

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

1. 動物における代謝

(1) ^{14}C 標識グリホサートを用いた Sprague Dawley 系ラットにおける代謝試験

(資料 No. 9-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

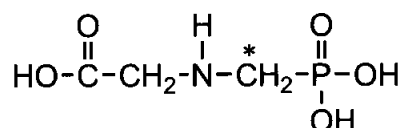
供試標識化合物：

^{14}C 標識グリホサート [N-(ホスホノメチル)グリシン]

化学名；N-phosphonomethylglycine

構造式；

$\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ -グリホサート ($\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$)；ホスホノメチル基のメチレン位を ^{14}C で標識。



標識位置：*

使用試験群	標識化合物の特性		
	比放射能 (Ci/mM)	化学的純度 (%)	放射化学的純度 (%)
群 1	4.04	98.42	≥ 99.1
群 2	4.04	98.42	≥ 99.1
群 3	4.04	99.33	≥ 98.9
群 4	0.0404	99.00	99.28
群 5	4.04	99.61	≥ 99.4
群 6	4.04	99.50	≥ 99.3
群 7	4.04	99.50	≥ 99.3

供試動物：Cr1:CD (SD 系) BR ラット、7~14 週齢、体重 146~336g

試験方法：

投与；投与方法及び試料採取は表 1 の通りである。

用量設定根拠；ガイドラインで規定されている上限値の 1000 mg/kg を高用量とした。高用量で毒性影響が認められておらず、上限値の 1/100 である 10 mg/kg を低用量とした。

表 1 投与方法及び試料採取

試験群	投与回数・経路	用量	動物数	試験内容	採取試料	採取時期
群 1	単回経口	10mg/kg	雄雌各 3 匹	吸収・排泄	尿、糞、呼気	投与後 6, 12, 24 時間
群 2	単回経口	10mg/kg	雄雌各 3 匹	吸収・排泄	血液	投与後 0. 25, 0. 50, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 120, 168 時間
群 3	単回静脈内	10mg/kg	雄雌各 5 匹	吸収・排泄	糞、尿	投与後 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間
				分布	組織・臓器 ^{b)}	投与後 168 時間
群 4	単回経口	1, 000mg/kg	雄雌各 5 匹	吸収・排泄	糞、尿	投与後 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間
				分布	組織・臓器 ^{b)}	投与後 168 時間
群 5	単回経口	10mg/kg	雄雌各 5 匹	吸収・排泄	糞、尿	投与後 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間
				分布	組織・臓器 ^{b)}	投与後 168 時間
群 6	反復経口 ^{a)}	10mg/kg	雄雌各 5 匹	吸収・排泄	糞、尿	投与後 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間
				分布	組織・臓器 ^{b)}	投与後 168 時間
群 7	単回静脈内	10mg/kg	雄雌各 3 匹	吸収・排泄	血液	投与後 0. 25, 0. 50, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 120, 168 時間

a) 非標識グリホサート (10mg/kg) を 14 日間反復投与した後、¹⁴C 標識グリホサートを単回経口投与した。

b) 肝臓、眼、脳、腎臓、脾臓、肺、心臓、甲状腺、精巣・卵巣、子宮、鼻粘膜、胃、小腸、大腸、骨、骨髄、腹筋、肩筋、腹腔脂肪、精巣脂肪、カーカス

群 1、群 2 及び群 4、群 5 では、CH₂-¹⁴C-グリホサートの水溶液を胃ゾンデをもちいて単回強制経口投与した。群 6 では、ラットに非標識グリホサート (10mg/kg) を 14 日間反復投与した後、¹⁴C 標識グリホサートを単回経口投与した。群 3 及び群 7 では、尾部静脈内から注射により、45~60 秒かけて投与した。投与用量は 10mg/kg または 1, 000mg/kg とし、投与後の経時的血中濃度の測定を実施し、吸収、分布、排泄径路、排泄率及び体内残留を調べた。また、体内分布は、投与後 7 日に主要臓器及び組織を採取し分析した。

代謝物；

群 3~6 の動物から採取した尿と糞について、代謝物の分離、同定定量を行った。同じ群の動物から殺処分時に臓器・組織を採取したが、これについては代謝物の分離、同定定量は実施しなかった。尿試料は前処理をせずに、そのまま HPLC に供した。糞試料は水で抽出後、C₁₈ カートリッジでろ過後、濃縮し、HPLC 緩衝液に溶かして HPLC に供した。HPLC 分析は Bio-Rad Animex A-9 カラムを用いた陽イオン変換 HPLC 及びドデシルトリエチルアンモニウムと EDTA のリン酸緩衝液を用いたイオンペア HPLC を用いた。同定定量には、GC、FAB/MS、¹H/³¹P-NMR、GC/MS を用いた。GC には、無水トリフルオロ酢酸/トリフルオロエタノールによる誘導體化を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結果：

表 2 及び図 1、図 2 に単回経口及び単回静脈内投与における血液中放射能濃度の経時変化を示した。また、表 3 にその薬理動態学的パラメータを示した。10mg/kg 単回経口投与における血液中最高濃度到達時間 (T_{max}) は雄で 4.0 時間、雌で 1.7 時間であり、最高濃度 (C_{max}) は雄及び雌でそれぞれ 0.168ppm、0.413ppm であった。

表 2 単回経口及び静脈内投与における血中放射濃度の推移^{a)}

試料採取 時間 (hr)	血中濃度 (ppm) ^{b)}			
	群 2 単回経口投与 (10mg/kg)		群 7 単回静脈内投与 (10mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0.25	0.078	0.062	17.548	14.156
0.5	0.090	0.167	3.870	3.245
1	0.116	0.208	2.035	1.919
2	0.165	0.332	0.625	0.531
4	0.147	0.179	0.199	0.159
6	0.148	0.113	0.107	0.085
8	0.124	0.097	0.077	0.061
12	0.082	0.080	0.068	0.052
24	0.021	0.026	0.028	0.024
48	0.012	0.009	0.024	0.023
72	0.007	0.007	0.022	0.011
120	0.007	0.006	0.015	0.009
168	0.006	0.003	0.010	0.007

a) 報告書のデータを使用して申請者が作成

b) 各群雄雌 3 匹の動物の各時間毎の血中濃度の平均値。従って、本表の最高濃度到達時間及び最高濃度は表 3 の T_{max} 、 C_{max} とは異なる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図1 群2の10mg/kg単回経口投与における血中放射能濃度の推移

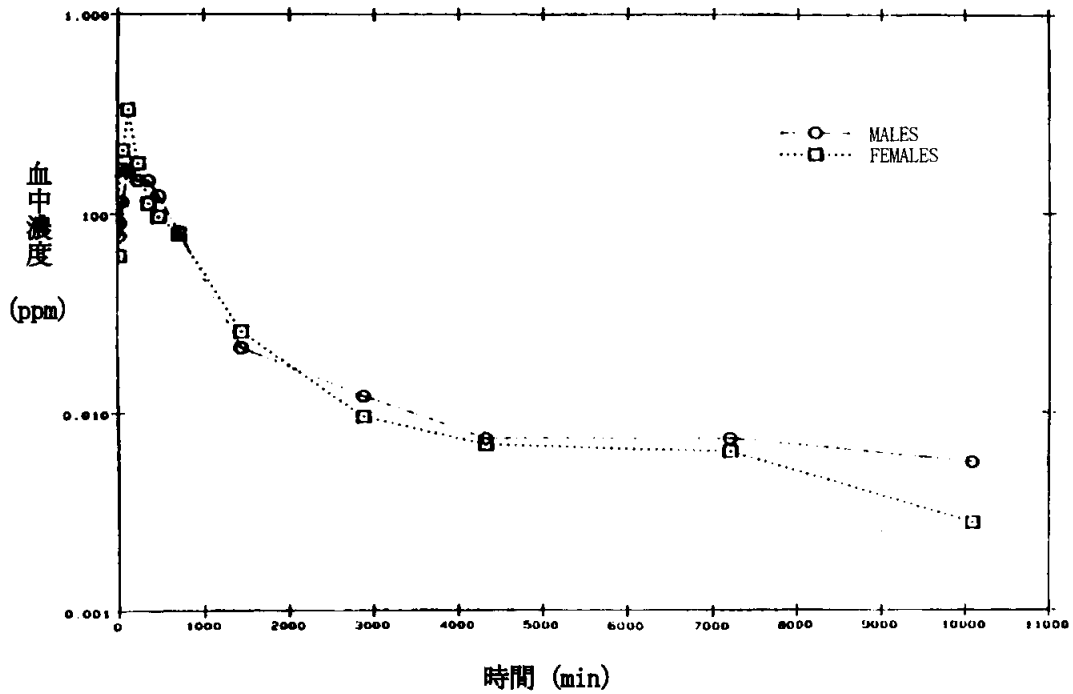
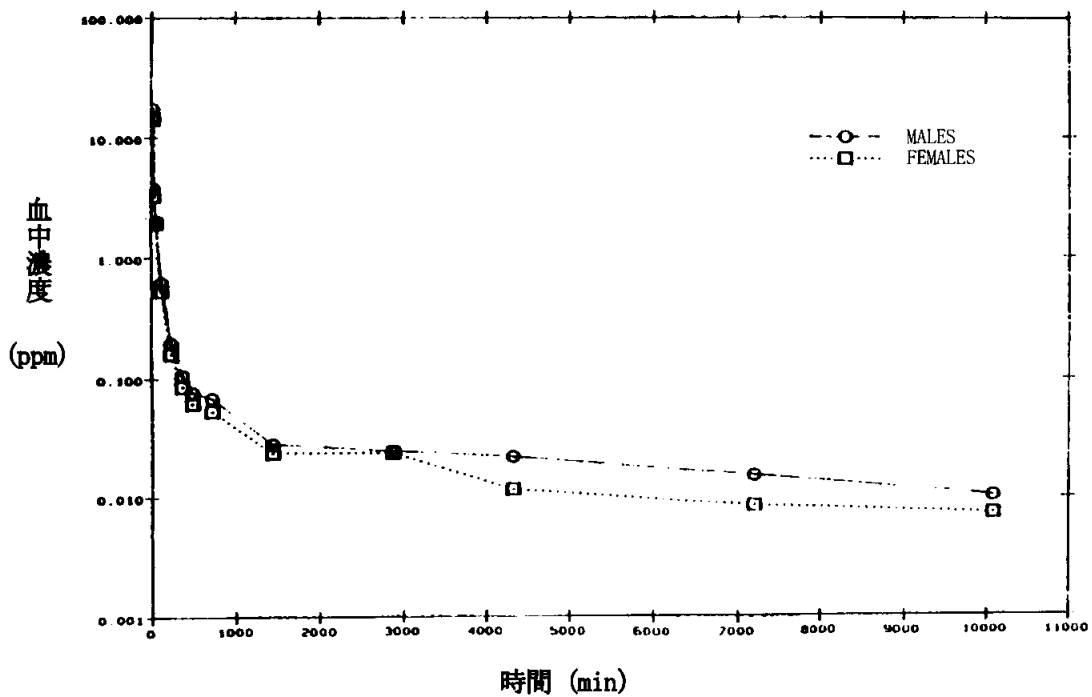


図2 群7の10mg/kg単回静脈内投与における血中放射能濃度の推移



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表3 群2及び群7ラットにおける薬理動態学的パラメータ

パラメータ	群2 (単回経口投与)		群7 (静脈内投与)	
	雄	雌	雄	雌
Tmax (hr) ^{a, b)}	4.0	1.7	0.25	0.25
Cmax (ppm) ^{a, c)}	0.168	0.413	17.5	14.2
AUC ± SEM (μ g/min/mL)	245 ± 71.4	226 ± 83.3	849 ± 105	662 ± 81.9

a) 報告書のデータを使用して申請者が算出した。

b) 3匹の個々の動物のTmaxの平均値。このため単回経口投与では表2の最高血中濃度を示す時間と一致しない。

c) 3匹の個々の動物のCmaxの平均値。このため単回経口投与では表2の最高血中濃度と一致しない。

表4に投与24時間後の尿、糞、呼気、ケージ洗浄液への放射能分布を示した。経口投与されたグリホサートの呼気への排泄は0.14~0.15%にすぎず、主たる排泄経路ではなかった。

表4 群1ラットにおける10mg/kg単回経口投与24時間後の放射能分布

試料	放射能回収 (対投与量% ± SEM)			
	雄		雌	
尿	12.2	± 3.0	11.1	± 2.6
糞	68.6	± 5.9	70.4	± 5.6
呼気	0.137	± 0.028	0.154	± 0.030
ケージ洗浄液	0.539	± 0.21	0.526	± 0.17
合計	81.4	± 8.8	82.2	± 4.8

表5、6、7、8に尿、糞中への放射能排泄の経時変化及び投与168時間後の尿、糞、臓器・組織、カーカス、消化管内容物、ケージ洗浄液等への放射能分布を示した。グリホサートを10mg/kgで単回静脈内投与した群3の雄及び雌ラットは尿中排泄率がそれぞれ79.0%及び74.5%、糞中排泄率が4.65%及び8.30%であった。グリホサートを10mg/kgで単回経口投与した群5の雄及び雌ラットの尿中排泄率は28.8%及び22.5%、糞中排泄率は62.4%及び69.4%であった。また1,000mg/kgで単回経口投与した群4の尿中排泄率は17.8%及び14.3%、糞中排泄率は68.9%及び69.4%であった。群6においては10mg/kgで非標識グリホサートを14日間反復経口投与した後、¹⁴C標識グリホサートを単回経口投与した雄及び雌ラットの尿中排泄率は30.9%及び23.1%、糞中排泄率は61.0%及び70.9%であった。

これらのことからグリホサートの経口吸収率はあまり高くないことが示された。AUCを基にして算出された経口吸収率は30.3~35.4%であった。また、経口投与と静脈内投与の尿中排泄率を基にしたグリホサート吸収率は、30.2~36.2%でよく一致した。

