

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

農 薬 抄 録

グ リ ホ サ ー ト (除 草 剤)

2009年10月28日 作成

2011年11月 1日 改訂

ニューファム株式会社

(責任者名) 開発部長

	(社名)	(担当部課)	(担当者名)	(電話)
連絡先	ニューファム株式会社	開発部		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	14
IV. 適用及び使用上の注意	15
V. 農薬残留量及び環境中予測濃度算定関係	19
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	25
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	38
VIII. 毒性	39
1. 原体	
(1) 急性毒性	44
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	49
(3) 皮膚感作性	50
(4) 急性神経毒性	54
(5) 急性遅発性神経毒性	55
(6) 亜急性毒性	56
(7) 反復経口投与神経毒性	71
(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性	76
(9) 慢性毒性及び発がん性	77
(10) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	114
(11) 変異原性	130
(12) 生体の機能に及ぼす影響	140
2. 製剤	143
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	153
[附] グリホサートの開発年表	169

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

グリホサートは 1970 年米国モンサント社によって発明された有機リン系除草剤である。グリホサートイソプロピルアミン塩は試験番号 MON0573 で開発され、1972 年より米国でラウンドアップの商品名で上市された。

グリホサートは茎葉部より吸収された後植物体内で移行し、最終的にはほとんどの雑草を非選択的に枯死させる。グリホサートの効果は遅効的であるが長期間に渡って雑草を管理することが出来るのが最大の特長である。

グリホサートは米国、西ヨーロッパを中心として製造販売されてきたが、現在は世界の多くの国で登録販売されている。また、グリホサートの特許が 1991 年に失効となり、モンサント社以外のメーカーも製造販売している。日本国内では 1995 年より赤城物産、大成農材、シー・ジー・エスが登録販売している。更に三共(株)が 1996 年登録を取得している。

クサブローはグリホサートイソプロピルアミン塩で、その開発は 1995 年より試験番号 MRS-195 で が担当し、日本植物調節剤研究会を通じて非農耕地の一年生及び多年生雑草に対する公的試験を開始した。その後 よりニューファム株式会社にグリホサートの権利が移転された。そして、非食用の登録を 2003 年に取得した。

一方、食用分野への開発も 1998 年より試験番号 MRS-195 で日本植物調節剤研究会を通じて公的試験を開始し、現在までにカンキツ、キャベツ、小麦、水稲畦畔、たまねぎ、りんご及びなしのデータが整備された。

2. 諸外国での登録状況及び規制状況

現在までにグリホサートが登録されている主な国

国名	製剤	作物・適用	登録年
米国	360 g/L液剤	トウモロコシ、ダイズ、小麦、果樹 綿、牧草、非農耕地	1981年
オーストラリア	360 g/L液剤		1976年
ベルギー	360 g/L液剤	小麦、果樹、牧草、	1974年
デンマーク	360 g/L液剤	小麦、まめ類、果樹、牧草	1976年
フランス	360 g/L液剤	小麦、果樹等ほとんどの食用作物、非農 耕地	1974年
オランダ	360 g/L液剤	トウモロコシ、てんさい、果樹、牧草 林地、非農耕地	1975年
スイス	360 g/L液剤	果樹、休耕地、食用作物の播種前または 植付前処理	1975年
イギリス	360 g/L液剤	麦類、まめ類、果樹、牧草、 林地、非農耕地	1974年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

3. 安全性についての国際評価

グリホサートの国際評価については、FAO/WHOの2004年JMPRにおいてADIは代謝物であるを含めて1 mg/kg/日、ARFDの設定は不要と決められた。

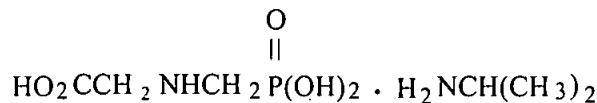
なお、日本国内での評価としては、1999年にADIが0.75 mg/kg/日(グリホサートのみ)に決定され現在に至っている。

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
- 2) 別名 商品名：クサブロー、フリーパス ; 41%グリホサートイソプロピルアミン塩液剤
試験名：MRS-195 ; 41%グリホサートイソプロピルアミン塩液剤
- 3) 化学名 IUPAC
和名：イソプロピルアモニウム-N-(ホスホメチル)グリシナート
英名：isopropylammonium N-(phosphonomethyl)glycinate
- CAS
和名：2-プロパンアミンとN-(ホスホメチル)グリシンの1:1の塩
英名：N-(phosphonomethyl)glycine compound with 2-propanamine (1:1)

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. 有効成分（グリホサート酸；純品）の物理的・化学的性状

- | | | |
|----------|--------------------------------------|--------------------|
| 1) 外観・臭気 | 白色結晶性粉末、無臭 | (官能試験) |
| | | (1998年非GLP) |
| 2) 密度 | 1.729 g/cm ³ (25 °C) | (OECD TG109 比重びん法) |
| | | (1998年非GLP) |
| 3) 融点 | 測定不能 (230~250 °C で分解) | (OECD TG102 毛細管法) |
| | | (1998年非GLP) |
| 4) 蒸気圧 | 4.5 × 10 ⁻³ Pa 以下 (80 °C) | (OECD TG104 気体流動法) |
| | | (1998年非GLP) |
| 5) 沸点 | 測定不能 (230~250 °C で分解) | (-) |
| | | (1998年非GLP) |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

6) 解離定数	pKa-1: 2.72 (25 °C) pKa-2: 5.76 (25 °C) pKa-3: 10.45 (25 °C)	(OECD TG112 滴定法)
		(1998年 非 GLP)
7) 溶解度		
(水及び有機溶媒)	水 10.9 g/L (20 °C) ヘキサン < 0.5 mg/L (20 °C) ヘプタン < 0.5 mg/L (20 °C) キシレン < 0.5 mg/L (20 °C) トルエン < 0.5 mg/L (20 °C) ジクロロメタン 3.60 mg/L (20 °C) アセトン 7.16 mg/L (20 °C) メタノール 20.8 mg/L (20 °C) エタノール 4.07 mg/L (20 °C) 酢酸エチル < 0.5 mg/L (20 °C)	(OECD TG105 フラスコ法)
		(1998年 非 GLP)
8) 分配係数	logPow -3.44 (20 °C)	(OECD TG107 フラスコ振とう法)
(n-オクタノール/水)		(1998年 非 GLP)
9) 生物濃縮性	n-オクタノール/水分配係数 < 3.5 のため提出除外	
10) 土壌吸着係数	$K_{F}^{ads} = 95.41 \sim 255.4$ $K_{Foc}^{ads} = 8596 \sim 22690$ 25 °C	(OECD TG106)
		(1996年 非 GLP)
11) 加水分解性	pH 4 : t 1/2 182 日以上 (25 °C) pH 7 : t 1/2 182 日以上 (25 °C) pH 9 : t 1/2 182 日以上 (25 °C)	(OECD TG111)
		(1996年 非 GLP)
12) 水中光分解性	純水 : 安定 (分解なし) (25 °C、40 W/m ² 、300-400 nm) 滅菌自然地表水 : 安定 (分解なし) (25 °C、40 W/m ² 、300-400 nm)	(農水省ガイドライン 2-9-16 及び 2-6-2)
		(2006年 GLP)
13) 安定性 (対熱)	150 °C まで安定	(OECD TG113)
		(1998年 非 GLP)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

14) UV、赤外、MS、NMR (H-, C-)等のスペクトル

① UVスペクトル

1998年 非 GLP)

被験物質：グリホサート純品 lot No. E-8103 (100%)

試験方法：OECDテストガイドライン101に準じて測定する。

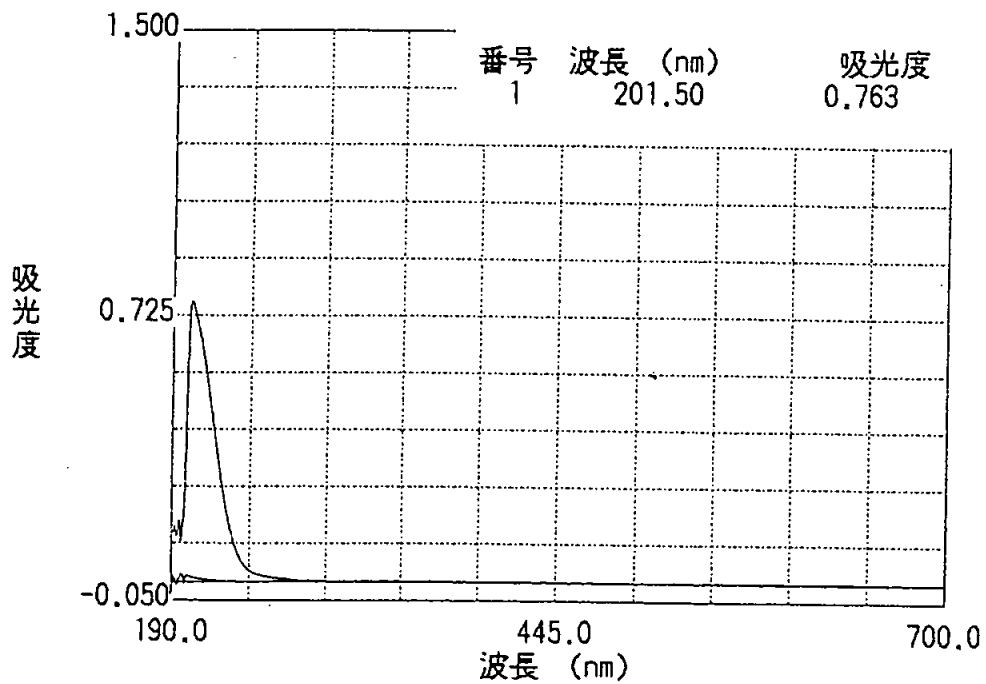
試験条件 使用機器：島津分光光度計 UV-1600PC

走査スピード：2800nm/min

スリット幅：2nm

セル：10mm 石英セル

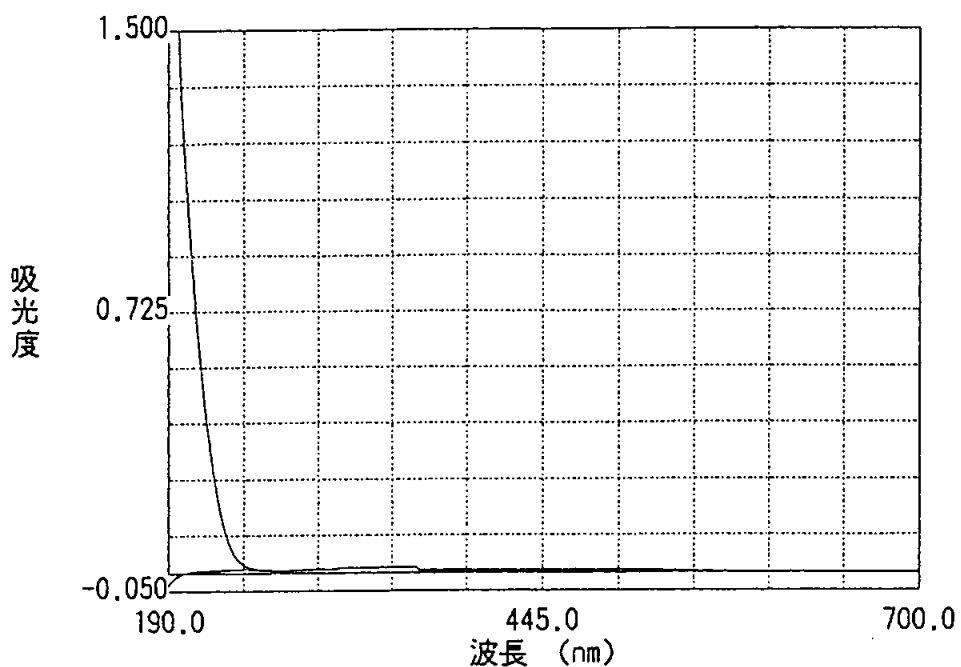
1) 176.0mg/50ml 0.1N HCl 溶液 (pH 1.5)



