6					2	2			1					1.5	2.0	86
	251					2									0	1.0	80
MMC ^{a)}	0.2	+	3	18	109	4	7	2	1	8		4	18.3*	21.1*	-		
溶媒対 照(水)	0				3	1			1					1.0	2.5	100	
検体	90.36				1			1						0	1.0	96	
	150.6										1			0.5	0.5	96	
	251	2	1			1		1			1.5	2.5	88				
CPA ^{b)}	5				91	1	9	1	1	13		1	22.0*	23.1*	-		

a) : マイトマイシン C

b) : シクロfosファミド

c) : 8つ以上の異常を有する細胞、もしくは染色体の細分化

d) : 染色体異常の出現率： -g; ギャップを含まない。 +g; ギャップを含む

* : Fisher の片側正確検定 $p < 0.001$

2回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix	処理 時間	回復 時間	観 察 細 胞 数	染色体異常を有する細胞数						染色体 異常の 出現率 (%) ^{d)}		分 裂 指 数 (%)	
						染色体分体 型			染色体型			そ の 他 c)	-g		+g
						ギャ ップ	切 断	交 換	ギャ ップ	切 断	交 換				
溶媒対 照(水)	0	-	21	-	200							1	0.5	0.5	100
検体	90.36						1					3	2.0	2.0	91
	150.6						1						0.5	0.5	93
	251					1	1			1	1	1.5	2.0	89	
MMC ^{a)}	0.1				88	5	21	1	3	4		22.7*	29.5*	-	
溶媒対 照(水)	0	+	3	18	200	2	2			1			1.5	2.5	100
検体	90.36												0	0	108
	150.6					2	1					0.5	1.5	110	
	251						1			2		1.5	1.5	110	
CPA ^{b)}	5				116	2	15		1	6		17.2*	19.0*	-	

a) : マイトマイシン C

b) : シクロfosファミド

c) : 8つ以上の異常を有する細胞、もしくは染色体の細分化

d) : 染色体異常の出現率： -g; ギャップを含まない。 +g; ギャップを含む

* : Fisher の片側正確検定 $p < 0.001$

CD1 マウスを用いた小核試験

(資料 No.原体-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：CD1 マウス、投与群・溶媒対照群；1 群雄 6 匹、陽性対照群；1 群雄 5 匹、
日齢；40 日齢、体重；27.4g～34.4g

試験方法：検体をメチルセルロース 1%水溶液に溶解し、500、1000 および 2000mg/kg/
日の濃度で、検体および溶媒混合物の総用量 20mL/kg の用量で、24 時間間隔
で CD1 マウスに 2 回強制経口投与した。なお、対照群にはメチルセルロース
1%水溶液を同様に投与し、陽性対照として、マイトマイシン C を 12mg/kg/
日の濃度で単回投与した。2 回目投与の 24 時間後に動物を屠殺し、各供試動
物より両方の大腿骨の骨髓を採取し、総容積 3mL のフィルター処理したウシ
胎児血清中にプールした。採取した細胞懸濁液を 5 分間遠心分離し、ウシ胎児
血清で再懸濁後に、メタノールで 10 分間固定し、アクリジン・オレンジ溶液
で 4 分間着色し骨髓標本を作製した。

陽性対照群は、単回投与 24 時間後に屠殺した。

蛍光顕微鏡検査法により、1 匹の動物あたり 2000 個の多染性赤血球の小核の
有無を検査した。多染性赤血球の比率がそれぞれの供試動物から少なくとも
1000 の赤血球を検査し、小核を有する正染性赤血球の発生率も記録した。

用量設定根拠：

結果：骨髓標本の観察結果を次頁表に示した。

すべての投与群で死亡は観察されなかった。

500mg/kg/日群では、ラッセル音/喘鳴の一般症状がみられた。

2000mg/kg/日群では、立毛および僅かな体重減がみられた。

検体処理の各濃度区で、小核を有する多染性赤血球の数に有意な増加はなく、
正染性赤血球の発生率においても有意な増加がなかった。

陽性対照であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球数の出現
頻度に、溶媒対照群と比して統計学的に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

雄動物における観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	PCE の 割合(%)	MPCE (%)
最終投与 24 時間後	溶媒対照	—	6	48.1	0.7
	検体	500		49.9	0.5
		1000		48.8	0.3
		2000		50.6	0.3
	陽性対照 (マイトマイシン C)	12	5	46.2	44.6**