高投与量の場合、尿中排泄率は低投与量の場合の62~64%にすぎず、高投与量では吸収率が低下することを示唆した。反復経口投与と単回経口投与を比較した場合、排泄傾向にほとんど差は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表5 群3ラットにおける10mg/kg単回静脈内投与168時間後の放射能分布^{a)}

性別	試料	放射能排泄の経時変化 (対投与量%±SEM)									累計	
		6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	96hr	120hr	144hr	168hr		
雄	尿	66.0	4.30	3.35	1.99	1.22	0.75	0.52	0.44	0.44	79.0	± 5.9
	糞	0.00	0.42	1.11	1.53	0.55	0.46	0.18	0.20	0.21	4.65	± 0.93
	臓器・組織	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0941	± 0.011
	カーカス	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.18	± 0.096
	尾	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.172	± 0.043
	消化管内容物	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0394	± 0.0096
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.89	± 0.28
	合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	86.0	± 5.6
雌	尿	46.5	11.9	7.01	4.60	1.43	1.20	0.61	0.70	0.49	74.5	± 3.3
	糞	0.00	0.94	2.58	2.25	0.67	0.42	0.40	0.39	0.65	8.30	± 1.4
	臓器・組織	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0521	± 0.0051
	カーカス	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.04	± 0.040
	尾	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.161	± 0.032
	消化管内容物	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0388	± 0.015
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.30	± 0.29
	合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	85.3	± 3.8

a) 尿・糞排泄の経時変化については報告書のデータを使用して申請者が追加

表6 群4ラットにおける1,000mg/kg単回経口投与168時間後の放射能分布^{a)}

性別	試料	放射能排泄の経時変化 (対投与量%±SEM)									累計	
		6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	96hr	120hr	144hr	168hr		
雄	尿	7.97	4.03	2.37	1.43	0.62	0.40	0.44	0.30	0.28	17.8	± 2.2
	糞	0.83	25.2	35.4	5.97	0.57	0.42	0.27	0.13	0.18	68.9	± 2.1
	臓器・組織	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0355	± 0.0034
	カーカス	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.248	± 0.046
	消化管内容物	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0258	± 0.0084
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.86	± 0.46
	合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90.9	± 1.4
	雌	尿	7.05	2.05	1.75	1.60	0.90	0.12	0.35	0.28	0.25	14.3
糞		4.16	21.8	33.1	7.88	0.79	0.91	0.24	0.25	0.32	69.4	± 3.0
臓器・組織		—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0266	± 0.0035
カーカス		—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.208	± 0.024
消化管内容物		—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0429	± 0.028
ケージ洗浄液		—	—	—	—	—	—	—	—	—	8.00	± 1.3
合計		—	—	—	—	—	—	—	—	—	92.1	± 1.2

a) 尿・糞排泄の経時変化については報告書のデータを使用して申請者が追加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表7 群5ラットにおける10mg/kg単回経口投与168時間後の放射能分布^{a)}

性別	試料	放射能排泄の経時変化 (対投与量%±SEM)									累計	
		6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	96hr	120hr	144hr	168hr		
雄	尿	9.62	9.40	5.35	2.42	0.59	0.46	0.40	0.22	0.09	28.6	± 1.8
	糞	0.02	32.2	21.5	6.45	1.21	0.32	0.28	0.14	0.27	62.4	± 2.8
	臓器・組織	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.046	± 0.0031
	カーカス	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.395	± 0.0087
	消化管内容物	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0226	± 0.0041
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.30	± 0.23
	合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	92.8	± 0.94
雌	尿	6.75	7.86	4.04	1.93	0.62	0.39	0.52	0.27	0.11	22.5	± 3.0
	糞	0.00	40.8	17.6	9.20	1.23	0.21	0.19	0.13	0.08	69.4	± 3.1
	臓器・組織	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0194	± 0.0022
	カーカス	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.286	± 0.032
	消化管内容物	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0145	± 0.0021
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.96	± 0.24
	合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	94.2	± 0.78

a) 尿・糞排泄の経時変化については報告書のデータを使用して申請者が追加

表8 群6ラットにおける10mg/kg反復経口投与168時間後の放射能分布^{a)}

性別	試料	放射能排泄の経時変化 (対投与量%±SEM)									累計	
		6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	96hr	120hr	144hr	168hr		
雄	尿	11.0	9.54	6.15	2.54	0.72	0.44	0.26	0.16	0.14	30.9	± 4.3
	糞	0.00	7.95	37.7	11.9	1.99	0.54	0.21	0.20	0.51	61.0	± 3.5
	臓器・組織	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0473	± 0.0044
	カーカス	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.497	± 0.064
	消化管内容物	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0138	± 0.0025
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.82	± 0.18
	合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	93.3	± 1.4
雌	尿	5.75	7.80	5.91	2.33	0.58	0.32	0.13	0.17	0.10	23.1	± 4.3
	糞	0.00	33.7	25.1	10.4	0.90	0.30	0.11	0.18	0.15	70.9	± 5.6
	臓器・組織	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0313	± 0.0056
	カーカス	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.315	± 0.067
	消化管内容物	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.00950	± 0.0045
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.96	± 0.79
	合計	—	—	—	—	—	—	—	—	—	96.3	± 1.9

a) 尿・糞排泄の経時変化については報告書のデータを使用して申請者が追加

図3～6に群3、群4、群5、群6投与群の体内放射能の経時的残存率を示した。この排泄動態を2コンパートメントモデルにあてはめると、本試験のデータから算出されるα相の半減期は2.11～7.52時間、β相の半減期は69～337時間であった(表9)。高投与量の雄の排泄半減期は低投与量の雄と比べ有意に長かった。反復投与の影響は排泄速度についてもほとんど認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図3 群3の10mg/kg 単回静脈内投与後における体内放射能残存率

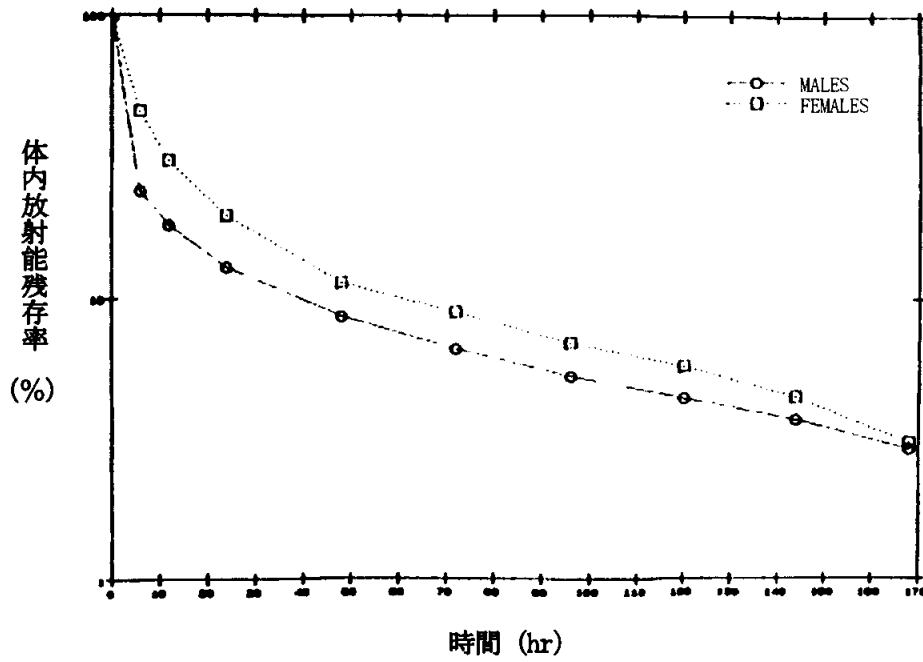
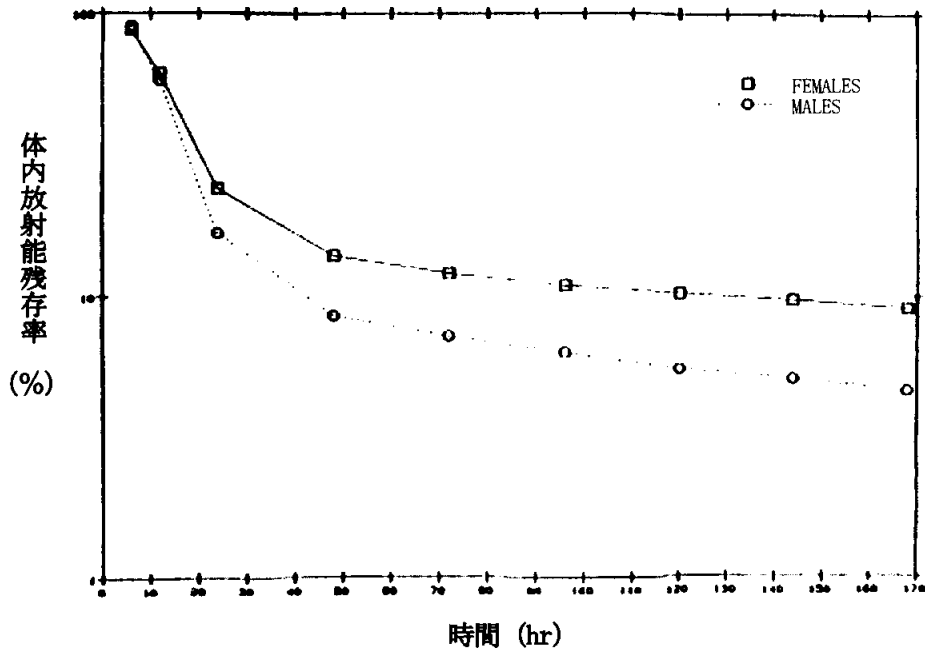


図4 群4の1,000mg/kg 単回経口投与後における体内放射能残存率



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図5 群5の10mg/kg 単回経口投与後における体内放射能残存率

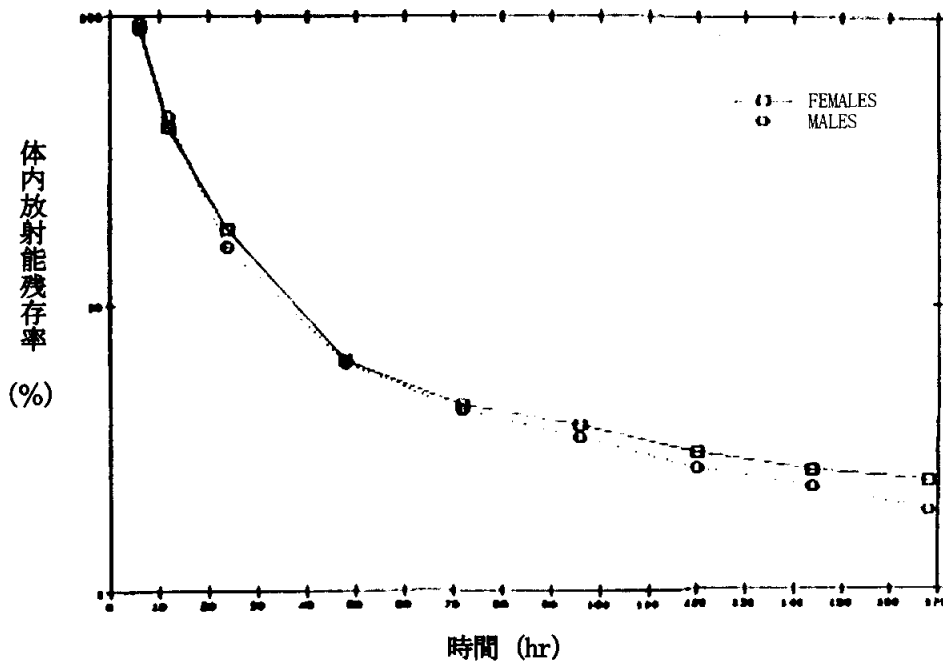


図6 群6の10mg/kg 反復経口投与後における体内放射能残存率

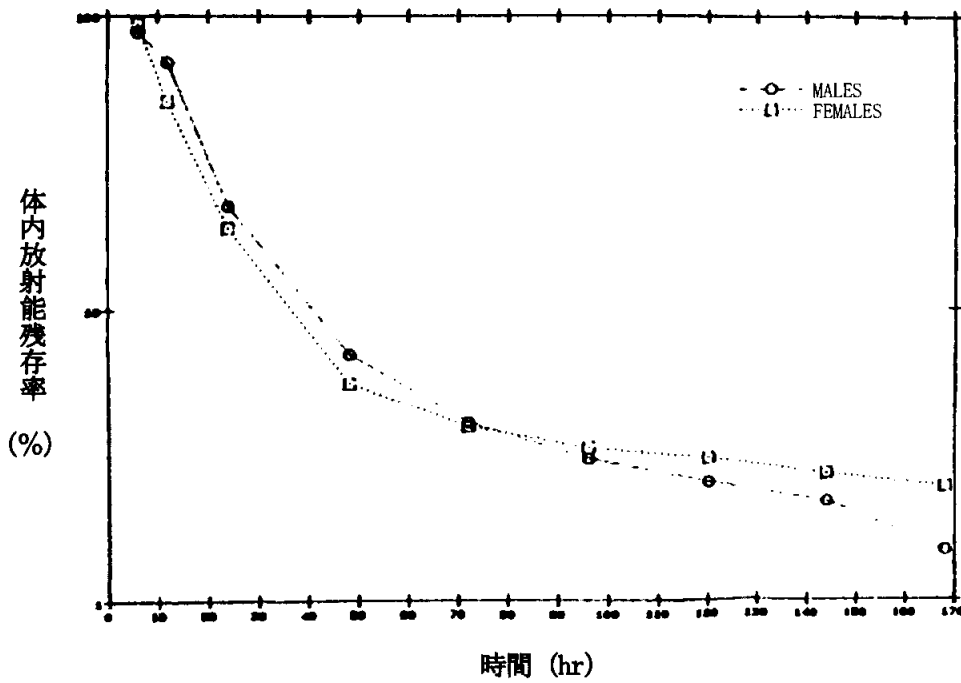


表 9 体内放射能の消失

投与群	消失半減期 (hr)			
	雄		雌	
	$t_{1/2\alpha} \pm \text{SEM}$	$t_{1/2\beta} \pm \text{SEM}$	$t_{1/2\alpha} \pm \text{SEM}$	$t_{1/2\beta} \pm \text{SEM}$
群 3	2.11 ± 0.27	69.0 ± 9.9	5.00 ± 0.95	79.9 ± 11
群 4	5.26 ± 0.64	181 ± 33	6.44 ± 1.2	337 ± 99.8
群 5	5.87 ± 0.65	79.0 ± 4.6	6.22 ± 1.0	106 ± 19
群 6	7.52 ± 0.72	75.2 ± 6.0	6.14 ± 0.55	146 ± 32