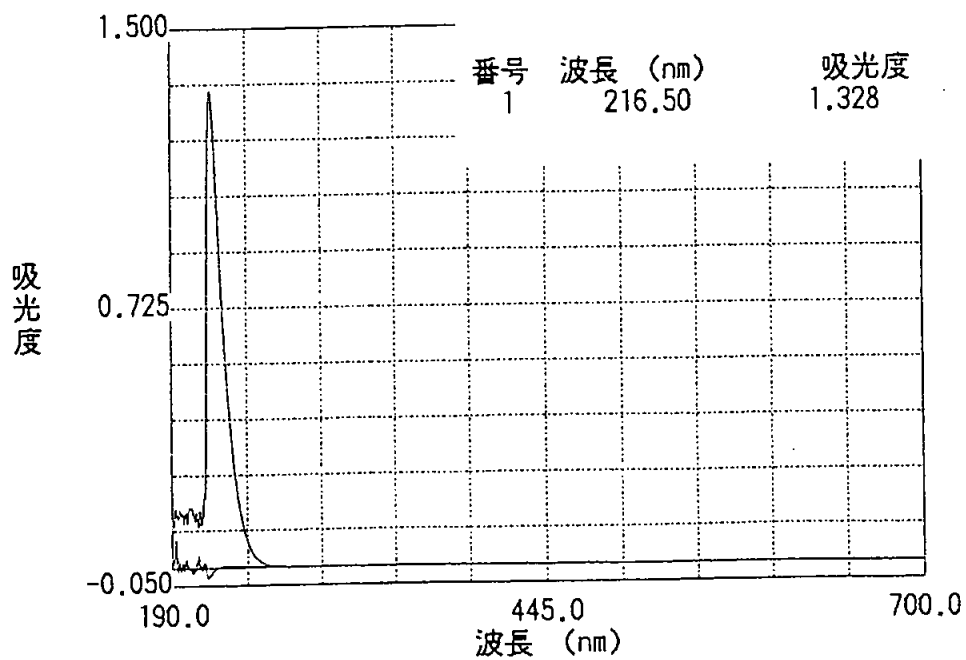
波長 (nm)	ϵ
201.5	36.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

174.4mg/50ml 蒸留水 (pH 2.1)



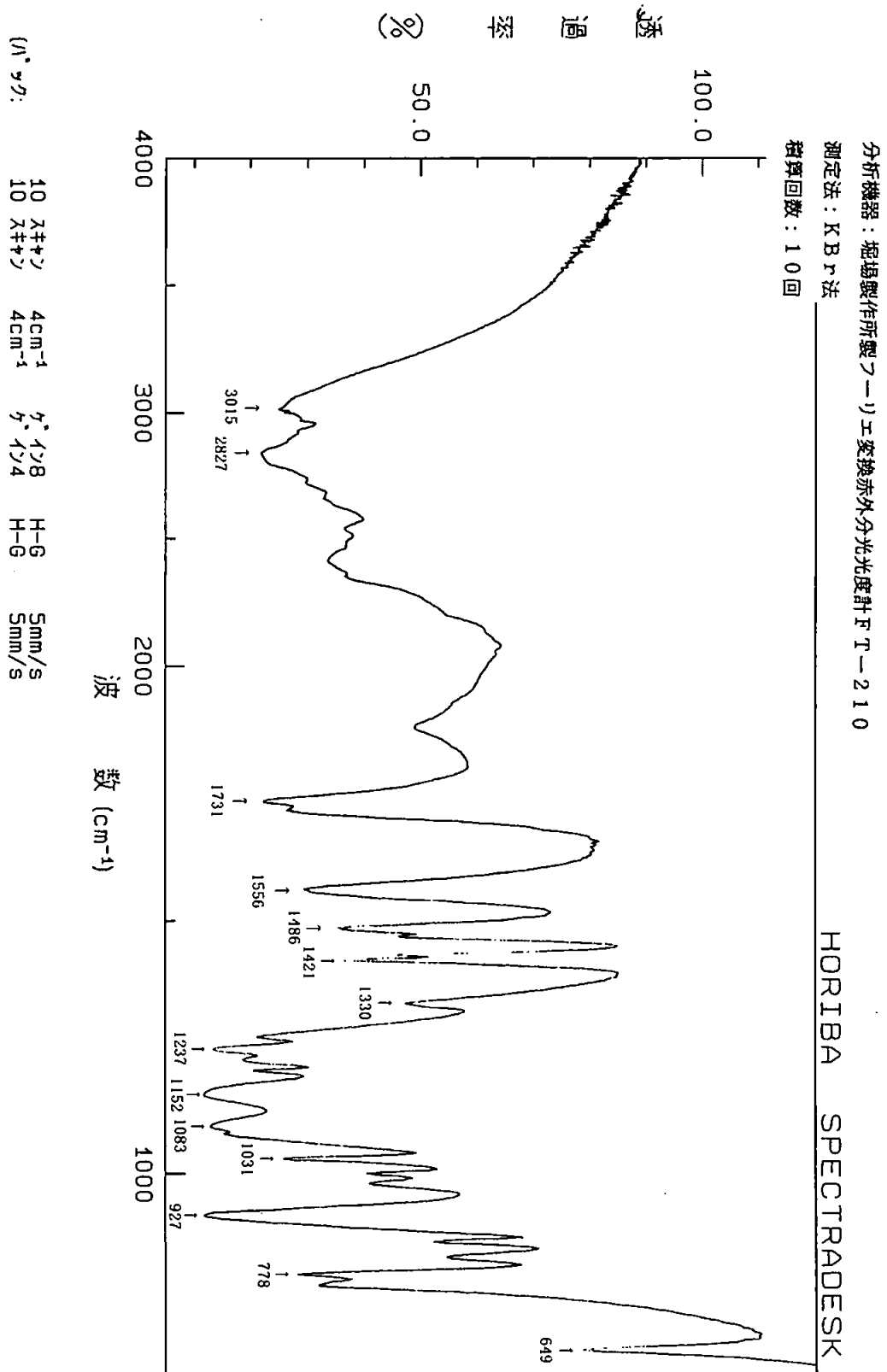
47.8mg/50ml 0.1N NaOH 溶液 (pH 12.3)



波長 (nm)	ϵ
216.5	235

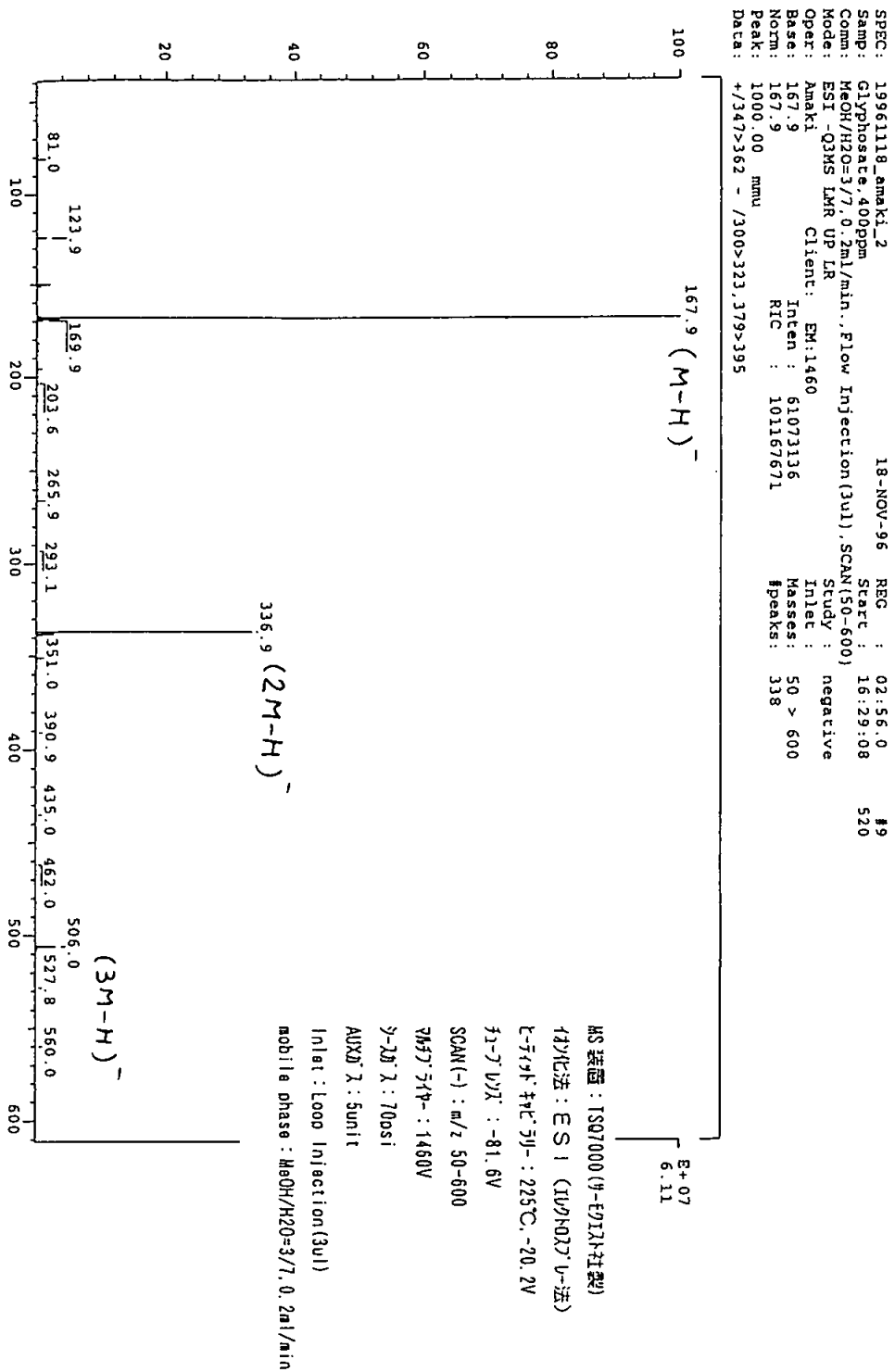
1998年 非 GLP)

②赤外吸収スペクトル



1998年 非 GLP)