PCE : 1000 個の赤血球あたりの多染性赤血球数

MPCE : 2000 個の多染性赤血球あたりの小核を有する細胞の発生率

** : $p < 0.01$ (Wilcoxon 検定)

結 論 : 以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

(13) 生体機能影響

グリホサート原体のラット的一般症状および行動観察(Irwin 変法)

(資料 No.原体・11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系雄ラット、約7週齢、

体重：177-242g、1群雄各6匹

投与方法：検体を滅菌水に懸濁し、0、500、1000 および 2000mg/kg の用量で強制経口投与した。投与30、90、150 および 300 分後および2日後に症状観察を行なった。その後各動物自発運動活性および直腸温度を測定した。7日間にわたり、死亡および一般症状を観察した。

結果：500mg/kg 投与群においては、1日目および2日目に行動の変化は認められなかった。

1000 および 2000mg/kg 投与群では、投与30-300 分後および2日目に、1000mg/kg 群では6匹中3匹、2000mg/kg 群では6匹のうち2匹の動物で、喘ぎ呼吸、早くて浅い呼吸、ゆっくりした腹式呼吸などの呼吸に関する影響がみられた。これらの動物のうち、1000mg/kg の1匹および2000mg/kg の1匹は、投与30分後および投与2日目に、それぞれ人道的理由で屠殺し、剖検の結果、消化器系のガスによる膨張が認められた。

体温および自発運動活性においては、溶媒対照群と比較した場合、統計学的に有意な差は認められなかった。死亡あるいは毒性の肉眼的兆候は認められなかった。

無作用量は500mg/kg と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

グリホサート原体のラットの呼吸、循環器系に対する作用

(資料 No.原体-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系雄ラット、約7-8週齢、

体重：278-326g、1群雄各6匹

投与方法：検体をコーンオイル、PEG400 および1%メチルセルロースの溶液で調製し、0、500、1000 および2000mg/kgの用量で経口投与した。呼吸数、1回換気量、分時拍出量、収縮期血圧、拡張期血圧、動脈圧および心拍数を測定した。

結果：以下の表に統計学的に有意差の認められた観察項目結果を示す。

観察結果

観察時間	投与群 (mg/kg)	1回換気量	分時拍出量	収縮期血圧	拡張期血圧	平均動脈圧	心拍数
30	1000	**118		*114	**118	**116	#113
	2000	**114		**109	**110	**109	
60	500	*111					
	1000	*117	*138				
	2000	*113	*137	*108	*109	*108	
90	500						#85
	1000	**116					
	2000	***121					
120	1000	*117					
	2000	*115					
180	500	*109					
	1000	*111					
	2000	*112					
210	500	*114					
	1000	*116		*108			
	2000	*111	*130	*108			
240	500	**111					
	1000	***123	*128				
	2000	***120	*121				

表中の数値は変動の目安として対照群値に対する百分率(%)を示す。

William 検定：*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

Dunnett 検定：# p<0.05

平均値は、共分散分析を用いて処理前と処理間の差を調整した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

投与前および投与後の1回換気量および分時拍出量の実測値

観察 時間 (分)	1回換気量				分時拍出量			
	対照群	投与群(mg/kg)			対照群	投与群(mg/kg)		
		500	1000	2000		500	1000	2000
0	2.05	2.07	2.32	2.50	201	253	238	259
30	2.02	2.12	2.40	2.35	197	259	260	287
60	2.00	2.25	2.42	2.37	190	234	258	264
90	2.02	2.13	2.35	2.46	200	196	227	263
120	2.04	2.11	2.41	2.39	197	196	243	210
150	2.12	2.18	2.40	2.52	198	206	222	226
180	2.05	2.24	2.39	2.45	218	221	228	223
210	1.98	2.26	2.43	2.40	182	212	226	271
240	2.01	2.25	2.54	2.49	190	236	255	242

1回換気量および分時拍出量のそれぞれ投与前(0分)に対する百分率%

観察 時間 (分)	1回換気量				分時拍出量			
	対照群	投与群(mg/kg)			対照群	投与群(mg/kg)		
		500	1000	2000		500	1000	2000
30	99	102	103	94	98	102	109	111
60	98	109	104	95	95	92	108	102
90	99	103	101	98	100	77	95	102
120	100	102	104	96	98	77	102	81
150	103	105	103	101	99	81	93	87
180	100	108	103	98	108	87	96	86
210	97	109	105	96	91	84	95	105
240	98	109	109	100	95	93	107	93