10mg/kg で単回静脈内投与した群 3 ラットの臓器・組織には、168 時間の排泄期間後は放射能がほとんど残留しなかった。グリホサート換算濃度が最も高濃度であったのは骨中であった。骨中のグリホサート換算濃度は、雄で $1.48 \pm 0.078\text{ppm}$ 、雌で $1.59 \pm 0.11\text{ppm}$ であった。

1,000mg/kg 投与群である群 4 ラットの 168 時間後に 1.0ppm 以上の放射能が残留していた臓器・組織は肝臓、腎臓、脾臓、肺、甲状腺、鼻粘膜、胃、小腸、大腸、骨、骨髄及びカーカスであった。そのうち、骨中濃度が最も高く雄及び雌でそれぞれ $30.6 \pm 3.38\text{ppm}$ 及び $19.7 \pm 2.15\text{ppm}$ であった。骨、血液及び腎臓中放射能濃度は、雌よりも雄の方が有意に高かった。

10mg/kg で経口投与した群 5 ラットは、168 時間の排泄期間の後、臓器・組織中にほとんど残留しなかった。放射濃度が最も高濃度であったのは、群 3、群 4 と同様に骨であった。骨中濃度は、雄で $0.552 \pm 0.054\text{ppm}$ 、雌で $0.313 \pm 0.025\text{ppm}$ であった。雄の方が雌よりも骨、血液及び血管網のよく発達した臓器・組織中の放射能濃度が有意に高かった。

非標識グリホサートを 14 日間経口投与した後、 ^{14}C 標識グリホサートを単回経口投与した群 6 のラットもグリホサートを効果的に排泄した。この群でも残留濃度が高かったのは骨であり、雄でグリホサート換算濃度で $0.748 \pm 0.070\text{ppm}$ 、雌で $0.462 \pm 0.097\text{ppm}$ であった。雄の方が雌よりも骨及び血液中濃度が有意に高かった。

表 10 ラットにおける投与 168 時間後の体内放射能分布

臓器・組織	臓器・組織中放射能濃度 (ppm)							
	群 3 静脈内投与 (10mg/kg)		群 4 単回経口投与 (1000mg/kg)		群 5 単回経口投与 (10mg/kg)		群 6 反復経口投与 (10mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	0.0185	0.00996	0.328	0.166	0.00454	0.00269	0.00476	0.00288
血漿	0.00337	0.00264	0.129	0.127	0.00158	0.00114	0.00178	0.00152
血球	0.0319	0.0141	0.517	0.275	0.00845	0.00424	0.00763	0.00474
肝臓	0.104	0.0498	1.91	1.37	0.0298	0.0135	0.0407	0.0257
眼	0.0160	0.00984	0.655	0.590	0.00215	0.000298	0.00405	0.00337
脳	0.0414	0.0360	0.750	0.556	0.00705	0.00551	0.0144	0.0110
腎臓	0.106	0.0714	1.94	1.35	0.0216	0.0132	0.0327	0.0196
脾臓	0.0439	0.032	2.61	2.98	0.0119	0.00727	0.0155	0.0130
肺	0.103	0.0785	1.54	1.13	0.0148	0.0120	0.0211	0.0167
心臓	0.0263	0.0170	0.590	0.518	0.00622	0.0398	0.00804	0.00632
甲状腺	0.0223	0.0232	1.50	1.24	0.000795	0.000358	0.00703	0.00955
精巣	0.0182	—	0.363	—	0.00276	—	0.00529	—
卵巣	—	0.0223	—	0.572	—	0.00326	—	0.00813
子宮	—	0.0376	—	0.618	—	0.00517	—	0.0185
鼻粘膜	0.0742	0.0399	1.71	1.79	0.00485	0.0226	0.0316	0.0125
胃	0.0237	0.0182	2.38	2.36	0.00795	0.00367	0.0377	0.0239
小腸	0.0262	0.0164	1.90	1.55	0.0216	0.0183	0.0441	0.0257
大腸	0.0348	0.0178	11.0	9.20	0.0342	0.0159	0.0429	0.0298
骨	1.48	1.59	30.6	19.7	0.552	0.313	0.748	0.462
骨髄	0.0692	0.0303	4.10	12.5	0.0290	0.00639	0.0245	0.0231
腹筋	0.00766	0.00605	0.262	0.214	0.00232	0.0016	0.00278	0.00216
肩筋	0.0106	0.0327	0.419	0.423	0.00388	0.00667	0.00783	0.0059
腹腔脂肪	0.00535	0.00366	0.418	0.457	0.00364	0.00324	0.00557	0.00576
精巣脂肪	0.00754	0.00468	0.442	0.405	0.00495	0.00347	0.00721	0.00563
尾	0.699	0.611	—	—	—	—	—	—
カーカス	0.344	0.337	8.27	7.74	0.106	0.0870	0.157	0.101

表 11 に尿、糞中に陽イオン交換 HPLC で検出された化合物の投与量に対する割合を示し、表 12 に同じくイオン対クロマトグラフィーにより検出された化合物の投与量に対する割合を示した。尿、糞中を問わず、検出された放射能のほとんどすべてがグリホサート親化合物であった。このことは、用いた 2 つの HPLC 分析条件で一致しており、最低でも投与量の 97.46%、全体としては 98.50~99.33% がグリホサートとして回収された。

10mg/kg 単回経口投与及び 10mg/kg 反復経口投与においてアミノメチルホスホン酸 (AMPA) がそれぞれ投与量の 0.2~0.3% 及び 0.4% 体内で生成したことが示唆された。これ以外に N-メチルアミノメチルホスホン酸 (MAMPA) その他数種のグリホサート由来の放射性化合物が極微量検出されたが、これらは投与溶液中に既に存在したか、あるいは尿、糞試料の保存中に生成したものであって、代謝物ではなかった。グリホサートは群 4 の 1,000mg/kg 経口投与した雄ラットの尿試料と糞試料を用いて単離され、その回収率は尿中の 81.3%、糞中の 99.2% であった。単離されたグリホサートは無水トリフルオロ酢酸/トリフルオロエタノール誘導体の後、陰イオン FAB 質量分析、NMR (^1H 及び ^{31}P)、GC/MS 誘導体化法等により同定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

これらのことから、グリホサートはラットにおいて経口的には 30~36%程度吸収されるが、ほとんど代謝されずに急速に主として糞中に排泄され、代謝物は投与量の 0.2~0.4%の割合で生成するアミノメチルホスホン酸 (AMPA) のみであることがわかった。

イオンペアクロマトグラフィーによる分析も行われた。試料安定性試験によって、対照区試料に N-ニトロソグリホサート (0.03%以下) をごく微量しか含まないグリホサートを添加した場合、尿中で N-ニトロソグリホサートが 0.05~0.13%、糞中で 0.13%生成され、さらに未同定物質 11 も 0.22~0.28%生成されることが明らかになった。

各群において供試薬剤中の不純物として投与された N-ホルミルグリホサートの減少が認められた。これは、N-ホルミルグリホサートが *in vivo* または *in vitro* でグリホサートへ加水分解された可能性が有る。

表 11 代謝物の尿中及び糞中回収率 (陽イオン交換 HPLC 分析)

投与群	試料		¹⁴ C 投与量に対する回収率 (%)			
			グリホサート	AMPA	MAMPA	非塩基性化合
群 3 静脈内 投与 (10mg/kg)	投与溶液		99.33	0.36	ND ^{a)}	0.32
	雄	尿 (平均値)	92.44	0.16	ND	0.08
		糞 (平均値)	5.39	0.04	ND	0.47
		合計	97.84	0.19	—	0.55
	雌	尿 (平均値)	88.08	0.20	ND	0.19
		糞 (平均値)	9.77	0.05	ND	0.27
		合計	97.85	0.25	—	0.46
群 4 単回経口 投与 (1000mg/kg)	投与溶液		99.00	0.57	0.31	0.13
	雄	尿 (平均値)	19.21	0.15	0.06	0.14
		糞 (平均値)	79.13	0.44	0.26	0.14
		合計	98.34	0.59	0.31	0.27
	雌	尿 (平均値)	15.22	0.12	0.05	0.12
		糞 (平均値)	83.01	0.51	0.26	0.17
		合計	98.23	0.63	0.31	0.29
群 5 単回経口 投与 (10/mg/kg)	投与溶液		99.61	0.17	ND	0.15
	雄	尿 (平均値)	31.01	0.08	ND	0.12
		糞 (平均値)	67.58	0.29	ND	0.17
		合計	98.59	0.37	—	0.30
	雌	尿 (平均値)	24.16	0.06	ND	0.02
		糞 (平均値)	74.44	0.39	ND	0.20
		合計	98.59	0.45	—	0.22
群 6 反復経口 投与 (10/mg/kg)	投与溶液		99.50	0.19	0.07	0.14
	雄	尿 (平均値)	33.21	0.08	ND	0.08
		糞 (平均値)	65.12	0.49	ND	0.23
		合計	98.33	0.57	—	0.31
	雌	尿 (平均値)	24.25	0.07	ND	0.11
		糞 (平均値)	74.14	0.56	ND	0.26
		合計	98.39	0.62	—	0.37

a) 検出されず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 12 代謝物の尿中糞中回収率 (イオンペアクロマトグラフィー分析)

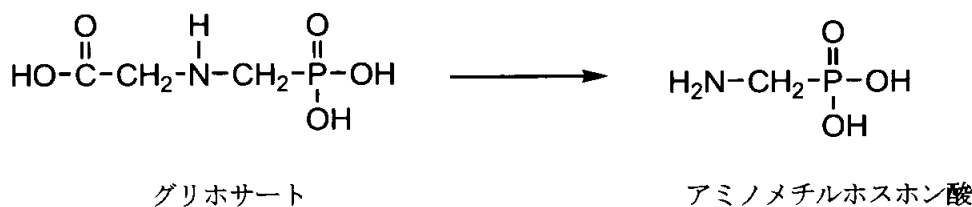
投与群	試料	¹⁴ C 投与量に対する回収率 (%)					
		グリホサート	AMPA ^{b)}	N-アセチル グリホサート	N-ホルミル グリホサート	N-ニトロ グリホサート	未同定 代謝物 11
群 3 静脈内 投与 (10mg/kg)	投与溶液	99.14	0.39	≤ 0.02	0.36	≤ 0.01	0.03
	プール M03 尿試料	92.21	0.18	≤ 0.03	0.06	0.06	0.13
	プール M03 糞試料	5.38	0.03	0.00	0.00	0.02	0.02
	合計	97.59	0.21	≤ 0.03	0.06	0.07	0.15
	プール F03 尿試料	87.74	0.19	0.06	0.06	0.05	0.35
	プール F03 糞試料	9.79	0.05	0.00	0.00	0.01	0.01
	合計	97.53	0.24	0.06	0.06	0.06	0.37
群 4 単回経口 投与 (1000mg/kg)	投与溶液	98.88	0.83	≤ 0.03	0.14	≤ 0.02	0.04
	プール M04 尿試料	19.14	0.24	0.02	0.04	0.02	0.09
	プール M04 糞試料	78.95	0.66	≤ 0.02	≤ 0.03	0.10	0.13
	合計	98.09	0.90	≤ 0.04	≤ 0.07	0.12	0.22
	プール F04 尿試料	15.17	0.22	≤ 0.01	0.04	0.01	0.05
	プール F04 糞試料	82.93	0.74	≤ 0.03	≤ 0.03	0.09	0.14
	合計	98.10	0.96	≤ 0.04	≤ 0.07	0.11	0.19
群 5 単回経口 投与 (10/mg/kg)	投与溶液	99.41	0.20	≤ 0.03	0.18	≤ 0.03	≤ 0.03
	プール M05 尿試料	30.92	0.10	≤ 0.02	0.04	0.03	0.10
	プール M05 糞試料	67.29	0.38	≤ 0.04	≤ 0.07	0.14	0.11
	合計	98.21	0.48	≤ 0.06	≤ 0.11	0.18	0.21
	プール F05 尿試料	24.02	0.07	≤ 0.01	0.06	0.03	0.14
	プール F05 糞試料	73.79	0.48	≤ 0.04	≤ 0.07	0.17	0.12
	合計	97.81	0.55	≤ 0.05	≤ 0.13	0.19	0.26
群 6 反復経口 投与 (10/mg/kg)	投与溶液	99.36	0.27	≤ 0.03	0.21	≤ 0.02	≤ 0.02
	プール M06 尿試料	33.14	0.10	≤ 0.02	0.04	0.03	0.06
	プール M06 糞試料	64.81	0.59	≤ 0.04	≤ 0.07	0.16	0.11
	合計	97.94	0.69	≤ 0.06	≤ 0.10	0.18	0.17
	プール F06 尿試料	24.18	0.06	≤ 0.01	0.03	0.04	0.12
	プール F06 糞試料	73.77	0.70	≤ 0.04	≤ 0.08	0.17	0.17
	合計	97.95	0.76	≤ 0.05	≤ 0.10	0.20	0.30