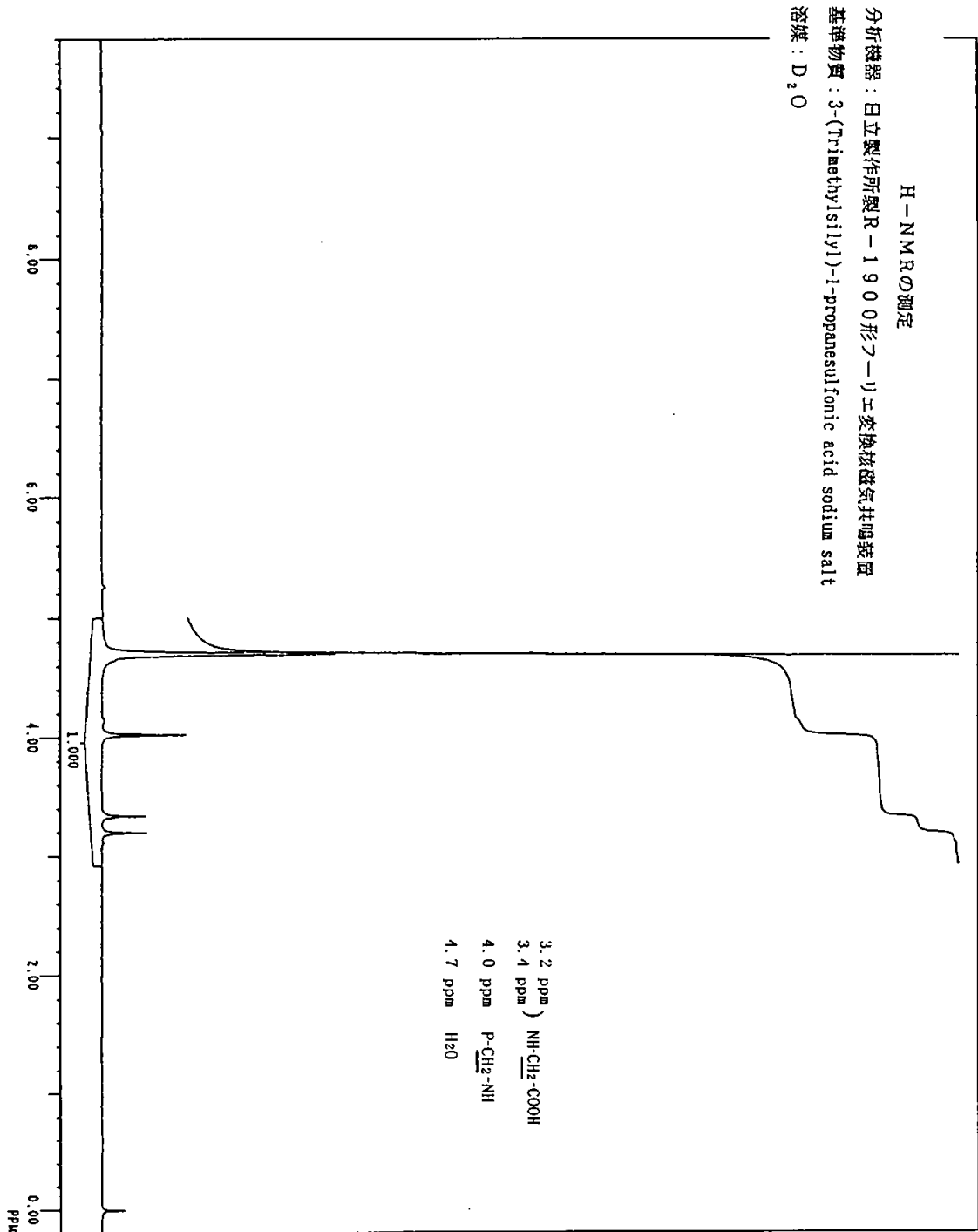
③質量スペクトル

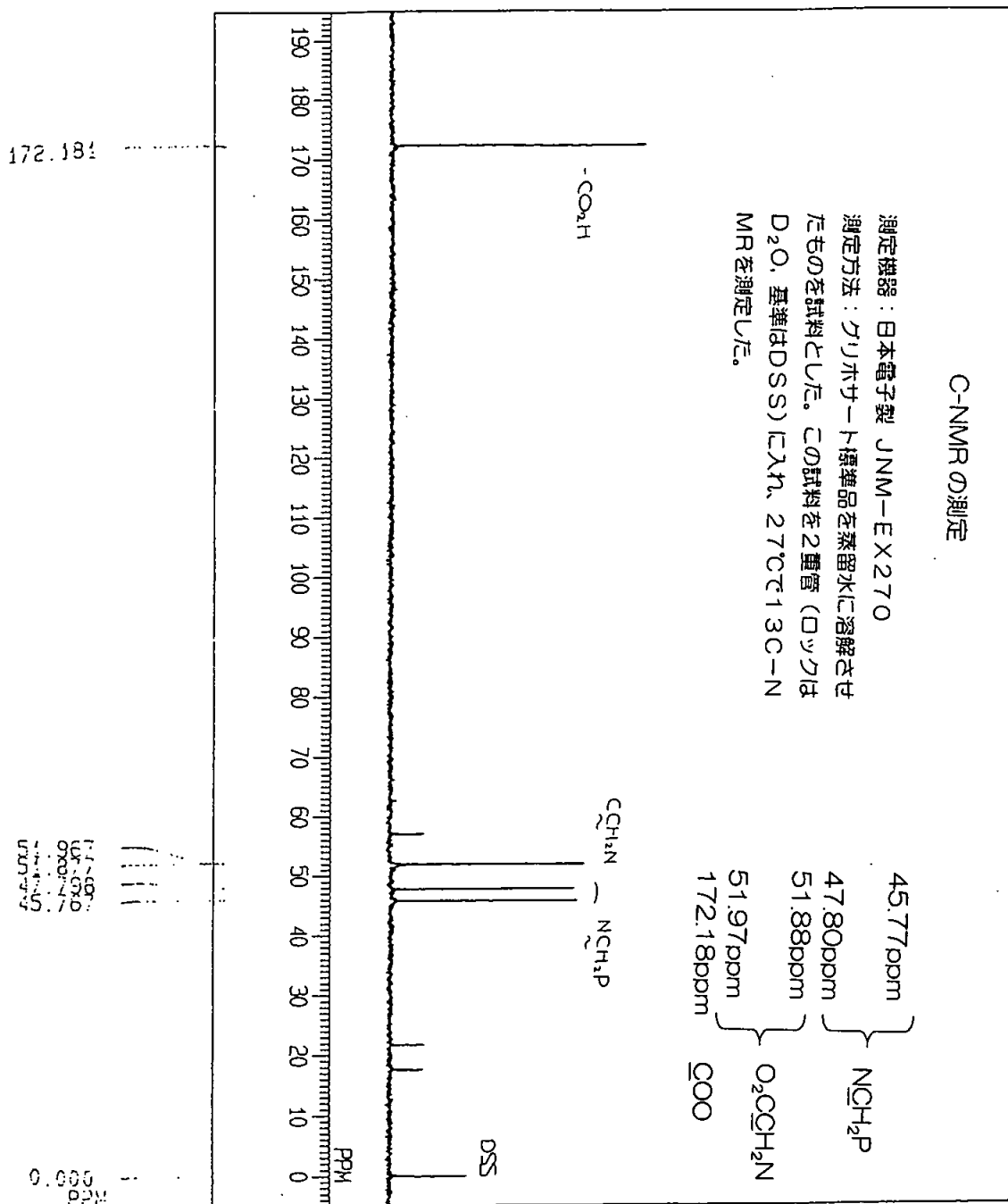


④-1 ¹H-核磁気共鳴スペクトル

(

1998年 非GLP)





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

3. 代謝物

の物理的・化学的性状

1) 水溶解度	40.8 g/L (20 °C)	(フラスコ法)
		(1999年 非 GLP)
2) 分配係数	logPow = -3.40 (20 °C)	(フラスコ振とう法)
(n-オクタノール/水)		(1999年 非 GLP)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

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 又はレンジ
有効成分	グリホサート	<i>N</i> - (ホスホノメチル) グリシン	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{HO})_2\text{PCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH} \end{array}$	$\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_5\text{P}$	169.1		
原体混在物	①						
	②						
	③						
	④						
	⑤		-				
	⑥		-				
	⑦		-				
	⑧						
	⑨						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

5. 製剤の組成

1) グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0 %液剤	
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	41.0 %
水、界面活性剤等	59.0 %
2) グリホサートイソプロピルアミン塩 1.0 %液剤	
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	1.0 %
水、界面活性剤等	99.0 %
3) グリホサートイソプロピルアミン塩・フルミオキサジン粉粒剤	
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	3.0 %
N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロパ-2- イニル-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シクロヘキサ-1- エン-1,2-ジカルボキシミド	0.10 %
鉱物質微粒等	96.9 %
4) イソウロン・グリホサートイソプロピルアミン塩・ メコプロップPイソプロピルアミン塩水和剤	
(R)-2-(4-クロロ- <i>o</i> -トリルオキシ)プロピオン酸イソプロピルアミン塩	5.0 %
3-(5-ターシャリーブチル-3-イソキサゾリル)-1,1-ジメチル尿素	25.0 %
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	40.0 %

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

イネ科、広葉を問わず、一年生雑草から多年生雑草、灌木類まで、幅広い雑草に対して非選択的に除草効果を発揮する。

2. 作用機構

散布されたグリホサートは茎葉から吸収され、同化物質の転流によって植物体内に移行し、特に細胞分裂の盛んな地下部及び地上部の成長部位に多く移行し、最終的には、タンパク質の合成を阻害して植物体を枯殺する。

3. 作用特性と防除上の利点等

グリホサートの殺草作用は非選択的にイネ科、広葉雑草を問わず、一年生雑草から多年生雑草に至るまでほとんどの雑草木に確実な効果を発揮する。しかし雑草の種類によりグリホサートの適切な薬量及び散布液濃度は異なる。

グリホサートの最大の特性は成分の地下部組織への移行が特に多く、頑固な多年生雑草の根を地下茎まで枯死させることである。

グリホサートは土壌面に落下すると直ちに土壌に吸着され不活性化し植物への作用活性が失われる。従って、土壌に吸着し不活性化したグリホサートは植物種子の発芽・発生に作用を与えることは少ない。また根部より吸収されるなどの根部害もないので、付近の有用植物や作物等に薬液が茎葉部にかからない限り影響を及ぼすことは少ない。

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

1) グリホサートイソプロピルアミン塩 (41.0%) 液剤 - フリーパス

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			
かんきつ	-	一年生雑草	収穫7日前まで (雑草生育期： 草丈30cm以下)	250 ml/10a	100 L/10a	3回以内	雑草茎葉散布	3回以内
りんごなし		一年生雑草		250~500 ml/10a	100 L/10a			
		多年生雑草		250 ml/10a	50 L/10a			
				500~1000 ml/10a	100 L/10a			
500 ml/10a		50 L/10a						
小麦	多年生イネ科雑草	耕起前まで (雑草生育期： 草丈30cm以下)	250 ml/10a	100 L/10a	1回以内	1回以内		
キャベツ	一年生雑草	耕起7日前まで (雑草生育期： 草丈30cm以下)	250 ml/10a	100 L/10a				
たまねぎ	一年生雑草	定植前まで (雑草生育期： 草丈30cm以下)	250 ml/10a	50~100 L/10a	2回以内	3回以内		
水田作物 (水田畦畔)	水田畦畔	畦畔雑草全般	収穫14日前まで (雑草生育期： 草丈30cm以下)	250~500 ml/10a	50~100 L/10a	2回以内	2回以内	
樹木等	公園庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 のり面 鉄道等	一年生雑草	雑草生育期 (草丈50cm以下)	500 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
		多年生雑草		1000 ml/10a				
		ススキ	生育期 (草丈100cm以下)	1000~2000 ml/10a	25~50 L/10a			
		スギナ	生育期 (草丈20cm程度)	2000 ml/10a				
		ササ類	生育期 (草丈50cm以下)	1000~2000 ml/10a				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	希釈倍数	使用液量	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
林木	林地、放置竹林	竹類	夏～秋期	原液	5～15 ml/本	—	竹稈注入	—

2) グリホサートイソプロピルアミン塩 1.0 %液剤 - クサトローゼ除草スプレー

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
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 のり面等	一年生及び 多年生雑草	雑草生育期 (草丈 30cm 以下)	25～40ml/m ² 〈原液散布〉	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
		スギナ		80～100ml/m ² 〈原液散布〉			
つつじ類	—	一年生雑草 及び多年生 広葉雑草 (スギナを除く)		25～40ml/m ² 〈原液散布〉		雑草 茎葉散布	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) グリホサートイソプロピルアミン塩 (41.0%) 液剤 - フリーパス

- (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、総使用回数の範囲内で使用すること。
- (2) 本剤の所定量を所定量の水にうすめ、よくかきまぜてから散布すること。泥などで濁った水は効果を低下させるので用いないこと。
- (3) 本剤使用に際しては、展着剤加用の必要はない。
- (4) 本剤は土壤中で速やかに不活性化するので、雑草発生前処理では効果がないので注意すること。
- (5) 本剤は雑草茎葉部から吸収され、植物体内を移行し、特に地下部に移行して植物全体を枯殺するため、散布前に雑草の地上部を刈り払わないこと。
- (6) 本剤は効果発現までに2~14日かかるので、誤って再散布しないこと。
- (7) ススキ、スギナ、ササ類に対する少量散布の場合は、少量散布ノズルを用いて、雑草の葉面に均一に散布すること。
- (8) 注入処理における注意事項
 - ① モウソウチクに対しては、5ml/本では効果が劣ることがあるので、所定範囲の多めの薬量を使用することが望ましい。
 - ② 処理竹から15m以内に発生したたけのこを食用に供さないこと。また縄囲いや立て札によりたけのこが採取されないようにすること。
- (9) 使用後6時間以内の降雨は効果を低下させることがあるので、天候を見極めてから散布すること。
- (10) 散布薬液の飛散、あるいは本剤の流出によって有用植物に薬害が生じることのないよう十分に注意して散布すること。
- (11) 水田への飛散、流入等により水稻に薬害を生じるので、十分注意すること。
- (12) 水源池、養殖池等に本剤が飛散・流入しないよう十分に注意すること。
- (13) 土壌が流亡したり、くずれたりする恐れのある所では使用しないこと。
- (14) 本剤の調製、散布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。
- (15) 本剤散布に用いた器具類は、使用後できるだけ早く水で十分洗っておき、他の用途に使用する場合薬害の原因にならぬよう注意すること。
- (16) 散布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (17) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とく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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2) グリホサートイソプロピルアミン塩 1.0%液剤 - クサトローゼ除草スプレー