呼吸系パラメータ：

- 呼吸数； 全ての投与群で統計学的に有意な影響を示さなかった。
- 1回換気量； 500mg/kg 投与群では、60、180、210 および 240 分の測定時点、1000 および 2000mg/kg 投与群では、30、60、90、120、180、210 および 240 分の測定時点で溶媒対照区と比較した場合に、統計学的に有意な増加が認められた。
- 分時拍出量； 500mg/kg 投与群では、統計学的に有意な影響はなかった。
1000 および 2000mg/kg 投与群では、60、210 (2000mg/kg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

投与群のみ)、240 分の測定時点で溶媒対照区と比較した場合に、統計学的に有意な増加が認められた。

1 回換気量および分時拍出量は、処理群と溶媒対照群間で有意差は認められたが、投与前と投与後の比較では、有意差が認められなかった。また、この有意差は、検体投与前と後の 1 回換気量および分時拍出量が溶媒対照群と比較して、投与群の方が高かったことに起因すると考えられ、呼吸系において、グリホサート原体は生物学的に有意な影響はないと考えられた。

循環系パラメータ：

収縮期血圧； 1000mg/kg 投与群で 30 および 210 分の測定時点で有意な増加が、また、2000mg/kg 投与群で 30、60 および 210 分の測定時点で有意な増加が認められた。

拡張期血圧； 1000mg/kg 投与群で 30 分の測定時点で有意な増加が、また、2000mg/kg 投与群で 30 および 60 分の測定時点で有意な増加認められた。

平均動脈圧； 1000mg/kg 投与群で 30 分の測定時点で有意な増加が、また、2000mg/kg 投与群で 30 および 60 分の測定時点で有意な増加認められた。

心拍数； 500mg/kg 投与群で、90 分の測定時点で統計学的に有意な減少が認められ、1000mg/kg 投与群で、30 分の測定時点で統計学的に有意な増加がみられた。

これらの影響は散発的であり、投与に関連したものとは考えなかった。

以上のことから、グリホサート原体は、呼吸系および循環系に影響をおよぼさない。無作用量は 2000mg/kg と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

グリホサートの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般症状 行動観察 [Irwin 法]	ラット	経口投与 (検体を滅菌 水に懸濁)	0、500、 1000、2000	雄 6 匹	1000	500	1000mg/kg 以上の投与 群で、呼吸に 関する影響 がみられた。
呼吸・循環器系 に及ぼす影響 呼吸数 1 回換気量 分時拍出量 収縮期血圧 拡張期血圧 動脈圧 心拍数	ラット	経口投与 (検体をコー ンオイル、 PEG400、 1%メチルセ ルロースの 溶液で調製)	0、500、 1000、2000	雄 6 匹	—	2000	影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

2. 製剤

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.製剤-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0%液剤

[組成] グリホサートイソプロピルアミン塩； 41.0%
水等； 59.0%

供試動物：CRL:(WI)ラット、10-11 週齢、体重；236-246g、一群雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：投与前、一夜絶食したラットに被験物質を直接経口投与した。

観察・検査項目：一般状態観察を単回強制経口投与 30 分、1、2、3、4 および 6 時間後に、
それ以降は 14 日間毎日行った。体重は処理前日、処理当日及びその後週ごとに記録した。全供試動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	> 2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	2000

一般状態に異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 製剤-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0%液剤

[組成] グリホサートイソプロピルアミン塩； 41.0%
水等； 59.0%

供試動物：CRL:(WI)Wistar ラット、約 8 週齢

体重； 209-251g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：供試動物の背部の総面積の 10%を刈毛し、被験物質を 24 時間塗布した。

観察・検査項目：一般状態観察を被験物質投与 1 および 5 時間後、それ以降は 14 日間毎日 1 回行った。体重は投与前、処理 7 および 14 日後に測定した。全供試動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	> 2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	2000

一般状態に異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

提出除外

・急性吸入試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No. 製剤-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0%液剤

[組成] グリホサートイソプロピルアミン塩； 41.0%
水等； 59.0%

供試動物：New Zealand White 種ウサギ、約 11 週齢、試験開始時体重；2909-3095g
1 群雄 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：被験物質 0.5mL を直接、背部の傷のない部位(6cm²)に適用し、閉塞塗布した。
処理 4 時間後に、体温と同じ温度の水で被験物質を取り除いた。

観察項目：暴露終了 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の発生を Draize 法に従って評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			60 分後	24 時間	48 時間	72 時間
00507	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
00517	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
00508	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

観察期間を通じて被験物質投与に起因する皮膚反応は、すべての供試動物で認められなかった。

以上の結果から、グリホサートイソプロピルアミン塩 41%液剤はウサギの皮膚に対して、刺激性を示さず、GHS 分類において「刺激性なし」と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 製剤-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：グリホサートイソプロピルアミン塩 41%液剤