註： 分析用ラット排泄物のプールについて

群 3 (静脈投与群) 及び群 4~6 (経口投与群) の各ラットについて、投与後 7 日間に亘り定期的に尿試料を採取し、その 10% ずつを分析用試料として分取して、一つにまとめてプール試料とした。各動物の尿試料とも合計すると排泄された総放射能量の 94% 以上を含んでいた。同様の方法で糞試料もプールした。この手順で、群 3~6 の各ラットにつきプールした尿試料及び糞試料を得た。

個体別プール試料の他に、この個体別プール尿試料からそれぞれ 10% を取って、群 3 の雄だけでまとめ、群 3 プール試料を調製し、プール M03 尿試料とコード番号を与えた。同様に、プール尿試料 F03、M04、F04、M05、F05、M06 及び F06 を調製した。また同じ手順で雄及び雌のプールした糞試料も調製した。

図 7 グリホサートの代謝



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(2) ^{14}C 標識グリホサートを用いた Sprague Dawley 系ラットにおける代謝試験

(資料 No. 9-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

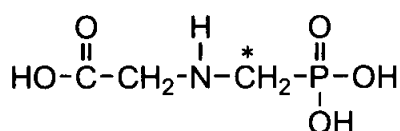
供試標識化合物：

^{14}C 標識グリホサート [N-(ホスホノメチル)グリシン]

化学名；N-phosphonomethylglycine

構造式；

^{13}C 及び ^{14}C 標識グリホサート；(申請者注：標識位置は報告書には未記載。報告書の試験内容及び他の動物、植物試験から類推すると、ホスホノメチル基のメチレン位を ^{13}C 及び ^{14}C で標識。 ^{13}C 標識体と非標識体グリホサートの比は 1:1。)



標識位置：*

比放射能……………8.08mCi/mM

化学的純度……………99%以上

放射化学的純度…98%以上)

供試動物：Cr1:CD (SD 系) BR 雄ラット、調達時 5~6 週齢、 体重 115~125 g
(試験実施時 体重 218~287g)

試験方法：

投与；投与方法及び試料採取は表 1 の通りである。

表1 投与方法及び試料採取

試験群	投与回数・経路	用量	動物数	試験内容	採取試料	採取時期
群 1	単回経口	10mg/kg	雄 3 匹	吸収・排泄	尿、糞	投与後 2 時間
				分布	血液、組織・臓器 ^{a)}	投与後 2 時間 ^{b)}
群 2	単回経口	10mg/kg	雄 3 匹	吸収・排泄	尿、糞	投与後 6.3 時間
				分布	血液、組織・臓器 ^{a)}	投与後 6.3 時間 ^{c)}
群 3	単回経口	10mg/kg	雄 3 匹	吸収・排泄	尿、糞	投与後 24, 28 時間
				分布	血液、組織・臓器 ^{a)}	投与後 28 時間 ^{d)}
群 4	単回経口	10mg/kg	雄 3 匹	吸収・排泄	尿、糞	投与後 24, 48, 72, 96 時間
				分布	血液、組織・臓器 ^{a)}	投与後 96 時間 ^{e)}
群 5	単回経口	10mg/kg	雄 4 匹	吸収・排泄	尿、糞	投与後 24, 48, 72, 96, 108, 132, 144, 168 時間
				分布	血液、組織・臓器 ^{a)}	投与後 168 時間 ^{f)}

- a) 肝臓、腎臓、胃、大腸、小腸、心臓、肺、脾臓、脳、精巣、腹部脂肪、骨、消化管内容物、カーカス
 b) 血液中最高濃度到達時間の相当
 c) α 相の半減期に相当
 d) α 相 β 相の変曲点
 e) α 相 β 相の変曲点と最終時点 168 時間の中間点
 f) 最終時点

ラットは、試験実施時まで少なくとも 10 日間検疫した。ラットは投与前 16~19 時間絶食させた。各群最低 3 匹から成る群 1 から群 5 の雄ラットに ¹⁴C 標識グリホサートの水溶液を 10mg/kg の投与量で胃ゾンデにより単回強制経口投与した。尿・糞試料を屠殺時まで 2、6.3 時間及びその後 24 時間毎に採取した。さらに既知の血中濃度の経時的变化排泄動態に基づいて決定された 5 時点、即ち投与後 2 時間（血中 C_{max}）、6.3 時間（ α 相の半減期）、28 時間（ α 相 β 相の変曲点）、96 時間（ α 相 β 相の変曲点と最終時点 168 時間の中間点）及び最終時点として 168 時間に血液及び臓器・組織の採取を行い、体内分布を経時的に調べた。採取した臓器・組織は、肝臓、腎臓、胃、大腸、小腸、心臓、肺、脾臓、脳、精巣、腹部脂肪、骨、消化管内容物、カーカスであった。血液、尿、糞については放射能の定量のみを行い、臓器・組織については投与量の 1%以上の放射能が存在するものについて定性、定量を行った。

臓器・組織は 1N HCl 及びクロロホルムの等量溶液で抽出し、HCl 画分にメタノールを添加して生成したタンパク質を遠心分離して除去した。上澄液を窒素気流でほぼ乾燥させ、水を加えた後再度濃縮し、さらに HPLC 移動相で再懸濁して HPLC 試料とした。臓器・組織中代謝物の分析は既知の標準品との HPLC 上の保持時間の比較により行った。

結 果：

表 2 に投与後 2、6.3、28、96 及び 168 時間における尿、糞（累積）及び臓器・組織への放射能分布を示した。投与後 168 時間で尿と糞中にそれぞれ投与量のおよそ 38%及び 50%が排泄された。投与後 2 時間時（群 1）の放射能の大半は消化管内容物及び消化管組織に存在していた。時間の経過につれて、放射能の大半が尿及び糞中に存在した。

表2 ¹⁴C 標識グリホサートの経口投与後の回収率

項目	経口投与後の回収率 (対投与量% ± SEM)				
	群1 (2時間)	群2 (6.3時間)	群3 (28時間)	群4 (96時間)	群5 (168時間)
尿 ^{a)}	3.46 ± 1.00	17.96 ± 0.40	41.59 ± 5.31	39.13 ± 10.31	36.29 ± 3.91
糞 ^{a)}	— ^{b)}	— ^{b)}	34.58 ± 8.93	49.41 ± 10.33	50.72 ± 6.21
臓器・組織	39.04 ± 2.27	26.86 ± 0.89	3.93 ± 0.38	1.86 ± 0.53	1.13 ± 0.05
ケージ 洗浄液 ^{c)}	— ^{b)}	1.52 ± 1.08	9.28 ± 1.60	6.55 ± 1.89	6.59 ± 3.04
胃腸内容物	51.33 ± 1.70	49.23 ± 0.15	7.03 ± 0.33	0.09 ± 0.02	0.06 ± 0.05
総回収率 ^{d)}	97.13 ± 0.29	101.5 ± 1.47	98.81 ± 5.06	98.15 ± 4.15	95.71 ± 2.63

a) 累積排泄率

b) この時点で試料なし。

c) ケージ洗浄水を後で尿に加えた。

d) この数字は全臓器組織排泄物とカーカスを含めた分析値の合計をあらわす。

表3に臓器・組織中の放射能分布の経時的変化を対投与量%で示し、図1にその経時変化を示した。投与量の1%以上を含んでいた臓器・組織は小腸、骨、大腸及び腎臓であった。小腸(内容物を除く)にはC_{max}時点(2時間)で投与量の34.34%が存在し、主な吸収部位であることを示した。6.3時間後には骨に投与量の5%近くが存在したが徐々に減少し、168時間後には投与量の1%程度となった。骨への残留はグリホサート代謝物の特性から類推すると、これは骨構造物質中のカルシウムイオンと錯体化した未代謝のグリホサートであると予想された。大腸及び腎臓においても6.3時間後に投与量の1%以上が存在したが、急速に減少した。投与量の6%が6.3時間後にカーカス中に検出されたが、時間の経過とともに急速に減少した。その他の臓器・組織では、投与量の1%未満であった。

表3 ¹⁴C 標識グリホサートの経口投与後の組織中分布

臓器・ 組織 ^{a)}	組織中分布 (対投与量% ± SEM) ^{c)}				
	2時間	6.3時間	28時間	96時間	168時間
腹腔脂肪 ^{b)}	0.15 ± 0.07	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.13	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
血液 ^{b)}	0.38 ± 0.04	0.33 ± 0.00	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
骨 ^{b)}	2.03 ± 0.13	4.69 ± 0.50	2.72 ± 0.22	1.69 ± 0.49	1.06 ± 0.04
カーカス	3.30 ± 0.10	5.94 ± 1.16	2.40 ± 0.21	1.12 ± 0.19	0.91 ± 0.13
大腸	0.73 ± 0.45	1.29 ± 0.40	0.20 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
腎臓	0.73 ± 0.07	1.29 ± 0.08	0.13 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
肝臓	0.12 ± 0.05	0.17 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.02 ± 0.00
小腸 ^{d)}	34.34 ± 2.30	18.48 ± 1.10	0.51 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01
胃	0.11 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
精巣脂肪 ^{b)}	0.39 ± 0.25	0.27 ± 0.11	0.02 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00

a) 脳、心、肺、脾臓及び精巣には投与量の0.02%未満しか検出されなかった。

b) 腹腔脂肪、血液、骨及び精巣脂肪は、それぞれ体重の5.5%、8%、8%及び5.5%にあたる。

c) 3-4匹/群の平均値

d) 組織は生理食塩水で洗った。データは腸内内容物を含まない組織中の放射能をあらわす。

図1 ^{14}C 標識グリホサートの経口投与後の組織中分布の経時変化

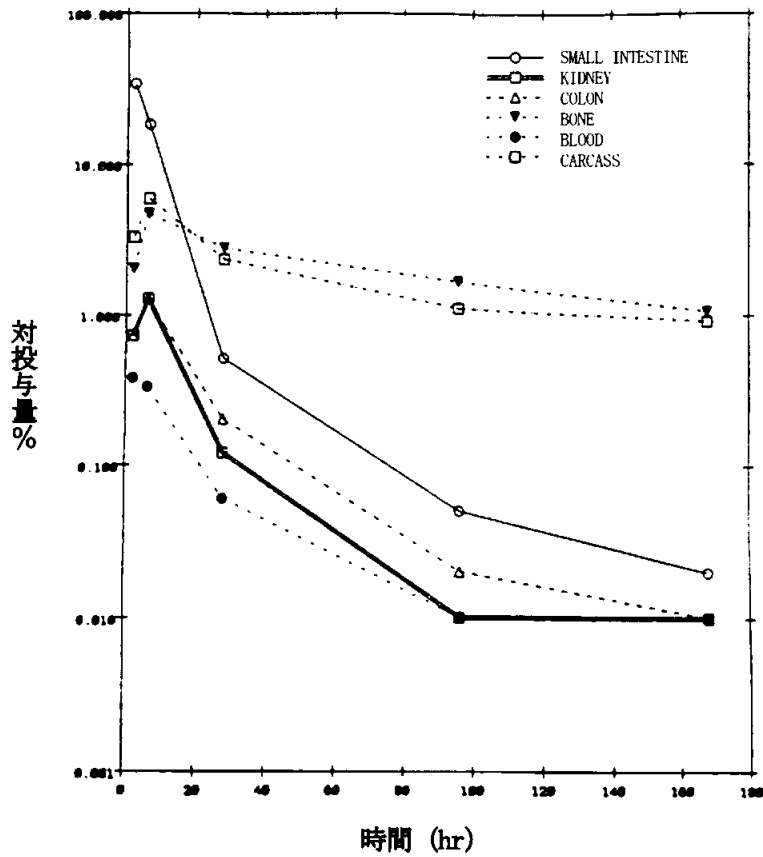


表4には、臓器・組織中の投与量に対する割合の臓器・組織質量当たりの放射能濃度を示した。この濃度では、小腸が最も高く、次に大腸、腎臓そして骨の順であった。脂肪組織及び血液では、腎臓中濃度の1/10以下であった。肝臓対脂肪中の濃度比は全試験期間にわたりほぼ1:1であった。

表4 ^{14}C 標識グリホサートの経口投与後の各時点での臓器組織中の放射能濃度

臓器・組織 ^{a)}	臓器・組織中の放射能濃度 (組織 1g 当りの対投与量% ± SEM) ^{b)}				
	2 時間	6.3 時間	28 時間	96 時間	168 時間
腹腔脂肪	0.01 ± 0.01	0.01 ± <0.005	0.01 ± 0.01	<0.005	<0.005
血液	0.02 ± <0.005	0.02 ± <0.005	<0.005	<0.005	<0.005
骨	0.11 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.04 ± <0.005
カーカス	0.06 ± <0.005	0.09 ± 0.01	0.03 ± <0.005	0.01 ± <0.005	0.01 ± <0.005
大腸	0.31 ± 0.20	0.56 ± 0.20	0.07 ± 0.01	0.01 ± <0.005	<0.005
腎臓	0.29 ± 0.03	0.50 ± 0.02	0.04 ± <0.005	<0.005	<0.005
肝臓	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.02	0.01 ± <0.005	<0.005	<0.005
小腸	5.69 ± 0.27	3.47 ± 0.09	0.08 ± <0.005	0.01 ± <0.005	<0.005
胃	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.02	<0.005	<0.005	<0.005
精巢脂肪	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01	<0.005	<0.005	<0.005

a) 脳、心、肺、脾臓及び精巣には組織 1g 当りの対投与量%として、0.01%未満しか検出できなかった

b) 3-4 匹/群の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表5において組織対血液中存在比が1より大きいことは臓器・組織中への蓄積を示すが、腎臓、骨及び大腸での組織対血液中存在比が大きかった。試験全期間を通して組織対血液中存在比が有意に1より大きかった臓器・組織は骨、大腸、腎臓、肝臓及び小腸であった。時間の経過に従い骨の組織対血液中存在比が増加したことは血液に比べて骨からの消失速度が遅いことを示唆している。