- (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、総使用回数の範囲内で使用すること。
- (2) 本剤使用に際しては、展着剤加用の必要はない。
- (3) 本剤は土壤中で速やかに不活性化するので、雑草発生前処理では効果がないので注意すること。
- (4) 本剤は雑草茎葉部から吸収され、植物体内を移行し、特に地下部に移行して植物全体を枯殺するため、散布前に雑草の地上部を刈り払わないこと。
- (5) 本剤は効果発現までに2~14日かかるので、誤って再散布しないこと。
- (6) つつじ類に薬液が付着すると、薬害が生じるので、かからないように十分注意すること。
- (7) 使用後6時間以内の降雨は効果を低下させることがあるので、天候を見極めてから散布すること。
- (8) 散布薬液の飛散、あるいは本剤の流出によって有用植物に薬害が生じることをのぞくよう十分に注意して散布すること。
- (9) 水源池、養殖池等に本剤が飛散・流入しないよう十分に注意すること。
- (10) 散布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器、空袋等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (11) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とく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。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

1) グリホサートイソプロピルアミン塩 (41.0%) 液剤 - フリーパス

水産動植物(魚類)に影響を及ぼす恐れがあるので、養魚田周辺での使用には注意すること。

2) グリホサートイソプロピルアミン塩 1.0%液剤 - クサトローゼ除草スプレー

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ニューファム株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

試料を水抽出と同時にジクロロメタン洗浄、SCX カラムクロマトグラフィーで精製後、グラファイトカーボン/C18 連結カラムクロマトグラフィーで精製。9-フルオレニルメチルクロロホルマーで蛍光ラベル化。高速液体クロマトグラフィー（蛍光検出器）で定量。

(2) 分析対象の化合物名

① グリホサート

化学名 : N-(ホスホノメチル) グリシン

分子式 : $C_3H_8NO_5P$

分子量 : 169.1

代謝経路図中の記号 : グリホサート

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ニューファム株式会社にある。

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料 調整 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					グリホサート				合計	グリホサート				合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
					(財)日本植物調節剤研究協会					(株)化学分析コンサルタント				
水稲 (玄米) 平成 16 年度	グリホサートイソプロピルアミン塩 41%液剤 1000 ml/水 50 L/ 10 a	大阪食とみど りの総技セ	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
			4	3	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
		日植調研 福岡	0	-	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
			4	3	<0.01	<0.01				<0.01	<0.01			
水稲 (稲ワラ) 平成 16 年度		大阪食とみど りの総技セ	0	-	<0.04	<0.04				<0.05	<0.05			
			4	3	<0.04	<0.04				<0.05	<0.05			
日植調研 福岡			0	-	<0.04	<0.04				<0.05	<0.05			
			4	3	<0.04	<0.04				<0.05	<0.05			
小麦 (玄麦) 平成 18 年度	グリホサートイソプロピルアミン塩 41%液剤 500 ml/水 100 L/ 10 a	日植調研 東海	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
			3	7	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
日植調研 福岡			0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
			3	5	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
キャベツ (葉球) 平成 17 年度	グリホサートイソプロピルアミン塩 41%液剤 500 ml/水 100 L/ 10 a	日植調研 牛久	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
			1	62	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
日植調研 東海			0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
			1	102	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
たまねぎ (鱗茎) 平成 16 年度	グリホサートイソプロピルアミン塩 41%液剤 500 ml/水 50 L/ 10 a	日植調研 北海道	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
			2	130	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
			兵庫 淡路農技セ	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02		
2	176	<0.02		<0.02				<0.02	<0.02					

合計 親化合物 + AMPA (代謝物) × 1.52

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料 調整 場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					グリホサート				合計	グリホサート				合計
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
					(財)日本植物調節剤研究協会					(株)化学分析コンサルタント				
温州ミカン (果肉) 平成 17 年度	グリホサートイソプロピルアミン塩 41% 液剤 500 ml/水 100 L/ 10 a	神奈川	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
		農枝セ	3	7	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
		三重植防	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
			3	7	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
温州ミカン (外果皮) 平成 17 年度		神奈川	0	-	<0.05	<0.05				<0.02	<0.02			
		農枝セ	3	7	<0.05	<0.05				<0.02	<0.02			
		三重植防	0	-	<0.05	<0.05				<0.02	<0.02			
		3	7	<0.05	<0.05				<0.02	<0.02				
りんご (果実) 平成 16 年度	グリホサートイソプロピルアミン塩 41% 液剤 1000 ml/水 50 L/ 10 a	青森	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
		農総研	3	1	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
		神奈川	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
		東農大	3	1	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
日本なし (果実) 平成 16 年度	グリホサートイソプロピルアミン塩 41% 液剤 1000 ml/水 50 L/ 10 a	群馬	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
		千葉大	3	1	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
		神奈川	0	-	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			
		東農大	3	1	<0.02	<0.02				<0.02	<0.02			

合計 親化合物 + AMPA (代謝物) × 1.52

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

供試土壌に 0.5 M アンモニア水を加えて抽出後、抽出液をマフラスコに移し定容とする。その一部を正確に秤り取り蒸発乾固した後、蒸留水に溶かす。強酸性陽イオン交換樹脂を充填したカラムに試料を加注する。さらに蒸留水をカラムに通し、グリホサート、(グリホサート) の出現する分画を分取する。試料を蒸発乾固し、正確に計った酢酸ナトリウム水溶液、9-フルオロニルフルクロホルマートのアセトン溶液を加える。40℃で20分間蛍光誘導体化反応させた後、試料に酢酸エチルを加え数分間振とうした後、蛍光検出器付きのHPLCに注入し、ピーク面積からグリホサート濃度を算出した。(グリホサート) については分子式補正し、グリホサートの濃度に換算した値を算出し、グリホサートの分析値と合わせて総グリホサート濃度を算出した。

(2) 分析対象の化合物

① グリホサート

化学名 : N-(ホスホノメチル) グリシン

分子式 : $C_3H_8NO_5P$

分子量 : 169.1

代謝経路図中の記号 : グリホサート

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ニューファム株式会社にある。

3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期：グリホサート

火山灰埴壤土 31日
 洪積砂壤土 1日未満
 グリホサート + 火山灰埴壤土 32日
 洪積砂壤土 1日

分析機関：

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経 過 日 数	分析値 (ppm)				合計	
					親化合物		グリホサート			
					濃度	回数	最高値	平均値		最高値
2	長野県 畜産試験所 (火山灰埴壤土) 畑地 平成8年度	純品	150 ppm溶液 1.2 ml/容器 27℃	0	-	<0.05	<0.05			
				1	0	2.70	2.68			
				1	3	1.52	1.51			
				1	7	0.32	0.31			
				1	14	0.95	0.94			
				1	30	1.42	1.40			
				1	45	0.76	0.74			
				1	60	0.53	0.52			
2	福岡県 農業総合試験所 (洪積砂壤土) 畑地 平成8年度	純品	150 ppm溶液 1.2 ml/容器 27℃	0	-	<0.05	<0.05			
				1	0	2.56	2.50			
				1	3	0.38	0.38			
				1	7	0.10	0.10			
				1	14	0.05	0.05			
				1	31	<0.05	<0.05			
				0	-	<0.05	<0.05			
				1	0	2.55	2.54			
1	1	0.82	0.82							
1	2	0.40	0.40							
1	3	0.25	0.25							

合計 親化合物 + ×

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

②圃場試験

推定半減期：グリホサート

火山灰埴壤土 6日

洪積砂埴土 9日

グリホサート +

火山灰埴壤土 6日

洪積砂埴土 17日

分析機関：

No.	試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日 数	分析値 (ppm)				合計	
					親化合物					
					グリホサート					
					濃度	回数	最高値	平均値		最高値
1	長野県 畜産試験所 (火山灰埴壤土) 畑地 平成8年度	41 %液剤	1000 mL/10 a 2回処理	0	-	<0.05	<0.05			
				2	0	6.36	6.21			
				2	3	5.97	5.95			
				2	7	2.48	2.35			
				2	14	1.55	1.53			
				2	30	2.97	2.96			
				2	60	1.89	1.88			
2	90	0.15	0.15							
1	福岡県 農業総合試験所 (洪積砂埴土) 畑地 平成8年度	41 %液剤	1000 mL/10 a 2回処理	0	-	<0.05	<0.05			
				2	0	3.05	3.00			
				2	3	1.60	1.54			
				2	7	1.92	1.90			
				2	14	1.08	1.05			
				2	30	0.55	0.55			
				2	60	0.10	0.10			
2	90	0.12	0.12							

合計 親化合物 +

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 (℃)	LC50 又は EC50 (mg/l) [0内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	備考 ・頁
						24h	48h	72h	96h		
有 1-1 GLP	魚類急性毒性 試験 原体 ^a (%)	コイ	14	半止 水	20.6 ～ 21.2	>100 (>95.7)	>100 (>95.7)	>100 (>95.7)	>100 (>95.7)	(2006)	27
有 1-3 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 ^a (%)	オオミジンコ	20	止水	19.5	>100 (>96)	>100 (>96)	/	/	(1995)	28
有 1-4 GLP	藻類生長阻害 試験 原体 ^a (%)	<i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振と う培 養	22	ErC50 (0-72h) EbC50 (0-72h) NOECr NOECb	54 (52) 48 (46) 32 (30.7) 10 (9.6)			(1995)	29
有 1-5	魚類急性毒性 試験 液剤 (41.0 %)	コイ	10	止水	22.8 ～ 23.6	18	15	15	15	(1996)	30
有 1-6 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 液剤 (41.0 %)	オオミジンコ	20	止水	21.0	31	8.5	/	/	(1998)	31
有 1-7 GLP	藻類生長阻害 試験 液剤 (41.0 %)	<i>S. subspicatus</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振と う培 養	24	ErC50 (0-72h) EbC50 (0-72h) NOEC	31 16 6.25				32
有 1-8 GLP	魚類急性毒性 試験 液剤 (1.0 %)	コイ	10	半止 水	22.3 ～ 23.5	>1000	>1000	>1000	>1000	(2001)	33
有 1-9 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 液剤 (1.0 %)	オオミジンコ	20	止水	20.3 ～ 20.5	>1000	>1000	/	/	(2001)	34
有 1-10 GLP	藻類生長阻害 試験 液剤 (1.0 %)	<i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振と う培 養	23.5 ～ 23.8	ErC50 (24-48h) (24-72h) EbC50 (0-72h) NOECr NOECb	190 198 105 100 12.5			(2001)	35

^a: 原体 = グリホサート酸

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(参考)

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 (℃)	LC50 又は EC50 (ppm) [()内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	備考 ・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
有 1-2	魚類急性毒性 試験 原体 (%)	コイ	10	止水	20.0 ～ 21.2	720 (688.0)	700 (668.9)	660 (630.7)	620 (592.7)	(1996)	-
有 1-2	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 (%)	ミジンコ	20	止水	25	510 (487.4)	/	/	/	(1996)	-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 有 1-1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：グリホサート酸 (純度)

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群 14 匹 (7 匹×2 連)、平均体長：4.2cm (標準偏差 0.1)、

平均体重：2.05 g (標準偏差 0.13)

方法：試験は、委員会指令 92/69/EEC C.1 法に引用されている OECD 化学物質についての試験ガイドライン No. 203 「魚類急性毒性試験」 (1992) および日本国農林水産省 (JMAFF) 毒性試験に関する試験ガイドライン 2-7-1.12 農産第 8147 号、2000 年 11 月 24 日 (13 生産第 3986 号、2001 年 10 月 10 日により一部改正) に従った。グリホサート酸の 1 試験濃度区および無処理対照区を設け、設定水温 21±1℃、照明時間 16 時間の半止水式で行った。暴露期間は 96 時間とし、暴露開始 24、48 および 72 時間後に試験液を交換した。試験液の調製は、グリホサート原体 4.0 g を脱塩素水道水に溶解させ 1 L の保存原液とし、その 500 mL を 20 L の脱塩素水道水に分散攪拌した。設定濃度となるように所定量の試験液を準備した。なお、試験期間中に試験液の被験物質の濃度を経時的に測定した。