[組成] グリホサートイソプロピルアミン塩； 41.0%
水等； 59.0%

供試動物：New Zealand White 種ウサギ、約 13 週齢、試験開始時体重；3349-3836g
1 群雄 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：初めに 1 匹の供試動物に被験物質 0.1mL を左眼結膜囊に適用し、数秒間両眼
瞼を合わせて閉眼させた。眼に対する反応を調べた後に、2 匹の供試動物を追
加した。右眼を対照区として用いた。

観察項目：投与 1、24、48 及び 72 時間後に眼刺激性を Draize 法に従って評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

適用 1 時間後において結膜刺激作用を引き起こしたが、72 時間以内に完全に
回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

動物番号	項目		最高評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
00414	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	3	0	0	0
00506	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	3	0	0	0
00415	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
合計*			330	30	2	2	0
平均*			110	10	0.67	0.67	0

* : Draize 法に従って採点した。

被験物質はウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 製剤-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：グリホサートイソプロピルアミン塩 41%液剤

[組成] グリホサートイソプロピルアミン塩； 41%
水等； 59%

供試動物：Hartley 系モルモット、8-10 週齢、体重；324-372g、
処理群；雌 20 匹 対照群；雌 10 匹

観察期間：惹起後 48 時間

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠；

感作；背部を刈毛し、希釈していない被験物質 0.5mL をガーゼパッチ(約 2.5 x 2.5 cm) に塗布し、閉塞貼付した。対照群には蒸留水を処理した。処理 6 時間後にパッチを除去し、被験物質をガーゼと温水で拭き取った。同様の処理を 1 週間に 1 度行い、合計 3 回実施した。

惹起；最終感作試験の 2 週間後、処理群および対照群に希釈していない被験物質 0.5mL を左脇腹に処理し、右脇腹に蒸留水で希釈した被験物質 50(w/v)%を 0.5mL 処理した。処理 6 時間後に被験物質を取り除いた。

一方陽性対照は、2-Mercaptobenzothiazole を用いて Buehler 法による試験を定期的に行っていたため、設定しなかった。

観察項目：惹起 24 時間および 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫を Draize 法に従って、観察した。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次頁表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

群			供 試 動 物 数	感作反応動物数											陽性率		
				24 時間後						48 時間後					24 時 間	48 時 間	
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点							計
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4			
検 体	検体 100%	検体 100% (左側)	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
		50% 検体 (右側)	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	蒸留水	検体 100% (左側)	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
		50% 検体 (右側)	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽 性 対 照	75% MBT*	50% MBT*	20	12	8	0	0	0	8/20	15	5	0	0	0	5/20	40	25
	蒸留水	50% MBT*	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0

*MBT : 2-Mercaptobenzothiazole

検体処理群において陽性反応の認められた動物はいなかった。

一方、陽性対照群において感作陽性率は 25~40%であった。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

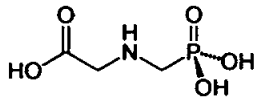
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要			試験機関	記載頁
代-1 GLP	動物体内における代謝 (吸収、分布および代謝)	ラット	ホスホノチル標識体 吸収排泄：2用量 雌雄各4匹 血中濃度：2用量 雌雄各12匹 体内分布：2用量 雌雄各9匹 胆汁排泄：2用量 雌雄各6匹 投与方法：標識体 10および 1000mg/kg 単回経口投与	吸収排泄：>87%が48時間以内に尿及び糞中に排泄される。 吸収率は19~32%であった。 Tmax(血漿)：3-4時間 T1/2(血漿)：10mg/kgは13-16時間、1000mg/kgは4.1-10.7時間。 体内分布：組織残留性は低く、最も高かった骨でも168時間後の放射能濃度は0.18-0.24%投与量であった。 代謝：大部分が未変化グリホサートとして排泄され				90
代-2 GLP	好氣的土壌中動態試験	土壌	ホスホノチル標識体 設定濃度：5.0mg a.i./kg 乾土 設定条件：20℃、暗所 土壌：シルト質壤土	好氣的条件下のシルト質壤土において急速に分解し主要代謝物としてAMPA[B]が生成した。 半減期は ¹⁴ Cグリホサートで2.0日、				106
代-3 GLP	土壌吸着性試験	茨城土壌ほか4種	ホスホノチル標識体 処理濃度：50-0.5mg/L 試験温度：20℃	パラメーター	土壌 I 火山灰	土壌 II~V 非火山灰		109
				K _F	5303.9	53.6-95.7		
				K _{FOC}	116826	2-159-6438		
				1/n	0.71	0.60-0.76		
				r ²	0.964	0.926-0.980		
代-4 GLP	加水分解動態試験	pH4、7、9	ホスホノチル標識体 滅菌緩衝液 処理濃度：10mg/l 試験温度：50℃ 試験期間：5日間	何れのpH条件下でも5日後において10%未満の分解率で、加水分解に対して安定であった。				114
代-5 GLP	水中光分解動態試験	自然水 純水	ホスホノチル標識体 処理濃度：10mg/l 試験温度：25℃	半減期は 純水中で107日 自然水中で43.5日				117