表5 ^{14}C 標識グリホサート由来の放射能の組織対血液中存在比

臓器・組織	組織対血液中存在比				
	2時間	6.3時間	28時間	96時間	168時間
腹腔脂肪	0.57	0.71	2.34	0.91	0.58
血漿	1.81	2.01	1.03	0.60	0.45
骨	5.51	14.2	89.4	173	131
脳	0.05	0.19	0.86	3.11	1.98
大腸	14.1	35.2	50.9	16.4	9.83
心臓	0.40	0.36	0.70	1.48	1.09
腎臓	14.8	31.4	34.7	13.3	5.55
肝臓	0.52	0.99	5.33	9.08	2.51
肺	0.70	0.71	2.01	5.30	3.88
赤血球	0.33	0.41	0.63	1.97	4.44
小腸	285	220	59.4	20.0	9.67
脾臓	0.26	0.49	3.01	3.93	1.97
胃	3.32	5.48	3.92	5.14	2.35
精巣	0.23	0.39	0.88	1.03	0.86
精巣脂肪	1.42	1.17	0.96	1.02	0.57

表6に濃度分布を示した。小腸のみが100ppm以上であった。

表6 ^{14}C 標識グリホサートの経口投与後の各時点での体内分布

臓器・組織	組織中濃度 (ppm \pm SEM) ^{a)}				
	2時間	6.3時間	28時間	96時間	168時間
腹腔脂肪	0.29 \pm 0.14	0.30 \pm 0.04	0.25 \pm 0.22	0.009 \pm 0.002	0.004 \pm 0.0004
血液	0.48 \pm 0.06	0.42 \pm 0.01	0.07 \pm 0.04	0.01 \pm 0.002	0.01 \pm 0.005
骨	2.62 \pm 0.19	5.97 \pm 0.64	3.30 \pm 0.25	1.88 \pm 0.55	1.09 \pm 0.03
カーカス	1.31 \pm 0.07	2.28 \pm 0.41	0.89 \pm 0.09	0.39 \pm 0.07	0.28 \pm 0.04
大腸	7.21 \pm 4.58	14.6 \pm 4.88	1.95 \pm 0.09	0.17 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01
腎臓	6.93 \pm 0.67	13.1 \pm 0.86	1.25 \pm 0.09	0.11 \pm 0.02	0.05 \pm 0.003
肝臓	0.26 \pm 0.11	0.42 \pm 0.03	0.20 \pm 0.10	0.10 \pm 0.03	0.04 \pm 0.005
小腸	134 \pm 6.74	91.8 \pm 2.29	2.20 \pm 0.07	0.23 \pm 0.09	0.06 \pm 0.02
胃	1.59 \pm 0.50	2.29 \pm 0.43	0.14 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.02 \pm 0.002
精巣脂肪	0.75 \pm 0.49	0.49 \pm 0.21	0.05 \pm 0.01	0.01 \pm 0.001	0.005 \pm 0.0004

a) 3-4匹/群の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表7に投与量の1%以上残存した組織からの消失の薬物動態学的パラメータを示した。放射能は臓器・組織から二相消失プロセスで消失し、比較的短い α 相に続き、それよりも長い β 相による消失であった。全ての臓器・組織の α 相の消失期間は、最短で肝臓の1.3時間から最長で血液の10.3時間の範囲であり、それより遅い β 相では、小腸の20時間から骨の90時間以上までの範囲にあった。

表7 ^{14}C 標識グリホサートの投与量の1%以上を含有した組織中の薬物動態学的消失パラメータ

臓器・組織	薬物動態学的消失パラメータ ^{a)}						
	消失速度 (ppm/hr)				半減期 (hr)		
	α		β		α	β	
血液	-0.067	± 0.021	-0.020	± 0.205	10.3	35.1	
骨	-0.122	± <0.001	-0.008	± <0.001	5.7	91.6	
大腸	-0.099	± <0.001	-0.011	± <0.001	7.0	60.6	
腎臓	-0.116	± <0.001	-0.012	± <0.001	6.0	56.9	
肝臓	-0.517	± 3.601	-0.011	± <0.001	1.3	61.2	
小腸	-0.081	± 0.023	-0.035	± 0.036	8.6	20.0	

a) 3-4 匹/群の平均値

表8に投与量の1%以上の放射能が残存した組織中のグリホサート由来の放射性化合物を示す。すべてのケースで残存放射能の94%以上はグリホサート親化合物だった。代謝物のアミノメチルホスホン酸 (AMPA) が認められたのは大腸 (2時間後) と消化管内容物 (28時間後) だけで、投与量の0.04% (組織中濃度の6%未満) に過ぎなかった。この代謝物の生成は、腎臓で親化合物のみが検出されていることから、腸管内の微生物分解の結果である可能性がある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 8 各組織中の総放射能に対するグリホサートと代謝物の存在比

群	試料	グリホサートと代謝物の存在比				
		グリホサート(%)		AMPA(%)		回収率(%) ^{a)}
群 1 (2時間) ^{b)}	小腸	100.0	± 0.0	ND ^{c)}		98.1 ± 0.5
	腸内容物	100.0	± 0.0	ND		100.5 ± 1.6
	大腸 ^{d)}	94.1	± 1.2	5.9	± 1.2	98.6 ± 6.8
	カーカス	99.0	± 1.7	ND		98.2 ± 5.7
群 2 (6.3時間)	小腸	100.0	± 0.0	ND		92.2 ± 2.1
	腸内容物	100.0	± 0.0	ND		110.9 ± 12.6
	大腸 ^{e)}	100.0	± 0.0	ND		95.2 ± 4.6
	カーカス	100.0	± 0.0	ND		100.3 ± 2.6
	腎	100.0	± 0.0	ND		93.7 ± 2.3
群 3 (28時間)	腸内容物 ^{f)}	100.0	± 0.0	ND		104.2 ± 3.1
	腸内容物 ^{g)}	96.8	± 2.1	3.2	± 2.1	93.2 ± 0.8
	カーカス	100.0	± 0.0	ND		97.9 ± 2.3
群 4 (96時間)	カーカス	100.0	± 0.0	ND		105.0 ± 6.5
群 5 (168時間)	カーカス	100.0	± 0.0	ND		105.4 ± 11.4

a) カラムに添加した放射能 dpm に対する回収率 (%)

b) 投与後時間

c) 検出せず

d) 2 匹分 (各 3 回注入の平均)

e) 2 回注入の平均

f) 動物番号 1 と 5

g) 動物番号 6 のみ (2 回注入の平均)

本試験の結果は、グリホサートを経口投与すると、一部は腸管から吸収されるがほとんど代謝を受けず急速に排泄されることを示している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(3) ラットにおける経口及び腹腔内投与代謝試験

(資料 No. 9-1)

試験機関：

報告書作成年：1973年

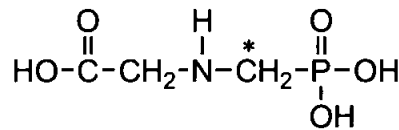
供試標識化合物：

(a) ^{14}C 標識グリホサート [N-(ホスホノメチル)グリシン]

化学名；N-phosphonomethylglycine

構造式；

(1) $\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ -グリホサート ($\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$)；ホスホノメチル基のメチレン位を ^{14}C で標識。



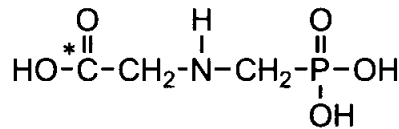
標識位置：*

比放射能……………8.03mCi/mM

化学的純度……………95~98%

放射化学的純度…95~98%

(2) Gly-1- ^{14}C -グリホサート (Gly-1- ^{14}C)；グリシン部のカルボキシル基を ^{14}C で標識。



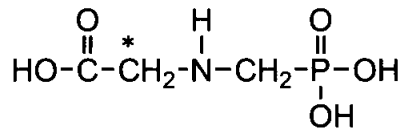
標識位置：*

比放射能……………10.02Ci/mM

化学的純度……………95~98%

放射化学的純度…95~98%

(3) Gly-2- ^{14}C -グリホサート (Gly-2- ^{14}C)；グリシン部のメチレン位を ^{14}C で標識。



標識位置：*

比放射能……………9.40Ci/mM

化学的純度……………95~98%

放射化学的純度…95~98%

(b) グリホサート処理ダイズ抽出物

(1) $\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ 処理ダイズ“根”抽出物 ($\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ -root)

(2) Gly-1- ^{14}C 処理ダイズ“根”抽出物 (Gly-1- ^{14}C -root)

(3) Gly-2- ^{14}C 処理ダイズ“根”抽出物 (Gly-2- ^{14}C -root)

(4) $\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ 処理ダイズ“地上部”抽出物 ($\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ -top)

供試動物：Wistar系 SPF ラット 体重 約 150g (胆汁試験：300g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

試験方法：

投与；投与方法及び試料採取は表1の通りである。

表1 投与方法及び試料採取

試験群	投与回数・経路	供試化合物	用量	動物数	試験内容	採取試料	採取時期
経口投与試験	単回強制経口	CH ₂ - ¹⁴ C	6.7mg/kg	雄2匹 雌1匹	吸収・排泄	尿、糞、呼気	投与後12、24、48、72、96、120時間
		Gly-1- ¹⁴ C		雄3匹 雌1匹			
		Gly-2- ¹⁴ C		雄3匹 雌2匹	分布	肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、血液、脾臓、消化管及び内容物	投与後120時間
		CH ₂ - ¹⁴ C ^{a)}	6.7mg/kg	雄雌各2匹			
		単回強制経口	CH ₂ - ¹⁴ C	未記載	雄3匹	胆汁排泄	胆汁
非経口投与試験	単回腹腔内	CH ₂ - ¹⁴ C	2.33mg/kg	各雄3匹	吸収・排泄	尿、糞、呼気	投与後12、24、48、72、96時間
		Gly-1- ¹⁴ C	2.91mg/kg		分布	肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、血液、脾臓、消化管及び内容物	投与後120時間
		Gly-2- ¹⁴ C	3.63mg/kg				
	単回静脈内	CH ₂ - ¹⁴ C	未記載	雄3匹	胆汁排泄	胆汁	30分毎に5～9時間
		CH ₂ - ¹⁴ C	未記載	雄3匹	胆汁排泄	胆汁	30分毎に5～9時間
植物代謝物投与試験	単回強制経口	CH ₂ - ¹⁴ C 処理タ ¹⁴ C根水抽出物	0.56mg/kg	各雄2匹	吸収・排泄	尿、糞、呼気	投与後12、24、48、72、96、120時間
		Gly-1- ¹⁴ C 処理タ ¹⁴ C根水抽出物	0.42mg/kg	各雄3匹	分布	肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、血液、脾臓、消化管及び内容物、心臓、脳、精巢	投与後24時間 (雄1匹) 投与後120時間 (雄2匹)
		Gly-2- ¹⁴ C 処理タ ¹⁴ C根水抽出物	0.03mg/kg				
		CH ₂ - ¹⁴ C 処理タ ¹⁴ C地上部水抽出物	0.22mg/kg				

a) 上記CH₂-¹⁴C-グリホサート投与群において、雌ラットが60時間で死亡したため再試験を行った。

経口投与試験のCH₂-¹⁴C-グリホサート投与群で、60時間で雌が死亡したため他試験との比較が困難となり、CH₂-¹⁴C-グリホサート投与群については雌雄同時に再試験を実施した。

投与は4時間絶食させたラットに¹⁴C標識グリホサートあるいはダイズ抽出物の水溶液を胃ゾンデを用いて強制経口投与し、糞、尿、呼気(CO₂)を個別に採取できるユニットで飼育した。各試験において、グリホサート投与後の経時的血中濃度の測定、及び尿、糞中の代謝物の同定、定量は実施しなかった。胆汁は総胆管にポリエチレン製チューブを挿入し、30分毎に5～9時間に亘って採取した。

植物代謝物投与試験では標識位置の異なる3種のグリホサートをダイズに処理し、その地上部及び根の代謝物を水で抽出、精製して得られた放射能をラットに経口投与して、その排泄経路、率、速度及び体内分布を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結果：

- 1) 標識位置の異なる3種のグリホサートを用いたラットにおける単回経口投与試験
表2及び3に投与120時間後の尿、糞、呼気(CO₂)、組織等への放射能分布を残留量を示した。また図-1には雄ラットにおける体外排泄の経時的变化を示した。