試験水温：20.6 ~ 21.2℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100	
	平均実測濃度	96.1	
LC50* (mg/L) [95%信頼限界]	24h	> 100 [-]	(>95.7 [-])
	48h	> 100 [-]	(>95.7 [-])
	72h	> 100 [-]	(>95.7 [-])
	96h	> 100 [-]	(>95.7 [-])
NOEC* (mg/L)	100		

- : 求められなかった ()内は有効成分換算値

* : 設定濃度に基づく値

症状は何ら認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 96.2 mg/L (設定濃度の 96.2%)、24 時間目の換水前は 91.6 mg/L (設定濃度の 91.6%)、試験終了時 (96 時間目) は 98.3 mg/L (設定濃度の 98.3%) であった。

(資料 有 1-3)

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

被験物質：グリホサート酸 (純度)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：試験は、EEC 指令 92/69, Part C. 2. “ミジンコ類急性遊泳阻害” 及び OECD ガイドライン No. 202: “*Daphnia* sp., 急性遊泳阻害試験” (1984 年 4 月 4 日採択) に準じて行った。グリホサート酸の 3 試験濃度区および無処理対照区を設け、対照区と 100 mg/L 区は 2 連制、1, 10 mg/L 区は 1 連 (10 頭) とし、設定水温 18~22℃、±1℃に維持、照明時間 16 時間の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間暴露を行った。

被験物質 31.1 mg を ISO 培地 300 mL に添加して作成した 100 mg/L 原液を用いて試験液を調製した。なお、試験期間中に 100mg/L 区の試験液中被験物質濃度を試験開始時と終了時に測定した。

試験水温：19.5℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1	10	100
	平均実測濃度			110
EC50* (mg/L) [95%信頼限界]	24h		> 100 [-]	(>96 [-])
	48h		> 100 [-]	(>96 [-])
NOEC (mg/L)	記載なし			

- : 求められなかった ()内は有効成分換算値

* : 設定濃度に基づく値

平均実測濃度の空欄：濃度測定実施なし

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 112 mg/L (設定濃度の 112%)、試験終了時は 109 mg/L (設定濃度の 109%) であった。

(資料 有 1-4)

3) 藻類生長阻害試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

被験物質：グリホサート酸 (純度)

供試生物：緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧学名 *Selenastrum capricornutum*), 株名 CCAP278/4)

方法：試験は、EEC 指令 92/69, Part C-3 ‘藻類生長阻害試験’ (1992 年 12 月採択)、OECD ガイドライン No. 201 ‘藻類生長阻害試験’ (1984 年 6 月 7 日採択) および ISO 国際標準 8692 “水質- *Selenastrum capricornutum* 生長阻害試験” 第 1 版 1989 年 11 月 15 日に準じて行った。ISO 培地を用いてグリホサート酸の 5 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 3 連制とし、連続振とう培養下、設定温度 22 °C、照度約 7000 ~ 8000Lux の連続照明で行った。暴露期間は 72 時間とした。

被験物質 49.8 mg を OECD 液体培地 500 mL に添加して得られた 100 mg/L 液を試験原液とした。この原液の所定量を ISO 液体培地に添加し、次いで緑藻懸濁液 0.27mL を添加した。試験液の最終容量は 50mL/容器となるよう調製した。なお、試験開始時と終了時に 10, 32 および 100mg/L 区試験液の被験物質の濃度を測定した。

試験水温：22 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	10	18	32	56	100
	平均実測濃度	10.4		34.7		109
ErC50* (mg/L) [95 %信頼限界]		(0-72h)	54 [51~58]、(52 [49~56])			
EbC50* (mg/L) [95 %信頼限界]		(0-72h)	48 [43~54]、(46 [41~52])			
NOECr* (mg/L)		32				
NOECb* (mg/L)		10				

()内は有効成分換算値

* : 設定濃度に基づく値

平均実測濃度の空欄：濃度測定実施なし

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時は 10.6, 34.9, 108 mg/L (設定濃度の 106~109%)、試験終了時は 10.3, 34.6, 111 mg/L (設定濃度の 103~111%) 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ニューファム株式会社にある。

4) 単剤の水産動植物への影響に関する試験

(資料 有 1-5)

①コイを用いた急性毒性試験

試験機関：

報告書作成年：1996年

被験物質：グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0 %液剤

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、平均体長：4.3±0.2 cm、平均体重：1.09±0.20 g

方法：試験は、農林省農政局長通達 40 農政 B 第 2735 号「魚類に対する毒性試験法」に準じて実施した。被験物質の 3 試験濃度区と対照区を設け、設定水温 23 °C の止水式で、暴露期間は 96 時間とした。

試験水温：22.8~23.6 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	10, 18, 32
LC50* (mg/L) [95 %信頼限界]	24h	18 [-]
	48h	15 [-]
	72h	15 [-]
	96h	15 [-]
NOEC* (mg/L)		10

*：設定濃度に基づく値 -：求められなかった

特記すべき症状は認められなかった。

(資料 有 1-6)

②ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

被験物質：グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0 %液剤

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：試験は、委員会指令 92/69/EEC、方法 C. 2. “ミジンコ類急性遊泳阻害” 及び OECD ガイドライン No. 202：“Daphnia sp.、急性遊泳阻害試験及び繁殖試験、Part 1” (1984 年 4 月 4 日採択) に従って行った。被験物質の 9 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 2 連制とし、設定水温 20 ± 1 °C、照明時間 16 時間の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間暴露を行った。

被験物質 200 mg を希釈水に分散させ、容量を 2 L に調製して 100 mg/L の原液とし、この原液をさらに希釈して各試験液とした。

試験水温：21.0 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1. 0、1. 8、3. 2、5. 6、10、18、32、56、100	
EC50* (mg/L)		24h	31 [26~37]
[95 %信頼限界]		48h	8. 5 [7. 0~10]
NOEC* (mg/L)		3. 2	

*：設定濃度に基づく値

平均実測濃度の空欄：濃度測定実施なし

症状としては遊泳阻害が認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定は 1. 0、3. 2、10、32、100 mg/L 区について実施した。

暴露開始時は 0. 861、3. 13、10. 2、31. 9、97. 4 mg/L (設定濃度の 86~102 %)、試験終了時は 0. 812、3. 06、8. 99、28. 5、83. 9 mg/L (設定濃度の 81~96 %)であった。

(資料 有 1-7)

③藻類生長阻害試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998年

被験物質：グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0 %液剤

供試生物：緑藻 (学名 *Scenedesmus subspicatus*, 株名 CCAP276/20)

方法：試験は、委員会指令 92/69/EEC, 方法 C-3 ‘藻類生長阻害試験’ 及び OECD ガイドライン No. 201 ‘藻類生長阻害試験’ (1984年6月7日採択) に従って行った。OECD 培地を用いて被験物質の5試験濃度区および無処理対照区を設け、各区3連制とし、連続振とう培養下、設定温度 24 ± 1 °C、照度約 7000 Lux の連続照明で行った。暴露期間は72時間とした。

被験物質 100 mg を OECD 培地に分散させ、容量を 1 L に調製して 100 mg/L の原液とした。さらにこの原液を希釈して 6.25, 12.5, 25 及び 50 mL の原液を調製した。各原液 250 mL をそれぞれ緑藻懸濁液 250 mL に分散させて濃度 3.125, 6.25, 12.5, 25 及び 50 mg/L の試験溶液とした。

試験水温：24 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	3.125, 6.25, 12.5, 25, 50
ErC50* (mg/L) [95 %信頼限界]		(0-72h) 31 [-]
EbC50* (mg/L) [95 %信頼限界]		(0-72h) 16 [-]
NOEC* (mg/L)		6.25

* : 設定濃度に基づく値 - : 求められなかった

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時は 2.71, 5.70, 11.4, 23.0, 46.6 mg/L (設定濃度の 87~93 %)、試験終了時は 2.66, 5.62, 11.0, 22.5, 44.8 mg/L (設定濃度の 85~90 %) であった。

(資料 有 1-8)

④コイを用いた急性毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

被験物質：グリホサートイソプロピルアミン塩 1.0 %液剤

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：4.5±0.17 cm、体重：1.0±0.16 g

方 法：試験は「農薬の登録申請に係る試験成績について (別添) 農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 水産動植物への影響に関する試験 魚類急性毒性試験 (2-7-1) (平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)」に準じて実施した。被験物質の 5 試験濃度区と対照区を設け、設定水温 23±1 °C、曝露開始 2 日後に試験液の全量を交換する半止水式で行い、曝露期間は 96 時間とした。ガラス棒で尾柄部に軽く触れても反応のない個体を死亡とみなした。試験液の調製は、試験容器に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後攪拌し行った。

試験水温：22.3~23.5 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	62.5、125、250、500、1000
LC50* (mg/L) [95 %信頼限界]	24h	> 1000 [-]
	48h	> 1000 [-]
	72h	> 1000 [-]
	96h	> 1000 [-]
NOEC* (mg/L)		250

*：設定濃度に基づく値 -：求められなかった

症状としては、活動度の低下が観察された。

(資料 有 1-9)

⑤ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

被験物質：グリホサートイソプロピルアミン塩 1.0 %液剤

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 試験は「農薬の登録申請に係る試験成績について (別添) 農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 水産動植物への影響に関する試験 ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (2-7-2) (平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)」及び「OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 2: Effects on Biotic Systems, 202 "Daphnia sp., Acute Immobilisation Test and Reproduction Test", 1984」に準じて実施した。被験物質の 3 試験濃度区および無処理対照区を設け、各区 4 連制とし、設定水温 20 ± 1 °C、照明時間 16 時間の止水式で行った。生後 24 時間以内のミジンコ幼体を用い、48 時間暴露を行った。

被験物質を密度 (1.01 (25 °C)) 換算して必要量を分取した後、試験容器に入れた希釈水に添加、攪拌して調製した。調製は試験容器毎に行った。

試験水温：20.3~20.5 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100, 316, 1000
EC50* (mg/L)		24h > 1000 [-]
[95 %信頼限界]		48h > 1000 [-]
NOEC* (mg/L)		316

*：設定濃度に基づく値 -：求められなかった

症状として活動度の低下が認められた。

(資料 有 1-10)

⑥藻類生長阻害試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001年

被験物質：グリホサートイソプロピルアミン塩 1.0 %液剤

供試生物：緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* [旧学名 *Selenastrum capricornutum*], 株名 ATCC22662)

方法：試験は「農薬の登録申請に係る試験成績について (別添) 農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針 水産動植物への影響に関する試験 藻類生長阻害試験 (2-7-3) (平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)」及び「OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 2: Effects on Biotic Systems, 201 “Alga, Growth Inhibition Test”, 1984」に準じて実施した。OECD 培地を用いて被験物質の 6 試験濃度区および対照区を設け、各区 3 連制とし、振とう培養下、設定温度 23±2 °C、照度約 4000 Lux の連続照明で行った。暴露期間は 72 時間とした。被験物質を密度 [1.01 (25 °C)] 換算して必要量を分取した後、培地と混合して 2000 mg/L の試験原液を調製した。この試験原液を攪拌しながら分取し、試験容器に入れた培地と混合して各試験液を調製した。調製は試験容器毎に行った。

試験水温：23.5～23.8 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	12.5, 25.0, 50.0, 100, 200, 400
ErC50* (mg/L)		(24-48h) 190 [156~231]
[95 %信頼限界]		(24-72h) 198 [116~338]
EbC50* (mg/L)		(0-72h) 105 [-]
[95 %信頼限界]		
NOECr* (mg/L)		100
NOECb* (mg/L)		12.5