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	グリホサー ト	N-(ホスホノメチル)グリ シン	
B	動物 土壌 水中光分解			
C	土壌			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

¹⁴C グリホサートを用いたラット体内における代謝試験

(資料 No.代-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

供試標識化合物：

(1) ¹⁴C-グリホサート

構造式；[ホスホノメチレン-¹⁴C]グリホサート



*：標識位置 ¹⁴C

化学名；N-(ホスホノメチル) グリシン

比放射能；2109 MBq/mmol 放射化学的純度；>97%

標識位置の設定理由：

標準物質：

供試動物；Sprague Dawley 系雌雄ラット、40-74 日令、体重 191~234 g

試験方法：

投与；標識グリホサートを水に溶解し、投与液を調製した。非標識グリホサートは標識グリホサートを加える前に水に溶解した。高用量では少量の炭酸水素ナトリウムを加えて、試験化合物の溶解を助けた。

低用量は 10mg/kg、高用量は 1000mg/kg とし、強制経口投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

用量設定根拠；

試験設計

群	標識	用量 mg/kg	投与 方法	動物数	検討項目	サンプリング時期 時間
1	標識 体	10	単回 経口	雌雄各4匹	排泄/組織 分布	
2		1000		雌雄各4匹		
3		10		雌雄各12匹	血漿及び 全血中の 動態	
4		1000		雌雄各12匹		
5		10		雌雄各9匹	組織分布	
6		1000		雌雄各9匹		
7*		10		雌雄各6匹	胆汁排泄	
8*		1000		雌雄各6匹		

*：7および8群は胆管カニューレ挿入を行った

吸収排泄及び薬物動態試験において本剤は速やかに体内より排泄され、体内に蓄積されないことが明らかになったので、連続投与試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

グリホサートの好氣的土壤中動態試験

(資料 No.代-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

供試化合物 : [ホスホノメチレン-¹⁴C]グリホサート

化学名 : N・(ホスホノメチル) グリシン

化学構造式 (* 標識位置)



放射化学的純度 ; >99.28%、比活性 : 12.42 MBq/mg

標準物質 : (1)非標識試験物質グリホサート

化学名 : N・(ホスホノメチル) グリシン

純度 99.5%

供試土壌 : Fislis 土壌(フランス) ; シルト質壤土

方法 : [¹⁴C]グリホサートを非標識試験物質と水に希釈して比放射活性 0.67 MBq/mg の処理溶液を調製し、土壌に添加して土壌濃度 5.02 mg a.i./kg 乾土を調製した。この濃度は薬量 5 kg a.i./ha が比重 1.0 g/cm³ の土壌に 10cm 深度に分布したと仮定して計算される濃度に相当した。処理土壌は 20 ± 2 °C の温度でインキュベートした。処理の直後(0 時) および 3、7、14、28 および 62 日後に 2 連のサンプルを採取した。土壌は適度な湿度を与えるために試験容器の前に水分補給瓶を置き、試験容器の後にエチレングリコールと水酸化ナトリウムトラップを置き、揮発性物質を捕集した。土壌は 0.1MNaOH 溶液を用いて室温で抽出し、ついで 0.1MNaOH 溶液中 4 時間還流抽出した。抽出物は LSC で放射能を測定後、抽出物をプールして濃縮せずに 1D-TLC で代謝物を分析した。土壌残留物は燃焼して LSC で放射能を分析した。トラップ溶液の ¹⁴CO₂ は水酸化バリウムにより沈殿させ LSC で放射能を測定した。TLC はホスフォイメージャーによりプレート上の放射能領域を検出し蛍光分析により放射エネルギーを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

グリホサートの土壌吸着性試験

(資料 No.代-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

供試化合物 : [ホスホノメチレン-¹⁴C]グリホサート

化学名 : N^{*}-(ホスホノメチル) グリシン

化学構造式 (* 標識位置)