表2 雄ラットにおけるグリホサート単回経口投与120時間後の放射能分布

投与標識化合物	採取時間(hr)	経時的排泄率(対投与量%)					
		尿	糞	呼気	ユニット洗浄液	組織	累計
CH ₂ - ¹⁴ C ^{a)}	0-12	7.65	26.56	0.02			34.23
	12-24	4.70	33.02	0.00			71.95
	24-48	2.15	20.38	0.00			94.48
	48-72	0.85	0.50	0.00			95.83
	72-96	0.12	0.09	0.00			96.04
	96-120	0.05	0.08	0.00			96.17
	合計	15.52	80.63	0.02	1.63	0.14	97.94
	0-12	7.30	7.64	0.08			15.02
	12-24	6.15	25.96	<0.01			47.13
	24-48	2.15	42.85	0.00			92.13
	48-72	0.40	2.05	0.00			94.58
	72-96	0.12	0.15	0.00			94.85
	96-120	0.05	0.05	0.00			95.72
	合計	16.17	78.70	0.08	0.64	0.13	95.72
Gly-1- ¹⁴ C	0-12	5.33	8.21	0.50			14.04
	12-24	5.43	39.61	0.00			59.08
	24-48	2.80	36.06	0.00			97.94
	48-72	0.45	0.90	0.00			99.29
	72-96	0.15	0.10	0.00			99.54
	96-120	0.05	0.07	0.00			99.66
	合計	14.21	84.95	0.50	0.48	0.37	100.51
Gly-2- ¹⁴ C	0-12	8.57	20.53	0.42			29.52
	12-24	3.47	30.58	0.07			63.64
	24-48	1.37	28.55	0.00			93.56
	48-72	0.35	1.66	0.00			95.57
	72-96	0.27	0.13	0.00			95.97
	96-120	0.13	0.10	0.00			96.20
	合計	14.16	81.55	0.49	1.50	0.65	98.35

a) CH₂-¹⁴C-グリホサート投与群の雌ラットが60時間で死亡したため、再試験を行った。

表3 雌ラットにおけるグリホサート単回経口投与 120 時間後の放射能分布

投与標識 化合物	採取時間 (hr)	経時的排泄率 (対投与量%)					累計
		尿	糞	呼気	ユニット 洗浄液	組織	
CH ₂ - ¹⁴ C ^{a)}	0-12	15.80	1.13	0.16			17.09
	12-24	14.52	18.00	0.04			49.65
	24-48	4.02	27.93	0.01			81.61
	48-60	0.67	3.73	0.00			86.01
	合計	35.01	50.79	0.21	0.93	1.02	87.96
	0-12	11.40	1.95	0.08			13.43
	12-24	6.42	36.40	<0.01			56.25
	24-48	5.60	23.96	0.00			85.81
	48-72	1.12	1.22	0.00			88.15
	72-96	0.32	0.20	0.00			88.67
96-120	0.20	0.06	0.00			90.50	
合計	25.06	63.79	0.08	1.38	0.19	90.50	
Gly-1- ¹⁴ C	0-12	20.00	- ^{b)}	0.38			20.38
	12-24	12.80	- ^{b)}	0.13			33.31
	24-48	8.75	41.40	0.14			83.60
	48-72	1.35	7.40	0.03			92.38
	72-96	0.25	0.40	0.02			93.05
	96-120	0.15	0.20	0.01			93.41
	合計	43.30	49.40	0.71	0.51	0.83	94.75
Gly-2- ¹⁴ C	0-12	14.71	- ^{b)}	0.44			15.15
	12-24	9.12	14.64	0.14			39.05
	24-48	8.69	33.73	0.08			81.55
	48-72	1.89	3.68	0.03			87.15
	72-96	0.64	1.34	0.02			89.15
	96-120	0.21	1.55	0.01			90.92
	合計	35.26	54.94	0.72	1.00	1.02	92.94

a) CH₂-¹⁴C-グリホサート投与群の雌ラットが 60 時間で死亡したため、再試験を行った。

b) 試料無し

グリホサートをラットに経口投与すると、投与後 48 時間以内に雄では 94~98%、雌では 82~84%が体外に排泄され、120 時間後では呼気 (CO₂) 中排泄及び組織中残留量はそれぞれ 0.7% 及び 1%以下であり、雌雄とも 99%を排泄した。体外排泄されたグリホサートのうち、雄ではそのほとんど (81~85%) が糞中に排泄され、尿中には 14~16%が排泄されたに留まった。これに対して雌では尿中に 35~43%が排泄されており、グリホサートの消化管からの吸収は雌ラットで高いことが推測された。

図 1 にみられるように、投与後 48 時間から 96 時間にかけて排泄量が一定となった。これは非経口投与試験及び胆汁中放射能分析 (図 2) から、体内残存放射能の再分配に基づくものと推察された。また、糞中への高排泄率には単に未吸収のグリホサートのみならず腸肝循環も関与しているものと考えられた。

図1 グリホサート単回経口投与における排泄率

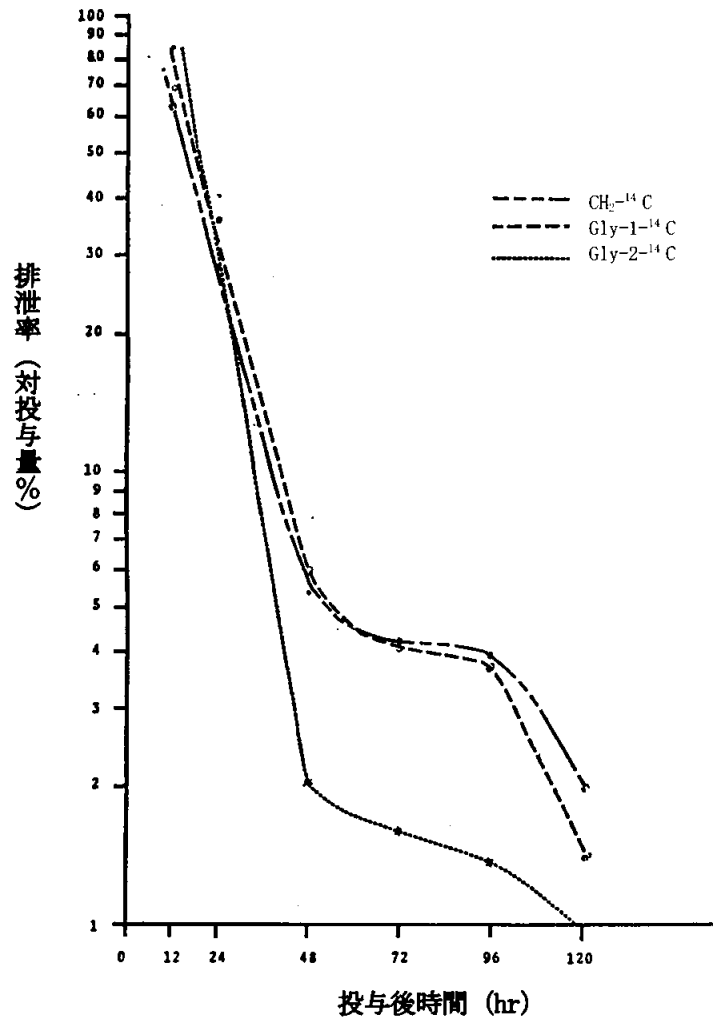
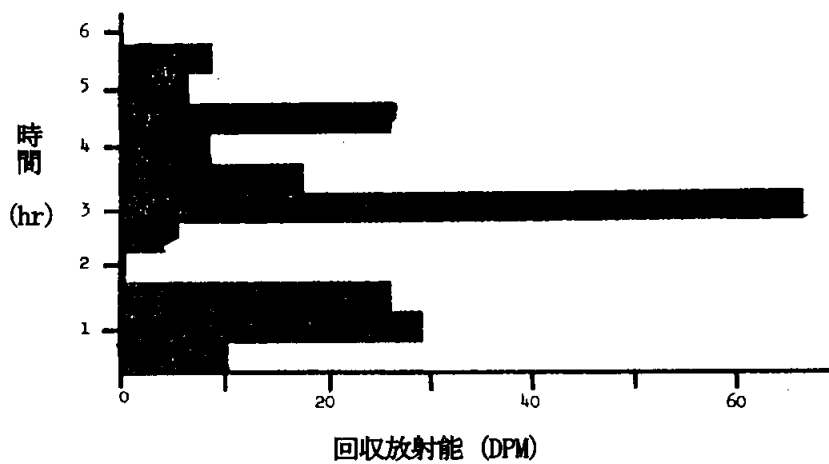


図2 グリホサート単回経口投与における胆汁排泄



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 及び表 5 にグリホサート単回経口投与 120 時間後の放射能の臓器・組織中分布及び臓器・組織中濃度を示した。組織中の放射能残存率は雄より雌ラットで僅かに高いが、雌雄ラットとも、いずれの臓器・組織においても 1%以下であった。また、 ^{14}C の標識位置による差はわずかで、グリホサートは雌雄ラットにおいて生体内変換を受けずに未変化の形で排泄されることが明らかとなった。

表 4 グリホサート単回経口投与 120 時間後の放射能の臓器・組織中分布

臓器・組織	放射能の臓器・組織中分布 (対投与量%)							
	雄				雌			
	$\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$		Gly-1- ^{14}C	Gly-2- ^{14}C	$\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$		Gly-1- ^{14}C	Gly-2- ^{14}C
	初回	再試験			初回 ^{a)}	再試験		
肝臓	0.016	0.014	0.039	0.077	0.083	0.024	0.114	0.138
腎臓	0.005	0.004	0.007	0.014	0.021	0.004	0.021	0.036
筋肉	0.049	0.042	0.159	0.286	0.170	0.048	0.375	0.436
脂肪	0.014	0.012	0.044	0.074	0.077	0.008	0.072	0.121
消化管 ^{c)}	0.052	0.057	0.068	0.106	0.665	0.106	0.220	0.254
血液	0.003	0.002	0.017	0.033	— ^{b)}	0.003	0.050	0.056
脾臓	— ^{b)}	0.000	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	0.000	— ^{b)}	— ^{b)}

a) 60 時間で動物が死亡したため、値は 60 時間までのデータ

b) 試料なし

c) 内容物を含む

表 5 グリホサート単回経口投与 120 時間後の放射能の臓器・組織内濃度

組織・臓器	放射能の組織・臓器中濃度 (ppm)							
	雄				雌			
	$\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$		Gly-1- ^{14}C	Gly-2- ^{14}C	$\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$		Gly-1- ^{14}C	Gly-2- ^{14}C
	初回	再試験			初回 ^{a)}	再試験		
肝臓	0.01	0.02	0.03	0.08	0.04	0.04	0.10	0.17
腎臓	0.02	0.02	0.03	0.08	0.05	0.04	0.10	0.20
筋肉	<0.01	0.01	0.02	0.04	0.01	0.01	0.05	0.06
脂肪	<0.01	0.01	0.02	0.04	0.03	<0.01	0.04	0.08
消化管 ^{c)}	0.02	0.02	0.03	0.04	0.14	0.06	0.07	0.12
血液	<0.01	<0.01	0.01	0.03	— ^{b)}	0.01	0.04	0.06
脾臓	— ^{b)}	0.01	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	0.02	— ^{b)}	— ^{b)}

a) 60 時間で動物が死亡したため、値は 60 時間までのデータ

b) 試料なし

c) 内容物を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2) 標識位置の異なる3種のグリホサートを用いたラットにおける非経口投与試験

表6にグリホサートを単回腹腔内投与120時間後の放射能の放射能分布を示した。腹腔内投与では、吸収されたグリホサートは主に腎臓を通して排泄された。すなわち12時間後には投与量の74~78%が尿中に、120時間後には82~90%が尿中に、6~14%が糞中に排泄された。経口投与に比べて腹腔内投与で尿中に多くの放射能が観察されたことは、グリホサートを経口投与した場合、消化管からの吸収が余り良くないことを示している。また、腹腔内投与において糞中に10%前後の放射能が検出されたことは、吸収されたグリホサートの約10%が胆汁を介して排泄されることを示している。図3に示した体外排泄曲線には経口投与と異なり、一時的に排泄量が一定になる期間が存在しないが、これは消化管から吸収されたグリホサートが胆汁を介して排泄されるまでに、ある程度の時間を必要とすることを示している(図2)。図4に腹腔内投与における胆汁排泄の経時変化を示した。

腹腔内投与においても呼気(CO₂)への排泄は少なく1%以下であった。

表6 グリホサート単回腹腔内投与120時間後の放射能の放射能分布

投与標識化合物	採取時間(hr)	経時的排泄率(対投与量%)					
		尿	糞	呼気	ユニット洗浄液	組織	累計
CH ₂ - ¹⁴ C	0-12	77.54	10.20	0.03			87.77
	12-24	2.33	2.03	0.02			92.15
	24-48	1.32	0.87	0.00			94.34
	48-72	0.32	0.30	0.00			94.96
	72-96	0.34	0.10	0.00			95.40
	合計	81.85	13.50	0.05	1.18	0.53	97.11
Gly-1- ¹⁴ C	0-12	73.96	1.43	0.60			75.99
	12-24	9.31	3.00	0.05			88.43
	24-48	2.89	2.73	0.02			94.06
	48-72	1.40	0.30	0.02			95.78
	72-96	0.46	0.10	0.01			96.35
	合計	88.02	7.63	0.70	3.07	0.72	100.14
Gly-1- ¹⁴ C	0-12	75.17	0.10	0.68			75.95
	12-24	10.70	3.87	0.08			90.60
	24-48	2.04	1.30	0.04			93.98
	48-72	1.44	0.40	0.04			95.84
	72-96	0.38	0.20	0.01			96.43
	合計	89.73	5.87	0.83	1.39	1.00	98.82