*：設定濃度に基づく値 -：求められなかった

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	供試生物	一試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験の実施機関 及び報告年
有 3-1	蚕 春嶺 1号× 鐘月 1号 蠶蚕 (試験終了 時 3 齢)	9~10 頭 /反復 3 反復	グリホサートイフ ロピルミン塩 41 %液剤	経口毒性: 50, 100, 200 倍希 釈液に桑葉を浸漬後風乾し、 72 時間添食。その後は新鮮 な桑葉で飼育。	200 倍希釈では影響 なし。 100 倍希釈では発育 抑制あり。 50 倍希釈では 2 日目 に全例死亡。	(1996)
有 2-1 GLP	ミツバチ	10 頭 /反復 3 反復	原体 (%)	経口毒性: 50% 蔗糖溶液に溶 解し、1. 25, 2. 5, 5, 10, 20 及び 40 μ g/Bee の用量で与 えた。	影響なし LC50 (48 時間) > 40 μ g/Bee	(1996)
				接触毒性: 界面活性剤及び緩 衝液に溶解し、0. 625, 1. 25, 2. 5, 5, 10 及び 20 μ g/Bee の用量で胸郭背部に 1 また は 2 μ L/Bee 滴下。	影響なし LC50 (48 時間) > 20 μ L/Bee	
有 4-1	ナミテントウ 若令幼虫	10 頭 /反復 3 反復	原体 (%)	散布葉接触法: 原体を蒸留水 に懸濁し、ハクサイの葉に 410 g/10 a 相当量を均一に 散布。葉片を切り取り供試虫を 放飼。	影響なし (15 日後の補正死亡 率 10. 7 %)	(2002)
有 4-2	チリカブリダ ニ	10 頭 /反復 10 反復	原体 (%)	散布葉接触法: 原体を蒸留水 に懸濁し、インゲンの葉に 410 g/10 a 相当量を均一に 散布。葉片を切り取り供試虫を 放飼。	影響なし 死亡率 0 % (24 時間後)	(2002)
有 4-3	オンシツツヤ コバチ 羽化 24 時間 以内の成虫	10 頭 /反復 7 反復	原体 (%)	散布葉接触法: 原体を希釈 し、トマトの葉に 410 g/10 a 相当量を均一に散布。風乾 後、供試虫を放飼。	影響なし (24 時間後の補正死 亡率 2. 9 %)	(2002)
	オンシツツヤ コバチ マミー	78~101 頭/反復 7 反復	原体 (%)	マミーカード 浸漬法: 原体 0. 492 g を蒸留水 30 mL に溶解し、マ ミーカードを 10 秒間浸漬。 風乾後、羽化成虫数を調べた。	影響なし (12 日後の補正羽化 率 102. 7 %)	(2002)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

3. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量 (mg/kg)	観察され た影響等	試験機関 (報告年)
有 5-1 GLP	急性経口毒性 試験 原体 () (%)	ウズラ	雌雄 各 5 羽	強制経口 投与	2000	雌雄とも LD ₅₀ >2000	なし	(1996)
有 5-2 GLP	急性経口毒性 試験 原体 () (%)	マガモ	雌雄 各 5 羽	強制経口 投与	2000	雌雄とも LD ₅₀ >2000	なし	(1996)

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) グリホサートイソプロピルアミン塩 (41.0%) 液剤 - フリーパス

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 使用の際は、農薬用マスク、手袋、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。
- (3) 公園、堤とう等で使用する場合は、使用中及び使用后（少なくとも使用当日）に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (4) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

2) グリホサートイソプロピルアミン塩 1.0% 液剤 - クサトローゼ除草スプレー

- (1) 人に向かって噴射しないこと。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 散布の際は、農薬用マスク、手袋、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。
- (4) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (5) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

2. 解毒法及び治療法

グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0% 液剤が眼粘膜に接触して生じる刺激性は、水による洗眼によって軽減することが可能である。

3. 製造時、使用時等における事故例

グリホサートイソプロピルアミン塩 41.0% 液剤の製造時および使用時等における事故例はない。

VIII. 毒性

(毒性試験一覧)

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1995年)	44
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1995年)	45
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	(1995年)	46
1-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	♂, ♀ 4960 mg/m ³	♂, ♀ >4960 mg/m ³	(1995年)	47
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	背部貼付	0.5 g	軽度	(1995年)	49
3-1 (GLP)	皮膚感受性 Maximization法 48時間観察	モルモット	検体群 ♀20 陽性対照群 ♀10	皮内感作 : 0.195 % 経皮感作 : 60 % 惹起 : 60, 30 %		陰性	(2006年)	50
3-2 (GLP)	皮膚感受性 Buehler法 48時間観察	モルモット	検体群 ♀20 陽性対照群 ♀10	感作 : 50 % (W/W) 溶液 0.5 ml を3回処理 惹起 : 25, 50 % (W/W) 溶液を 0.5 ml		陰性	(1995年)	52
Ex 1-5	急性神経毒性	【除外理由】ラットにおける90日間反復経口投与神経毒性試験の結果、特異的な神経毒性を示唆する所見がないため。						54
Ex 1-6	急性遅発性神経毒性	【除外理由】急性毒性試験等他の試験成績から、当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有さないため。						55
4-1 (GLP)	亜急性毒性 13週	ラット	♂10 ♀10	飼料混入	0, 1000, 10000, 50000 ppm ♂ 0, 79, 730, 3706 (mg/kg/日) ♀ 0, 90, 844, 4188 (mg/kg/日)	1000 ppm ♂ 79 (mg/kg/日) ♀ 90 (mg/kg/日)	(1996年)	56
4-2 (GLP)	亜急性毒性 13週	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口 (カプセル)	0, 30, 300, 1000	♂:300 ♀:300	(2007年)	63
4-5 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 3ヵ月	ラット	♂10 ♀10	飼料混入	0, 1000, 5000, 20000 ppm ♂:0, 77, 395, 1499 ♀:0, 78, 404, 1555	♂♀ : 20000 ppm ♂:1499 ♀:1555 神経毒性なし	(2006年)	71
Ex 4-6	28日反復投与 遅発性神経毒性	【除外理由】急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められるため。						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ニューファム株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
5-1 (GLP)	慢性毒性 52週	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口 (カブ・ル)	0, 30, 125, 500	♂: 500 ♀: 500	(2007年)	77
5-2 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性 24ヵ月	ラット	♂63 (最高濃度群は72) ♀63 (最高濃度群は72)	飼料混入	0, 1500, 5000, 15000 ppm ♂: 0, 85.5, 285.2, 1077.4 ♀: 0, 104.5, 348.6, 1381.9	♂♀: 15000 ppm ♂: 1077.4 ♀: 1381.9 発がん性なし	(2009年)	81
5-3 (GLP)	発がん性 24ヵ月	マウス	♂51 ♀51	飼料混入	0, 500, 1500, 5000 ppm ♂: 0, 71.4, 234.2, 810 ♀: 0, 97.9, 299.5, 1081	♂♀: 5000 ppm ♂: 810 ♀: 1081 発がん性なし	(2009年)	103
6-1 (GLP)	繁殖 2世代	ラット	♂28 ♀28	飼料混入	0, 1500, 5000, 15000 ppm P♂: 0, 95, 320, 959 ♀: 0, 116, 389, 1165 F ₁ ♂: 0, 114, 382, 1167 ♀: 0, 136, 457, 1380	親動物: 児動物: ♂♀ 15000 ppm ♂: 959 ♀: 1165 繁殖毒性なし	(2007年)	114
6-2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	経口	0, 100, 500, 1000 (mg/kg/日)	母体: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし	(1996年)	122
6-3 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ 18	経口	0, 50, 200, 400 (mg/kg/日)	母体: 50 胎児: 400 催奇形性なし	(1996年)	126

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
7-1 [GLP]	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌:TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌:WP2 <i>uvr</i> ⁻ A		<i>in vitro</i>	0, 50, 150, 500, 1500, 5000 μ g/プレート	陰性	(1996年)	130	
7-2 [GLP]	変異原性 染色体異常誘発	チャイニーズハムスター肺 由来細胞 (CHL/IU)		<i>in vitro</i>	直接法及び 代謝活性化法 0, 312.5, 625, 1250 μ g/ml	陰性	(1996年)	133	
7-3 [GLP]	変異原性 小核試験	マウス	♂ 7	腹腔内	0, 150, 300, 600	陰性	(2006年)	136	
7-4 [GLP]	変異原性 DNA 修復試験	枯草菌 (M-45 <i>recE</i> ⁻ , H-17 <i>rec</i> ⁺)		<i>in vitro</i>	0, 7.5, 15, 30, 60, 120, 240 μ g/ディスク	陰性	(1995年)	138	
8-1 [GLP]	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系/一般状態	ラット Irwin 法	♂♀ 5	経口	0, 5000	影響なし	(1996年)	140
		循環器	ラット	♂♀ 5	経口	0, 5000	影響なし		
		骨格筋	ラット	♂ 3	<i>ex vivo</i> (大動脈注入)	0, 12 mg/ml	筋弛緩作用なし		
		血液	ラット	♂♀ 5	経口	0, 5000	影響なし		
		摘出腸管	モルモット	♂ 3	<i>in vitro</i>	4.26×10 ⁻¹ M 7.10×10 ⁻¹ M 1.42×10 ⁻³ M 2.84×10 ⁻³ M	-		

M : mol/L

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-7 [GLP]	急性毒性 41%液剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1992年)	143
1-8 [GLP]	急性毒性 41%液剤 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1992年)	144
1-9 [GLP]	急性毒性 41%液剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ : 4000	♂♀ : >4000	(1992年)	145
2-2 [GLP]	皮膚刺激性 41%液剤 3日間観察	ウサギ	♂ 2 ♀ 4	背部貼付 (無傷)	0.5g	軽度	(1995年)	146
2-3 [GLP]	眼刺激性 41%液剤 14日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 2, ♀ 4 洗眼群 ♂ 1, ♀ 2	点眼 洗眼群: 2~3分後 に洗眼	0.1 ml/片眼	中等度刺激性 洗眼効果あり	(1994年)	148
3-3 [GLP]	皮膚感作性 41%液剤 Buehler 法 48時間観察	モルモット	検体群 ♀ 20 陽性対照群 ♀ 10	感作:原液 0.5 ml を 3 回処 理 惹起:原液及び 75% (V/V) 溶 液を 0.5 ml		陰性	(1995年)	151

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(参考資料)

原体を用いる試験の被験物質に「グリホサート酸」を用いることへの理由書

ニューファム株式会社

グリホサートイソプロピルアミン塩は希釈液などの水溶液中ではグリホサートイオンとイソプロピルアミンイオンに完全に解離している。このことは、電気伝導度の測定により推測することが出来る(参考資料1)。従って、薬剤散布液中において、グリホサートイソプロピルアミン塩としては存在せず、グリホサートイオンとイソプロピルアミンイオンとして存在する。

グリホサートイソプロピルアミン塩は強電解質であることから、水溶液中では、ほぼ 100 %解離しており、グリホサートイオンとイソプロピルアミンイオンの状態で存在する。グリホサートイソプロピルアミン塩およびグリホサート酸に塩酸を添加したときの pH 変化からも、pH 2 付近においてグリホサートイソプロピルアミン塩はグリホサートイオンとイソプロピルアミンイオンに解離しており、その構成要素であるグリホサートとイソプロピルアミンそれぞれの化学平衡に従って存在している(参考資料2)。

グリホサートイソプロピルアミン塩を生体内に投与した場合、胃液中に溶解してグリホサートイオンとイソプロピルアミンイオンに解離する。胃中ではきわめて強い酸性の状態であるためグリホサートの化学平衡は、グリホサートイオンからグリホサート酸に傾いていると考えられる。すなわち、pH 1(胃中の pH) 溶液中ではグリホサート酸の解離定数 $pK_{a-1}=2.72$ (25℃)、 $pK_{a-2}=5.76$ (25℃)、 $pK_{a-3}=10.45$ (25℃) であるためグリホサート酸とグリホサート陰イオン(一価)の比率が 53 : 1、グリホサート陰イオン(一価)とグリホサート陰イオン(二価)の比率は 5.8×10^4 : 1、グリホサート陰イオン(二価)とグリホサート陰イオン(三価)の比率は 2.8×10^9 : 1 で存在する。実質的にはほぼ全量がグリホサート酸として存在することになる。実際、人工胃液中でのグリホサートイソプロピルアミン塩とグリホサート酸のりん酸およびカルボン酸の解離状態は NMR 解析によるとほぼ同じである(参考資料3)。

よって、グリホサートイソプロピルアミン塩の安全性評価は、グリホサート酸の安全性評価に関わる各種の試験成績によって代替できると考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

(資料 No. 1-1)

グリホサートのラットにおける急性経口毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 1995 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、約 5~8 週齢、
体重：雄 155~174 g、雌 146~170 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 英国薬局方落花生油で懸濁させた検体を経口投与した。投与前一晚及び投与後約 2 時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及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なった。