放射化学的純度 ; 97.23% 比活性 : 12.42 MBq/mg

標準物質 : (1)非標識試験物質グリホサート

化学名 : N^{*}-(ホスホノメチル) グリシン

純度 99.5%

供試土壌：

土壌名		土壌 I	土壌 II	土壌 III	土壌 IV	土壌 V
採取場所						
土壌群名						
土性		シルト質壤土 (火山灰)	埴壤土	壤質砂土	砂土	埴土
粒径組成%	砂	35.35	27.11	81.3	91.01	22.4
	シルト	53.88	34.69	12.1	4.25	37.0
	粘土	10.77	38.20	6.6	4.74	40.6
pH (0.01 M CaCl ₂)		5.61	7.15	5.5	5.5	7.1
窒素含有量		0.40	0.53	0.17	0.07	0.18
有機物含有量		7.83	6.95	3.33	1.66	2.86
C/N 比		11.35	7.60	19.57	13.71	15.90
陽イオン置換容量		47.95	43.34	10.0	6.52	23.0
有機炭素含有率		4.54	4.03	1.93	0.96	1.66
リン酸吸収係数 mg/kg		20400	-	-	-	-
土壌水分 g/100g		9.3	4.3	1.1	0.6	4.0

有機物含有量 = 有機炭素含有率 × 1.724、C/N 比 = 有機炭素含有率 / 窒素含有量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

試験方法：OECD ガイドライン No. 106 (バッチ平衡法)

供試土壌の調製：ISO 10381-6 (実験室における微生物プロセスの評価のための土壌の収集、取扱いと貯蔵に関する土壌の品質とサンプリングのガイダンス)に従い実施された。全ての土壌は少なくとも過去4年間肥料及び農薬は使用されていない。土壌は2mmの篩にかけられ、室温で風乾され、元の土性が変らない程度に注意深く塊を手で砕いて均一にした。土壌は使用するまで室温下で保管した。土壌のサブサンプルはガンマー線照射で滅菌した。土壌水分を測定し土壌系の土壌及び水層の重量補正の計算に用いた。

予備/スクリーニング試験は5種全ての土壌について1試験物質濃度で以下のことを決定するために実施された。

- 最適土壌溶液比の決定
- 吸着の平衡時間および平衡時の吸着された試験物質質量
- 一濃度の吸着動力学および分配係数 K_d および K_{oc} を求める
- 試験容器への試験物質の吸着および試験期間中の試験物質の安定性

また土壌との接触の前後で水層のpHが測定され、マスバランスの測定が実施された。

高次試験は、すべての土壌について5試験物質濃度を用いて1土壌溶液比で、5土壌における吸着程度に及ぼす濃度の影響を調べるフロイントリッヒの吸着等温式を求めた。試験は直接法により実施された。

試験溶液の作成：

予備試験/スクリーニング試験：160 μL の ^{14}C グリホサート水溶液を10 mL CaCl_2 溶液(0.01 M)に希釈し、4.8 mg の非標識試験物質を加えて50mlに定容して処理溶液とした。処理溶液A1の比活性は0.542 MBq/mg、処理溶液A2は0.516 MBq/mgであった。予備試験には処理溶液A1および処理溶液A2が用いられ、スクリーニング試験には処理溶液A2が用いられた。

高次試験：非標識試験物質を0.01 M CaCl_2 に溶解して2.0mg/mL濃度および0.2mg/mL濃度の溶液を得た。この希釈ストック溶液は低濃度の処理溶液の調製に用いた。標識物質のストック溶液は4.52 MBq (0.36 mg)の ^{14}C グリホサートを100 mL 0.01 M CaCl_2 に溶解して調製された。標識および非標識ストック溶液を混合して、名目濃度50.0 mg/L、10.0 mg/L、5.0 mg/L、1.0 mg/Lおよび0.5 mg/Lの処理溶液を調製した

吸着平衡時間の測定：予備試験は処理溶液A1を用いて1:5、1:10、1:20(予備試験1)、処理溶液A2を用いて1:50、1:100および1:30、1:40、1:150(予備試験2および3)の土壌溶液比で24および48時間の測定を、スクリーニング試験は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