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図3 グリホサート単回腹腔内投与における排泄率

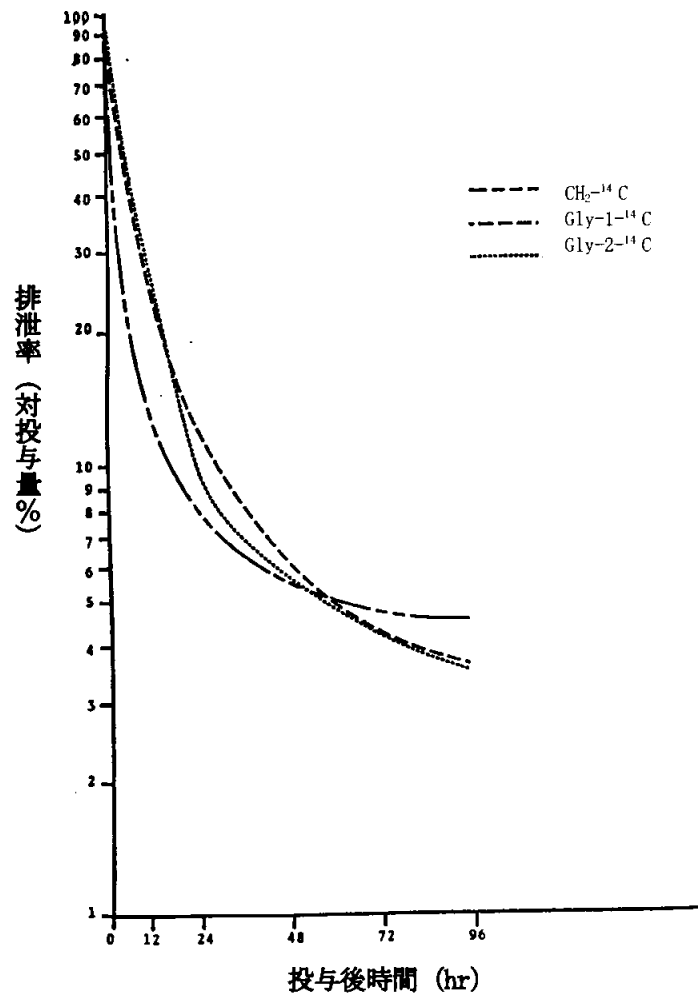
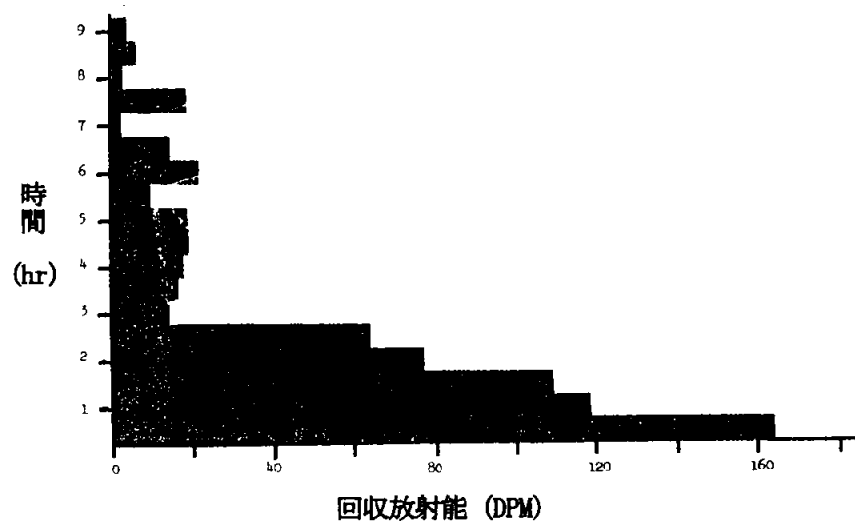


図4 グリホサート単回腹腔内投与における胆汁排泄



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表7に単回腹腔内投与120時間後の放射能の臓器・組織内分布及び濃度を示した。臓器・組織中残留量は、経口投与とほぼ同じレベルであった。標識位置の違いはGly-2-¹⁴C>Gly-1-¹⁴C>CH₂-¹⁴Cの傾向を示したものの、その差は非常に小さかった。

表7 単回腹腔内投与120時間後の放射能の臓器・組織内分布及び濃度

臓器・組織	放射能の体内分布					
	対投与量 (%)			濃度 (ppm)		
	CH ₂ - ¹⁴ C	Gly-1- ¹⁴ C	Gly-2- ¹⁴ C	CH ₂ - ¹⁴ C	Gly-1- ¹⁴ C	Gly-2- ¹⁴ C
肝臓	0.082	0.107	0.137	0.03	0.04	0.10
腎臓	0.031	0.024	0.035	0.05	0.05	0.13
筋肉	0.159	0.262	0.496	0.01	0.01	0.04
脂肪	0.157	0.160	0.151	0.03	0.03	0.06
消化管 ^{a)}	0.095	0.149	0.129	0.02	0.03	0.05
血液	0.009	0.003	0.069	<0.01	0.01	0.04
脾臓	0.003	0.004	0.008	0.02	0.03	0.10

a) 内容物を含む

3) 標識位置の異なる3種のグリホサート植物極性代謝物を用いたラットにおける代謝試験

表8に投与120時間後の尿、糞、呼気(CO₂)、組織等への分布を示した。Gly-1-¹⁴C-rootを単回経口投与すると、10%未満が吸収され、98%は投与後48時間体外へ排出された。そのうち投与量の約9%が尿中に排泄され、1%以下が¹⁴CO₂として排出された。

CH₂-¹⁴C-topの投与では25%と比較的良好に吸収されたが、吸収された物質のほとんど(投与量の19%)は尿中に排泄された。投与後120時間で投与量の1.9%が組織に残留し、3.5%が¹⁴CO₂として排出された。

「地上部」とは対照的に、CH₂-¹⁴C-rootの吸収はかなりよく、投与量の38~39%が吸収された。しかしながら約39%が腎臓により排泄され、¹⁴CO₂として排出されたのはわずかに1%であった。

Gly-2-¹⁴C-rootの投与では、投与した放射能の約1/2が吸収されたものと思われる。¹⁴C-活性の尿中への排泄は120時間で投与量の38%であったが、総排泄量は86%であった。

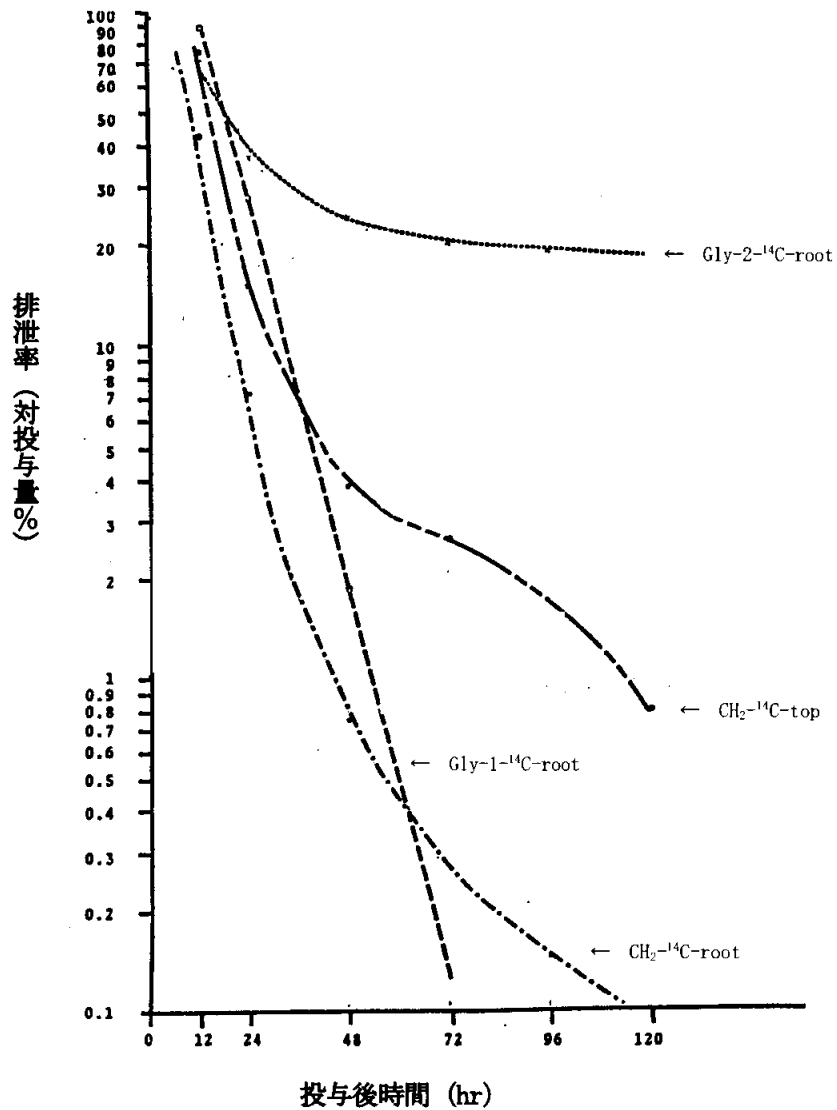
4種の植物抽出物を比較すると、尿中排泄率においてCH₂-¹⁴C-topはグリホサート単回経口投与と同程度であったが、Gly-2-¹⁴C-rootとCH₂-¹⁴C-rootの場合は31~38%も尿中に排泄された。これはグリホサート単回経口投与の雌の場合に匹敵した。次に呼気への排泄をみるとGly-2-¹⁴C-rootとCH₂-¹⁴C-topで約3.5%程度が排泄されている。これは植物代謝物が動物中で資化されて炭酸ガスにまで分解されることを示しており、逆にグリホサートは動物では分解代謝を受けないが、植物ではかなり代謝されることを意味している。また、Gly-2-¹⁴C-rootは投与120時間後において組織中に5.2%が残留し、全放射能回収率が85%にしか満たないので、かなり多くの天然物成分が、体内に取り込まれたことを示している。

表 8 グリホサート植物代謝物単回経口投与 120 時間後の放射能分布

投与標識 化合物	採取時間 (hr)	経時的排泄率 (対投与量%)					累計
		尿	糞	呼気	ユニット 洗浄液	組織	
Gly-1- ¹⁴ C-root	0-12	4.44	1.28	0.38			6.10
	12-24	2.24	64.28	0.10			72.72
	24-48	1.42	24.17	0.07			98.38
	48-72	0.46	2.39	0.02			101.25
	72-96	0.12	0.25	0.02			101.64
	96-120	0.07	0.06	0.04			101.81
	合計		8.75	92.43	0.63	0.22	0.63
Gly-2- ¹⁴ C-root	0-12	17.13	9.42	2.71			29.26
	12-24	9.04	22.86	0.39			61.55
	24-48	3.54	9.63	0.21			74.93
	48-72	0.98	2.68	0.12			78.71
	72-96	0.33	0.49	0.08			79.61
	96-120	0.22	0.10	0.16			80.09
	合計		31.24	45.18	3.67	0.62	5.19
CH ₂ - ¹⁴ C-root	0-12	32.58	21.60	0.34			54.52
	12-24	3.42	34.16	0.50			92.60
	24-48	1.21	5.40	0.05			99.26
	48-72	0.28	0.12	0.04			99.70
	72-96	0.07	0.07	0.02			99.86
	96-120	0.04	0.02	0.02			99.84
	合計		37.60	61.37	0.97	0.24	0.56
CH ₂ - ¹⁴ C-top	0-12	12.52	6.75	2.12			21.39
	12-24	4.50	58.48	0.36			84.73
	24-48	1.76	9.58	0.10			96.17
	48-72	0.32	0.71	0.19			97.39
	72-96	0.13	0.65	0.34			98.51
	96-120	0.20	0.12	0.38			99.21
	合計		19.43	76.29	3.49	0.42	1.86

図 5 には体外排泄の経時的変化を示した。図-5 からは CH₂-¹⁴C-root が最も速く排泄され、次いで CH₂-¹⁴C-top と Gly-2-¹⁴C-root で、Gly-2-¹⁴C-root はなかなか排泄されないことが分かる。

図5 グリホサート植物代謝物単回経口投与における排泄率



体内分布においては、いずれの場合もグリホサートの経口投与に比べて高い残留を示したが（表9）、特に Gly-2-¹⁴C-root においては筋肉に多くの放射能が残存した。このことは、一旦植物により代謝されたグリホサートは植物体構成成分となり、それを摂取した動物においても体構成成分として存在することを意味している。

植物抽出物投与後の24時間及び120時間の組織中¹⁴C-活性総残留量をまとめると以下の通りである。

$$\text{Gly-2-}^{14}\text{C-root} > \text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C-top} > \text{Gly-1-}^{14}\text{C-root} > \text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C-root}$$

どの場合にも、筋肉中が最も高い濃度を含んでいた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表9 グリホサート植物代謝物単回経口投与24時間及び120時間後の組織・臓器の放射能分布

臓器・ 組織	体内放射能分布 (対投与量%)							
	Gly-1- ¹⁴ C-root		Gly-2- ¹⁴ C-root		CH ₂ - ¹⁴ C-root		CH ₂ - ¹⁴ C-top	
	24hr	120hr	24hr	120hr	24hr	120hr	24hr	120hr
肝臓	0.17	0.07	2.38	0.58	0.22	0.08	0.50	0.21
腎臓	0.06	0.02	0.36	0.12	0.05	0.02	0.08	0.04
筋肉	1.68	0.41	16.14	2.93	1.27	0.31	3.52	0.98
脂肪	0.33	0.00	1.53	0.54	0.22	0.05	0.27	0.28
消化管 ^{a)}	35.40	0.08	6.82	0.52	43.74	0.07	9.44	0.16
脾臓	0.01	0.00	0.09	0.03	0.02	0.00	0.02	0.02
心臓	0.00	0.00	0.04	0.04	0.02	0.00	0.02	0.01
脳	0.00	0.00	0.04	0.06	0.01	0.01	0.01	0.02
精巣	0.01	0.01	0.11	0.06	0.02	0.01	0.02	0.02
血液	0.06	0.04	0.62	0.32	0.05	0.03	0.13	0.11

a) 内容物を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(4) ウサギにおける単回経口投与試験

(資料 No. 9-2)

試験機関：

報告書作成年：1973年

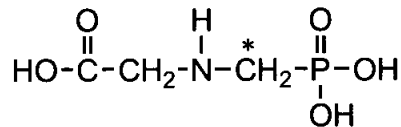
供試標識化合物：

^{14}C 標識グリホサート [N-(ホスホノメチル)グリシン]

化学名；N-phosphonomethylglycine

構造式；

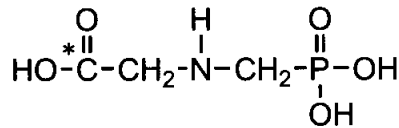
(1) $\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ -グリホサート ($\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$)；ホスホノメチル基のメチレン位を ^{14}C で標識。