結 果：

投 与 方 法	経口
投 与 量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000

剖検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。

グリホサートのマウスにおける急性経口毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 1995 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： ICR (CD1) 系マウス、約 6~8 週齢、
体重：雄 23~27 g、雌 20~21 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 英国薬局方落花生油で懸濁させた検体を経口投与した。投与前 3~4 時間及び投与後 2 時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を投与後 30 分、1、2 および 4 時間、それ以降は毎日 1 回 14 日間観察した。体重測定を投与前 (0 日)、7 および 14 日に行った。死亡動物については、死亡発見時 (5 日) にも体重を測定した。死亡動物及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なった。

結 果：

投 与 方 法	経口
投 与 量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに >5000
死亡開始時間及び終了時間	検体投与に関連した 死亡なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000

検体を雌雄のマウスに 5000 mg/kg 投与しても、投与に関連した死亡は認められず、一般状態、体重推移、剖検に異常は認められなかった。

投与後 5 日目に雌 1 例の死亡が認められたが、毒性徴候は全く認められておらず、死亡時の体重が生存例の投与後 7 日の体重と差がないことから、検体投与に関連した死亡とは考えられなかった。この死亡例は共食いされていたことから剖検は実施しなかった。なお、この死亡例については被験物質投与との関連がないと判断されたことから、LD50 値の算出から除外した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(資料 No. 1-3)

グリホサートのラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 1995 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、約 10～14 週齢、
体重：雄 214～245 g、雌 200～242 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を無希釈のまま、体表面積の約 10%に相当する背及び脇腹部の刈毛した皮膚部位に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及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なった。

結 果：

投 与 方 法	経皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	異常なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000

雌雄ともに、全身毒性症状及び処理部位の皮膚刺激症状は認められなかった。
剖検では主要な組織器官に記すべき変化は認められなかった。

(資料 No. 1-4)

グリホサートのラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 1995 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、約 8~10 週齢、
体重：雄 248~284 g、雌 204~237 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

暴露方法： 125 μm メッシュのふるいにかけて検体を使用した。Wright ダスト発生装置を用いて検体を含む大気を発生させ、4 時間鼻部暴露させた。
暴露空気をグ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/m ³)	117200
実際濃度 (mg/m ³)	4960
粒子径分布 (%) ¹⁾	
>10 μm	—
10~6 μm	41.07
6~3.5 μm	28.83
3.5~1.6 μm	13.14
1.6~0.9 μm	13.26
0.9~0.5 μm	1.79
<0.5 μm	1.91
空気力学的質量中央径 (μm)	5.2
呼吸可能な粒子 (<4 μm) の割合 (%)	40.3
チャンバー容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	16
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露

¹⁾ キャスケードインパクトにより 3 回測定した平均

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及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。呼吸器については、刺激症状あるいは局所的な毒性について詳細な肉眼観察を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

結 果 :

投 与 方 法	吸入
暴 露 濃 度 (mg/m ³)	4960
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄ともに>4960
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	暴露期間中から症状発現 暴露後4日目までには消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	<4960
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	4960

暴露期間中から共通して濡れた被毛、背弯姿勢、立毛、呼吸頻度の増加及び眼瞼下垂が認められた。個々の症状として呼吸困難、呼吸頻度の減少、眼周囲の赤色/茶色の着色、及び四肢の蒼白が認められた。

剖検では、暴露部位を含め、主要な組織器官に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ニューファム株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

(資料 2-1)

グリホサートのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 1995 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、12～16 週齢、
体重 2.52～2.89 kg、一群 6 匹

観察期間： 3 日間

投与方法： 無希釈の検体 0.5 g を 0.5 ml の蒸留水で湿らせ、2.5 cm 四方のガーゼに塗布し、各動物の刈毛した背部に貼布した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水で湿らせた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目： パッチを取り除いてから約 1 時間後、24、48 及び 72 時間後に処理部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize の評価基準（1977）に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

変 化	最高 評点	塗布終了後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0.33	0.17	0.0	0.0
浮 腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	8	0.33	0.17	0.0	0.0

注) 最高評点：判定基準の最高評点

表の点数は 6 匹の平均値である。

1 時間後、及び 24 時間後の観察で処理部位に非常に軽度の紅斑が認められた。48 時間後の観察では、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、検体、グリホサート原体の Draize の評価基準に基づく皮膚一次刺激性指数は 0.08 であり、ウサギの皮膚に対して軽度刺激性物質として分類された。腐食作用はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

(資料 3-1)

グリホサートのモルモットにおける皮膚感作性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 2006 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： ハートレー系雌性白色モルモット、体重 295～370 g、一群 20 匹 (対照群 10 匹)

観察期間： 48 時間観察

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定の根拠；皮内注射 (25 %w/w, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0.78, 0.39 及び 0.195 %v/v) により、壊死を起こさなかった 0.195 %を皮内感作濃度に選定し、感作処理濃度には、閉塞塗布での軽度から中等度の皮膚刺激を起こす 60 %濃度を選定した。惹起濃度は、予備試験により 60 %と 30 %を選定した。

感作；感作は 2 段階で行った。

第一段階は皮内注射、第二段階は塗布による。

①皮内注射による感作

A) Freund's Complete Adjuvant (FCA) と生理食塩水の 1:1 の混合物

B) 生理食塩水を用いて 0.195 %v/v に調製した検体

C) FCA と生理食塩水の 1:1 混合物を用いて 0.195 %v/v に調製した検体

刈毛した背部 (背骨の両側) に A, B, C の溶液を対で各々 0.1 mL 皮内注射した。

②閉塞塗布による感作

皮内注射の 7 日後に検体の 60 %w/w 蒸留水溶液を、皮内注射と同じ部位に 48 時間閉塞塗布した。なお、この前日に試験群と対照群のすべて動物の肩部を剃毛してラウリル硫酸ナトリウムを塗布した。

惹起；最終感作後 15 日目に、60 %v/v 及び 30 %w/w 蒸留水溶液を剃毛した側腹部に 24 時間閉塞塗布した。

観察項目：惹起貼付除去約 24 及び 48 時間後に、紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。なお、評点は Magnusson and Kligman の評価基準に従って行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

結果： 試験3及び5日に試験群動物がそれぞれ1例ずつ死亡したが、検体処理に起因した死亡とは考えられなかった。

各観察時間における感作変化が認められた動物数を以下の表に示す。

	群		供試 動物 数	感作反応動物数									陽性率		
	感作	惹起		24時間後皮膚反応評点					48時間後皮膚反応評点				24 時間	48 時間	
				0	1	2	3or3<	計	0	1	2	3or3<			計
検 体	60 % 検体	60 % 検体	18	18	0	0	0	0/18	18	0	0	0	0/18	0 %	0 %
		30 % 検体	18	18	0	0	0	0/18	18	0	0	0	0/18	0 %	0 %
	蒸留水	60 % 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0 %	0 %
		30 % 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0 %	0 %

皮膚反応は紅斑の評点に基づき感作反応動物数を示した。

試験機関での陽性対照の Maximization 法の試験結果概要

試験開始	試験 動物数	陽性対照物質	惹起 濃度	観察(貼付除 去後時間)	感作 発生率
2004年 5月18日	10	2-Mercaptobenzothiazol CAS [149-30-4]	50 %	24	67 %
				48	67 %
			25 %	24	67 %
				48	78 %
2005年 4月5日	11	α -Hexylcinnamaldehyde	25 %	24	73 %
				48	27 %
			12.5%	24	45 %
				48	18 %
2005年 9月6日	10	α -Hexylcinnamaldehyde	50 %	24	100 %
				48	70 %
			25 %	24	100 %
				48	60 %

検体処理群においては、感作処置群、無感作処置群ともに、検体誘発による皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、グリホサート原体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性と判断した。

グリホサートのモルモットを用いた皮膚感作性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 1995 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： Dunkin-Hartley 系雌性白色モルモット、約 8~12 週齢、体重 306~403 g、

検体処理群：試験群 20 匹、対照群 10 匹、陽性対照群：一群 10 匹

観察期間： 30 日間観察

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；未処置の動物に落花生油 (B. P.) で 50, 25, 10 及び 5 %w/w とした検体を処理し、ごく軽度から中等度の皮膚刺激を引き起こした最高濃度を感作処理濃度とした。0, 7 及び 14 日目に陰性対照群動物と同様の処置を施した動物に落花生油 (B. P.) で 50 及び 25 %w/w とした検体を処理し、刺激を示さない最高濃度及び 1 つ低い濃度を惹起処理濃度とした。

感作；落花生油 (B. P.) で 50 %w/w とした検体 0.5 mL を各動物の刈毛した左脇腹部に処理し、6 時間閉塞貼付した。この処理を 7 日目、14 日目にも同じ場所に行ない、合計 3 回処理した。陰性対照群には溶媒のみを、陽性対照群には無水エタノールで 0.5 %w/v とした dinitrochlorobenzene (DNCB) 0.5 mL を同様の手順で処理した。

惹起；最終感作の 2 週間後 (処理 28 日目)、各動物の刈毛した右脇腹部に 50 %w/w の検体、及び少し離れた場所に 25 %w/w の検体 0.5 mL を感作と同様の手順で処理した。陽性対照群には 0.05 及び 0.025 %w/v とした DNCB を処理した。

観察項目：誘発処理 24 及び 48 時間後に処理部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。なお、評点は以下の評価基準に従って採点した。

皮膚反応	採点
肉眼的に変化なし	0
散在性で軽度の紅斑	1
中等度で慢性の紅斑	2
重度の紅斑および浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

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以下の表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率			
	感作	惹起		24時間後皮膚反応評点					48時間後皮膚反応評点					24時間	48時間		
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計				
検体	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0%	0%
		25% 検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0%	0%
	落花生油	50% 検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0%	0%
		25% 検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0%	0%
陽性対照	0.5% DNCB	0.05% DNCB	9	0	0	9	0	9/9	0	9	0	0	9/9	100%	100%		
		0.025% DNCB	9	0	7	2	0	9/9	7	2	0	0	2/9	100%	22%		
	イタノール	0.05% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0%	0%		
		0.025% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0%	0%		

皮膚反応は紅斑の評点に基づき感作反応動物数を示した。

陽性対照群 (0.5% DNCB 感作) の1例の死亡が試験 28 日に認められた。死因は不明であった。

検体処理群では 24 及び 48 時間後の観察において、試験群及び対照群ともに惹起処理部位に皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群については、惹起処理部位に DNCB による感作反応が認められた。その程度は本感作性物質の既知のアレルギー性と一致しており、本試験の妥当性が証明された。

以上の結果から、グリホサート原体の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ニューファム株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

急性神経毒性試験の提出除外申し出書

(資料 Ex 1-5)

ラットの90日間反復経口投与神経毒性試験からの考察

「90日間反復経口投与神経毒性試験」(資料 4-5)報告書の考察(結論を含む)(報告書29ページ)の中にグリホサート原体の神経毒性を示唆する記載がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験の提出除外理由書

(資料 Ex 1-6)

急性毒性試験等他の試験成績から、当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有さないため。

(6) 亜急性毒性

(資料 4-1)

グリホサートのラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 1996 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6~7 週齢

投与期間： 13 週間

本試験実施期間；1995 年 8 月 11 日 ~ 1996 年 1 月 30 日

投与方法： 検体を 0、1000、10000 及び 50000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。飼料中における検体の安定性・均質性試験の結果、検体は飼料中で均質で安定であったので、検体を混入した飼料は試験開始前に 1 回、試験期間中 2 回調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に関連して、50000 ppm 投与群の雌雄の動物で軟便或は下痢が投与開始 4 日後から投与期間を通じて観察された。

その他の所見として、10000 ppm 群の雄 1 匹及び 1000 ppm 群の雌 2 匹で、全身の脱毛が認められたが、この変化は実験用ラットで一般的に認められる自然発生的変化であり、用量相関性が認められなかったため、検体投与に関連のない変化であると考えられた。その他、検体投与による影響は何等認められなかった。投与期間中の各群の死亡率を下表に示す。投与期間中、何れの群でも死亡例は認められなかった。

投与量 (ppm)		0	1000	10000	50000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

体重変化；投与開始から週 1 回、全動物の体重を測定した。

検体投与に関連して、50000 ppm 群の雌雄で投与開始後 4 週間にわたって、対照群と比較して体重増加量の減少が認められた。雌の体重増加量は試験の進行にともなって回復し、投与期間終了時には対照群とほぼ同等であった。雄の体重増加量は部分的な回復が認められたのみであり、その後の試験期間中も対照群と比較してやや低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