処理溶液 A2 を用いて 1:30、1:40 および 1:150 の土壌溶液比で 2、5、24 および 48 時間の測定を行った。

物質収支：マスバランスはスクリーニング試験により、全ての土壌について吸着の 48 時間後に、溶液比 1:30 (土壌 II、IV および V)、1:40 (土壌 III)あるいは 1:150 (土壌 I) について求めた。サンプリング後上澄み液を取り除き土壌は 0.1 M NaOH で 3 回抽出した。同一試験管からの抽出は合せて LSC 分析にかけた。各試験管の水層と土壌抽出はラジオ TLC で分析した。抽出後の風乾土壌の一定量(約 0.2g)を燃焼し、土壌に残留する放射能を 3 反復で測定した。

吸着試験：スクリーニング試験により、2、5、24 および 48 時間後に 2 連のサンプルが採られ、2200rpm で 60 分遠心分離した。上澄みは LSC 分析にかけられた。一部のサンプルはラジオ TLC で分析され、試験物質の安定性が調べられた。水層における平衡時の試験物質濃度および総量が放射能分析の結果から計算された。土壌粒子に吸着された ^{14}C -放射能濃度は最初と最後の水層中の ^{14}C -放射能濃度の差により求めた。吸着層の試験物質濃度は、土壌抽出物の TLC 分析によって親化合物として同定されたフラクションで補正された ^{14}C -濃度より計算された。

吸着パラメーターの計算：高次試験により求められた。試験は 3 つの土壌溶液比で 5.0 ~0.05 mg/L の 5 試験物質濃度を用いて すべての土壌に対して 48 時間実施された。上澄みおよび抽出物に対して直接法で実施された。試験物質の安定性は濃度 5.0 mg/L 吸着終了時の上澄液中を調べた。すべての吸着データは試験物質の分解を補正した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

グリホサートの加水分解動態試験

(資料 No.代-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

供試化合物 [ホスホノメチレン-¹⁴C]グリホサート

化学名 : N- (ホスホノメチル) グリシン

化学構造式 (* 標識位置)



放射化学的純度 ; 98.9%

比活性 12.42 MBq/mg

標準物質 : (1)非標識試験物質グリホサート

化学名 : N- (ホスホノメチル) グリシン

純度 99.5%

供試水溶液：

pH 4 : クエン酸緩衝液 : 500 mL 0.1 M クエン酸一カリウムを 0.1 N 水酸化ナトリウム(NaOH)で pH 4 に調整、1L に定容

pH 7 : リン酸緩衝液 : 500 mL 0.1 M リン酸一カリウムを 0.1 N 水酸化ナトリウム(NaOH)で pH7 に調整、1L に定容

pH 9 : ホウ酸緩衝液 : 500 mL 0.1 M ホウ酸(H₃BO₃)の 0.1M KCl 溶液を 0.1 N 水酸化ナトリウム(NaOH)で pH9 に調整、1L に定容

試験方法 : 標識体ストック水溶液(16.36 MBq/mL)および非標識ストック水溶液 (濃度 2.47mg/ml、純度補正值)を混合して以下の処理溶液が調製された。試験物質濃度はその溶解度(10.0 g/L)の50%より十分に低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

試験溶液の放射能及び試験物質濃度

pH 条件	放射能 [dpm/mL]	濃度[mg/L]
pH 4	99'505	10.00
pH 7	101'148	10.16
pH 9	100'418	10.09

試験は50 °Cの予備試験として暗所、滅菌環境の水槽中に5日間インキュベートされた。試験液は(0時、インキュベーション 0.1、 1、 5日)にサンプリングされ、総放射エネルギーが液体シンチレーションカウンター(LSC)で定量された。次いで全てのサンプルはID-TLC分析を行ない、試験物質の量及び加水分解物の存在をクロマトグラフィーにより調べた。1D-TLC は異なった固定相で行って結果を確認した。TLCプレート上の放射性物質の確認のためにフォスファーイメージャーが用いられた。pH4のサンプルのみ1D-TLC結果の確認をLC-MS (14C-検出三段式四重極)法にて実施した。試験物質は試験した全てのpHに対して安定であり半減期は計算されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

グリホサートの水中光分解動態試験

(資料 No.代-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

試験物質 [ホスホノメチレン-¹⁴C]グリホサート
化学名：N-（ホスホノメチル）グリシン
化学構造式（*標識位置）



放射化学的純度；98%以上 比活性：12.42 MBq/mg

標準物質：(1)非標識試験物質グリホサート
化学名：N-（ホスホノメチル）グリシン
純度 98.7%

供試水： 蒸留水と河川水の2種の水を供試した。

自然水 採取場所：Ouse river (Huntingdon, Cambridgeshire, UK)