標識位置：*

比放射能……………0.08mCi/mM

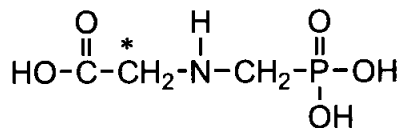
(2) Gly-1- ^{14}C -グリホサート (Gly-1- ^{14}C)；グリシン部のカルボキシル基を ^{14}C で標識。



標識位置：*

比放射能……………1.33Ci/mM

(3) Gly-2- ^{14}C -グリホサート (Gly-2- ^{14}C)；グリシン部のメチレン位を ^{14}C で標識。



標識位置：*

比放射能……………2.20Ci/mM

供試動物：New Zealand White 系ウサギ 体重 平均 1.3~1.4Kg

試験方法：

投与；投与方法及び試料採取は表1の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表1 投与方法及び試料採取

投与回数・経路	供試化合物	用量	動物数	試験内容	採取試料	採取時期
単回強制経口	CH ₂ - ¹⁴ C	5.7~ 8.8mg/kg	雄3羽	吸収・排泄	尿、糞、呼気	投与後12、24、48、 72、96、120時間
	雄2羽					
	Gly-2- ¹⁴ C		雄2羽	分布	肝臓、腎臓、筋肉、 脂肪、消化管、 脾臓、心臓、精巣、 血液	投与後120時間

投与は3時間絶食させたウサギに¹⁴C標識グリホサートの水溶液を胃ゾンデを用いて強制経口投与し、糞、尿、呼気(CO₂)を個別に採取できるユニットで飼育した。各試験において、グリホサート投与後の経時的血中濃度の測定、及び尿、糞中の代謝物の同定、定量は実施しなかった。

結果：

表2に投与120時間後の尿、糞、呼気(CO₂)、組織等への放射能分布と主要臓器中残留量を示した。図1には体外排泄量の経時変化を示した。

表2から明らかなようにウサギでも120時間で尿中に7~11%、糞中に80~97%が排泄された。グリホサートの経口投与による¹⁴CO₂の排泄はラットの場合よりの僅かに高かったが、標識位置の異なる3種のグリホサートのいずれの投与群でも投与量の1%以下であった。

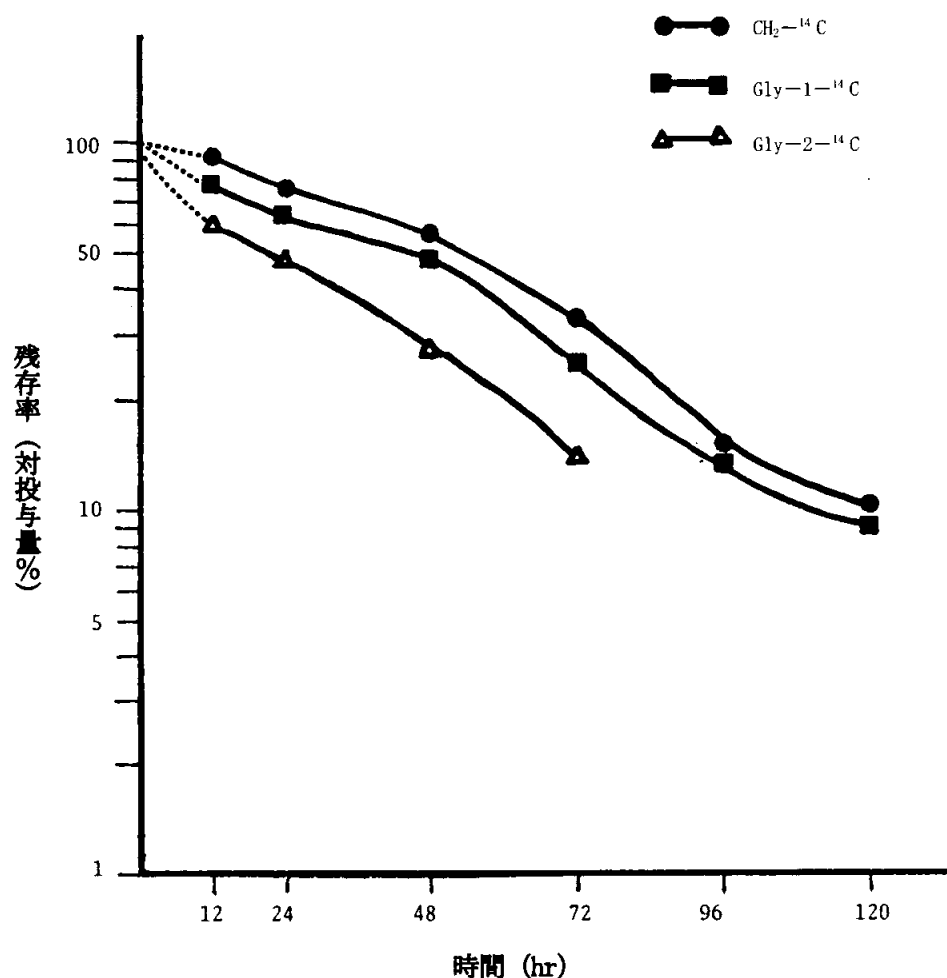
また、排泄濃度は図1に示されたようにラットに比べて遅く、90%排泄に要する時間はCH₂-¹⁴C-グリホサート及びGly-1-¹⁴C-グリホサートで120時間、Gly-2-¹⁴C-グリホサートで96時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表2 ウサギにおける単回経口投与 120 時間後の放射能分布

投与標識 化合物	採取時間 (hr)	経時的排泄率 (対投与量%)					
		尿	糞	呼気	ユニット 洗浄液	組織	累計
CH ₂ - ¹⁴ C	12	2.13	7.53	0.01			9.67
	24	1.95	13.18	0.01			24.81
	48	3.34	13.58	0.01			41.74
	72	1.17	24.50	0.01			67.42
	96	1.30	16.64	0.00			85.36
	120	0.20	4.26	0.00			89.82
	合計	10.09	79.69	0.04	0.17	1.87	91.86
Gly-1- ¹⁴ C	12	1.27	20.74	0.54			22.55
	24	3.14	10.96	0.12			36.77
	48	3.99	10.06	0.08			50.90
	72	2.01	22.36	0.04			75.31
	96	0.66	11.10	0.02			87.09
	120	0.33	3.78	0.01			91.21
	合計	11.40	79.00	0.81	0.06	5.64	96.91
Gly-2- ¹⁴ C	12	1.64	37.40	0.40			39.44
	24	0.62	11.44	0.16			51.66
	48	2.92	17.88	0.06			72.52
	72	0.83	12.60	0.04			85.99
	96	1.10	14.08	0.02			101.19
	120	0.18	3.88	<0.01			105.25
	合計	7.29	97.28	0.68	0.03	4.85	110.13

図1 グリホサート単回経口投与における残存率



120時間経過したウサギでは、残存放射能の74~98%は消化管及びその内容物に認められた。消化管及びその内容物に高い放射能が認められたことが、消化管を通過する時間が遅いことによるものなのか、非反すう草食動物の性質によるものなのか、腸肝循環によるものか、または他の腸内分泌によるものなのかは、これらのデータから決定できなかった。体内残留はラットに比較すると Gly-1-¹⁴C-グリホサート、Gly-2-¹⁴C-グリホサートで比較的高かったが、これらの体内残留の大部分は大腸に存在し、いずれ体外へ排泄されるべきものであった。特徴的なことは Gly-2-¹⁴C-グリホサート投与において測定可能な程度の残留が脂肪に認められたことであった。これはグリホサートのごく少量が代謝されて脂肪酸構成成分となったことを暗示している。標識位置の違いによる差はラットと同様で、体内残留において Gly-2-¹⁴C > Gly-1-¹⁴C > CH₂-¹⁴C の順であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表3 ウサギにおける単回経口投与120時間後の体内放射能分布

組織・臓器	放射能の体内分布					
	対投与量 (%)			濃度 (ppm)		
	CH ₂ - ¹⁴ C	Gly-1- ¹⁴ C	Gly-2- ¹⁴ C	CH ₂ - ¹⁴ C	Gly-1- ¹⁴ C	Gly-2- ¹⁴ C
肝臓	0.04	0.11	0.18	<0.10	0.06	0.30
腎臓	<0.01	0.04	0.04	<0.10	0.07	0.24
筋肉	<0.01	0.46	0.80	<0.10	0.02	0.11
脂肪	0.00	0.04	0.13	0.00	<0.01	0.12
消化管 ^{a)}	1.83	4.92	3.60	0.68	0.55	0.93
脾臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	0.05	0.23
心臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	0.03	0.13
精巣	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	0.02	0.12
血液	<0.01	0.07	0.10	<0.10	0.02	0.08

a) 消化管内容物を含む。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(5) ラットにおける単回経口、腹腔内投与及び慢性混餌投与試験における代謝物の分離同定

(資料 No. 9-4)

試験機関：

報告書作成年：1973年

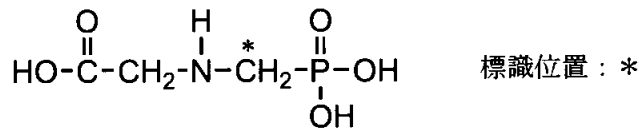
供試標識化合物：

^{14}C 標識グリホサート [N-(ホスホノメチル)グリシン]

化学名；N-phosphonomethylglycine

構造式；

$\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ -グリホサート ($\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$)；ホスホノメチル基のメチレン位を ^{14}C で標識。



試験方法：

$\text{CH}_2\text{-}^{14}\text{C}$ -グリホサートを経口投与、腹腔内投与及び慢性混餌投与した試験における糞及び尿試料を用いて、それらに含有する代謝物をホローファイバー透析、陽イオン及び陰イオン交換クロマトグラフィー、バイオゲル、DEAE セルロースクロマトグラフィーにより分離精製し、NMR 及び GC/MS スペクトルにより同定した。

尿試料及び糞試料は図1及び図2の手順で分離精製した。

図1 尿試料の分離精製

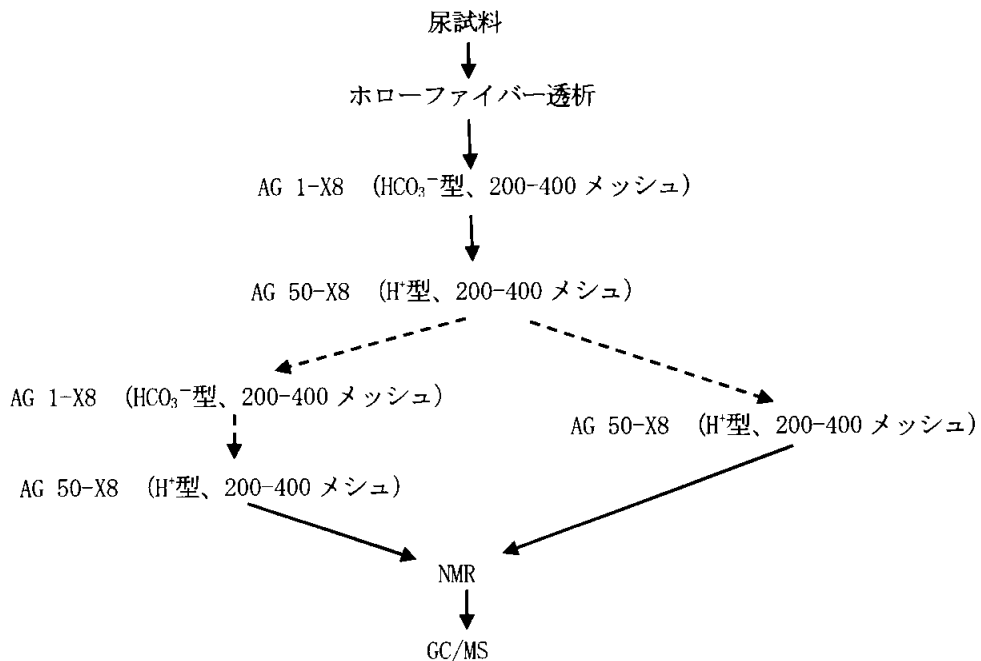
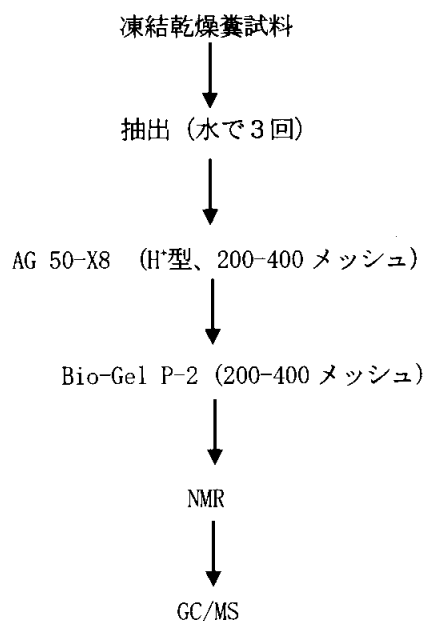


図2 糞試料の分離精製



結果：

CH₂-¹⁴C-グリホサートを慢性投与したラットの精製尿試料を図1の手順で精製し、NMR スペクトル分析及びジアゾブタン並びにトリフルオロアセチル誘導体化の後のGC及びGC/MS分析した結果、単離された代謝物は親化合物のグリホサートであることを確認した。

糞試料については、図2に示した手順により精製し、³¹P-デカップリングNMR及び誘導体化後、GC及びGC/MS分析によってグリホサートであることを同定した。

また、強制経口投与及び腹腔内投与試験における尿試料は、図1の手順で単離精製し、TLCベータカメラによって同定した。

以上の結果、経口単回投与、腹腔内単回投与、慢性混餌投与において、グリホサートは変化せず、もとの物質のままで尿中、糞中に排泄されることが明らかになった。