採取年月日： 年8月24日

pH：7.8

滅菌：0.22μmフィルターを通して滅菌処理

純水 採取場所：逆浸透精製による高純度水

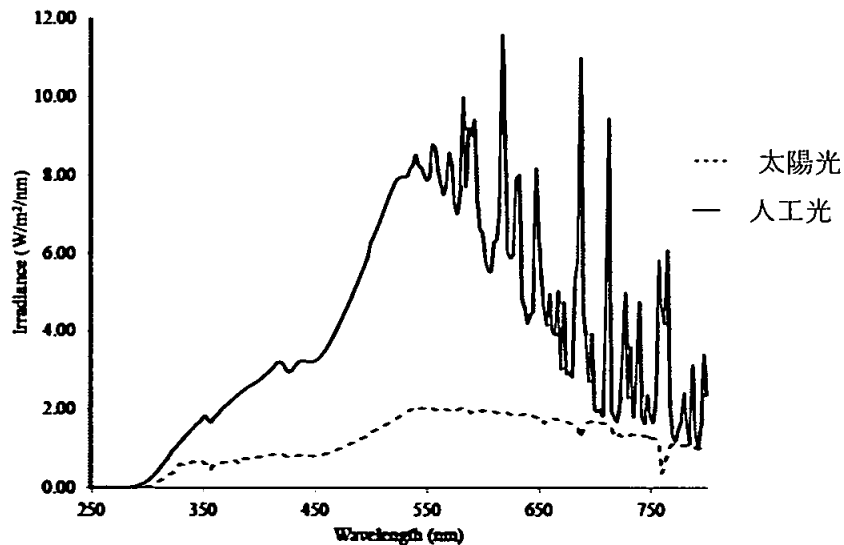
pH：6.35

滅菌：121°C 15分間のオートクレーブによる滅菌処理

光源：ミラー及びフィルターにより290nmより短い紫外部を除去したキセノンアーク灯を用いた。

光強度：51.4 W.m⁻²（波長範囲300-400nm）

光源の光分布：光学フィルターを通して照射した人工照明のスペクトル



試験方法： 標識グリホサートと非標識グリホサートを混合し、純水及び自然水の試験溶液を得た（純水10.2 mg/L、比活性102235 dpm/mL、自然水10.0 mg/L、比活性100677 dpm/mL）。この濃度はグリホサートの水溶解度の1/2より十分に低かった。試験溶液各20mlをホウケイ酸ガラス製で、光透過の石英窓が一方の端にある、直径2.5cm、高さ8.5cmのシリンダーに入れ、上部より照射した。容器は水温を調節した水槽中におき(25±2°C)、底部のマグネチックスターラーで容器を攪拌した。容器の上部に側腕がありエチルダイゴールおよび1M水酸化ナトリウム溶液により揮発性分解物を捕集した。3日間の予備試験を行った結果、グリホサートは照射3日後に処理放射能(AR)の91.0～92.8%が残存していた。揮発性物質のトラップは3日目において0.1%ARであった。回収率は99.5～100.3%ARであった。この結果、本試験においては揮発性分解物の分析は行わなかった。本試験では0、1、2、3、4、5及び7日後のサンプリングに対して照射区及び非照射区の各2反復でサンプルが準備された。この他7日後に無菌性を検査するために照射、非照射各1サンプルが準備された。試験溶液のpHは各サンプルの分析開始前に測定した。微生物検査はインキュベーション終了後に細菌あるいは糸状菌の増殖が検査された。分解生成物は順相TLCにより分析した。TLCは対照物質とのコクロマトグラフにも用いられた。半減期の計算は一次速度式 $M = M_0 \times e^{-kt}$ が適用され、 $DT_{50} = \ln 2/k$ 式により半減期が計算された（ここで、Mは時間tにおける物質量、 M_0 は初期量、kは速度定数）。また $DT_{90} = \ln 10/k$ が計算された。実験で求められた半減期は北緯35度の春の太陽光下の条件下に換算された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

代謝分解のまとめ

グリホサートの動物、土壌、水中における分解の要約は下記のとおりであり、代謝分解経路を 123 頁に、結果の概要を 124 頁に示した。

動物代謝：

土壌中動態：

土壌吸着性：

加水分解動態：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

水中光分解動態：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

その他

グリホサートの動物および環境中における代謝分解経路図

代謝分解の概要

動物 代謝	ラット													
	土壌	Fisli 土壌												
	加水 分解	pH4												
		pH7												
		pH9												
水中 光分 解	純水													
	河川水													

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社ハートにある。

[附] グリホサートの開発年表

薬効薬害試験	←	→		
人畜毒性試験	←	→		
代謝・動態試験	←	→		
環境毒性試験		←	→	