その他検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；各ケージの摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出した。

検体投与に関連して、50000 ppm 群の雌雄で、投与開始後4週間にわたって、対照群と比較して、摂餌量及び食餌効率の減少が認められた。雌の摂餌量及び食餌効率は、試験の進行にともなって回復し、投与期間終了時には対照群とほぼ同等であった。しかし、雄の摂餌量には、その後も投与終了時まで影響が認められた。その他の検体投与による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は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1000	10000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	79	730	3706
	雌	90	844	4188

飲水量；ケージごとの飲水量を毎日肉眼的に観察した。

飲水量に対しては、検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時に、全群の全動物から非絶食下血液試料を尾側静脈より採取し、抗凝固剤として EDTA カリウム塩を用い以下の項目の測定を行った。

赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Hct)、平均赤血球色素 (MCH)、平均赤血球数容積 (MCV)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、総白血球数 (WBC)、白血球百分比-好中球 (Neut)、-リンパ球 (Lymph)、-単球 (Mono)、-好酸球 (Eos)、-好塩基球 (Bas)、血小板数 (PLT)

また、凝固 (プロトロンビン) 時間 (CT) はクエン酸ナトリウム溶液に採取した血液試料を用い測定した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	1000	10000	50000	1000	10000	50000
検査時期 (週)	13	13	13	13	13	13
MCH		↓ 98				
MCV		↓ 98				
MCHC	↓ 98					↑ 102
Neut	↑ 137		↑ 140			
Eos	↓ 36					

F-max 検定或は Kruskal-Wallis のノンパラメトリックな分散分析及び Mann Whitney の U 検定
↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

検査した血液学的パラメータには、投与に関連した影響は認められなかった。50000 ppm 群の雌で、対照群に比較して軽度ではあるが、統計学的有意な平均赤血球色素濃度の増加が認められたが、個体別の値はいずれもこの系統の同齢のラットで

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

予想される正常値の範囲内にあり、関連する血液学的パラメータには変化が認められないことから、この変化は検体投与に関連した変化でないと考えられた。また、50000及び1000 ppm 群の雄で、好中球数の統計学的有意な増加が認められたが、差はわずかであり、偶発的な変化であり、検体投与に関連した変化でないと考えられた。その他に認められた対照群との統計学的有意差は、低用量及び中用量群に限られ、偶発的な変化であり、検体投与に関連した変化でないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査で採取した血液を用い、抗凝固剤としてヘパリンリチウムを用い以下の項目の測定を行った。

尿素 (UREA)、グルコース (GLU)、総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ナトリウム (Na⁺)、カリウム (K⁺)、塩素 (Cl⁻)、カルシウム (Ca⁺⁺)、無機リン (P)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アルカリホスファターゼ (AP)、クレアチニン (CREAT)、総ビリルビン (BILI)

次表に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	10000	50000	1000	10000	50000
投与量 (ppm)	1000	10000	50000	1000	10000	50000
検査時期 (週)	13	13	13	13	13	13
UREA			↓ 84	↑ 113		
TP						↓ ↓ 90
ALB						♁ 89
Na ⁺						↓ 99
Ca ⁺⁺		↓ 97	↓ ↓ 96		↓ 97	♁ 92
P			↑ 110			♁ 125
AP		↑ 138	♁ 160		♁ 177	↑ ↑ 156
CREAT			↓ 93			↓ ↓ 88
BILI	↓ 80	↓ ↓ 73				

F-max 検定或は Kruskal-Wallis のノンパラメトリックな分散分析及び Mann Whitney の U 検定
 ↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↑ ↓ ↓ : P<0.01 ♁ ♁ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

検体投与に関連して、50000 及び 10000 ppm 群の雌雄で、統計学的有意な血漿カルシウム濃度の減少及びアルカリホスファターゼの増加が認められた。また、50000 ppm 群の雌雄で統計学的有意な無機リンの増加及び血漿クレアチニンの減少が認められ、またこの群の雌では統計学的有意な血漿蛋白及びアルブミンの減少が認められた。それ以外には検体投与に関連した影響は認められなかった。50000 ppm 群の雄及び雌でそれぞれ血漿尿素及びナトリウムの統計学的有意な減少が認められたが、個別別の値はいずれもこの系統の同齢のラットで予想される正常値の範囲内にあり、散発的な変化であることから、検体投与の影響でないと考えられた。その他に認められた統計学的有意な変化は、10000 ppm 及び 1000 ppm 群の雄における血漿ビリルビンの減少、及び 1000 ppm 群の雌における血漿尿素の増加であったが、これらの変化は、低及び中用量群に限られており、検体投与の影響でないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

尿検査；試験 12 週時に全動物を対象として一夜尿を採取し以下の項目に関して検査した。尿採取中は通常の給水は行ったが、飼料は与えなかった。

尿量、比重、pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、還元物質、潜血、沈渣

検体投与に関連した変化を下表に示した。検体投与に関連して、50000 ppm 群の雌雄で対照群と比較して、尿ヘモグロビンの増加が認められた。また沈渣の顕微鏡検査で、50000 ppm 群の雄から採取した試料中に未同定の粒状物質が認められた。これは、外部汚染によるものであり、糞に起因するものと考えられた。

性別	雄				雌			
	0	1000	10000	50000	0	1000	10000	50000
投与量 (ppm)	0	1000	10000	50000	0	1000	10000	50000
検査時期(週)	12	12	12	12	12	12	12	12
ヘモグロビン	2/10	0/10	3/10	9/10	0/10	0/10	0/10	6/10
-	8	0	7	1	10	10	10	4
+	0	0	2	5	0	0	0	3
++	1	0	1	2	0	0	0	3
+++	1	0	0	2	0	0	0	0
粒状物質	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10

表中の数値は 発現動物数/評価動物数

- ;陰性、 + ; $5-10 \times 10^6$ 赤血球/L、
 ++ ; 50×10^6 赤血球/L、 +++ ; 250×10^6 赤血球/L

その他、投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与終了時に対照群及び 50000ppm 投与群の全動物を対象に眼の検査を実施した。

その結果、投与に関連した眼の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ニューファム株式会社にある。

臓器重量；試験終了時に全ての動物を対象にして以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎 生殖腺 腎臓 下垂体
脳 心臓 肝臓 脾臓

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
検査時期(週)		.13	13	13	13	13	13
投与量(ppm)		1000	10000	50000	1000	10000	50000
体重*		96	92	74	102	92	89
副腎	重量						
	対体重比			↑120			
脳	重量						
	対体重比		↑109	⇕129			
精巣	重量						
	対体重比	↑111	↑113	⇕133			
心臓	重量			⇓81			↓90
	対体重比			↑111			
腎臓	重量			↓87		↓92	
	対体重比			⇕119			↑110
肝臓	重量			⇓80			
	対体重比			↑109			↑108
下垂体	重量			↓82		↓80	↓79
	対体重比						
脾臓	重量			⇓78			↓86
	対体重比						

*試験終了時における対照群の体重に対する各投与群の対体重比(%)

F-max 検定或は Kruskal-Wallis のノンパラメトリックな分散分析及び Mann Whitney の U 検定

↑↓: P<0.05 ↑↑↓↓: P<0.01 ⇓⇕: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

50000 ppm 群の雌雄で対照群と比較して、肝臓及び腎臓の対体重比に統計学的に有意な増加が認められたが、絶対重量では統計学的に有意な減少が認められた。組織病理学的変化は認められず、体重の減少に起因した変化と考えられた。

その他の投与群では検体投与による影響は、認められなかった。その他の統計学的有意な変化は、体重の減少に起因(心臓・脾臓・下垂体の絶対臓器重量、脳の対体重比)するか、該当臓器に関連した組織病理学的変化が認められない(副腎・心臓・脳・精巣の臓器重量対体重比)もの、或は対照群の平均値が通常値より僅かに低い(精巣)ことに起因するものであり、検体の直接的な影響ではなく、毒性学的に意義のあるものではないと考えられた。

肉眼的病理検査；全ての動物について試験終了時に剖検を行った。

検体投与に関連して、50000 ppm 群の全動物で盲腸の肥大及び液体充満が認められ、雌 1 匹では最終屠殺時に胃のガス膨張が認められた。

10000 及び 1000 ppm 群では、投与に関連した肉眼的異常は認められなかった。その他検体投与による影響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ニューファム株式会社にある。

病理組織学的検査；全ての動物から以下の組織試料を採取し、10 %緩衝ホルマリンで固定した。
但し眼は Davidson 溶液で固定した

副腎	空腸	坐骨神経
大動脈 (胸部)	腎臓	精囊
骨及び骨髄 (後膝関節を含む大腿骨)	肺	皮膚 (後肢)
リンパ節 (頸部及び腸間膜)	乳腺	脾臓
脳	筋肉 (骨格筋)	胃
盲腸	食道	精巣
結腸	卵巣	胸腺
十二指腸	膵臓	甲状腺/上皮小体
眼	下垂体	舌
心臓	前立腺	気管
回腸	直腸	膀胱
	唾液腺	子宮
	脊髄 (頸部)	膣

全ての組織を Experimental Pathology services に送付し、対照群及び高用量群の固定した組織から標本を作製し、ヘマトキシリン及びエオシンで染色し鏡検した。肺、肝臓及び腎臓に関しては低用量及び中用量の全動物についても標本を作製し鏡検した。また、盲腸で投与に関連した変化が認められたので、盲腸についても低用量及び中用量の全動物の標本も作製し鏡検した。

組織病理学的検査結果を次表に示す。盲腸で、検体投与に関連した影響が認められた。50000 ppm 群の雌雄各 5 匹 (雄で統計学的に有意 $P < 0.05$) ならびに 10000 ppm 群の雄 1 匹及び雌 2 匹で、盲腸粘膜の扁平化が認められた。この変化の原因は不明であるが、盲腸の拡張による粘膜の伸張に過ぎないと考えられる。

その他、検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、10000 ppm 以上の投与群の雌雄で血漿カルシウム濃度の統計学的有意な減少及びアルカリホスファターゼの増加及び盲腸粘膜の扁平化が、また 50000 ppm 投与群の雌雄で軟便及び下痢、体重増加量の減少、摂餌量及び食餌効率の減少、統計学的有意なクレアチニンの減少及び無機リンの増加、尿ヘモグロビン量の増加、盲腸の肥大及び液体充満、50000 ppm 投与群の雌で統計学的有意な総血漿タンパク質及びアルブミンの減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (雄 79 mg/kg/日、雌 90 mg/kg/日) であると判断される。

組織病理学的検査結果表

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	1000	10000	50000	0	1000	10000	50000
検査時期		13	13	13	13	13	13	13	13
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	
盲腸	粘膜扁平化	0/10	0/10	1/10	5/10*	2/10	0/10	2/10	5/10
眼	網膜剥離	0/10	—	—	1/10	1/10	—	—	0/10
心臓	限局性心筋炎 (計)	5/10	—	—	5/10	5/10	—	—	3/10
	軽微	5	—	—	4	5	—	—	3
	軽度	0	—	—	1	0	—	—	0
腎臓	塩基性尿細管 (計)	6/10	3/10	6/10	3/10	0/10	1/10	0/10	2/10
	軽微	5	2	4	3	0	1	0	1
	軽度	1	1	2	0	0	0	0	1
	腎盂/乳頭上皮細胞過形成	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	皮髓境界部石灰沈着 (計)	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10	5/10	6/10	5/10
	軽微	0	0	0	0	7	4	4	5
	軽度	0	0	0	0	0	1	2	0
	水腎症 (計)	0/10	1/10	1/10	0/10	0/10	2/10	0/10	1/10
軽微	0	1	1	0	0	1	0	1	
軽度	0	0	0	0	0	1	0	1	
肝臓	単核細胞集簇 (計)	8/10	10/10	9/10	9/10	10/10	10/10	10/10	9/10
	軽微	7	10	9	9	9	9	10	7
	軽度	1	0	0	0	1	1	0	2
肺	血管周囲/細気管支周囲リンパ球集簇 ; 軽微	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10	9/10	10/10	10/10
	肺胞マクロファージ集簇 ; 軽微	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
	肺胞内出血	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
精巣	精巣萎縮 ; 重篤	1/10	—	—	0/10				
子宮/頸部	子宮角拡張、一側性 (計)					0/10	—	—	0/10
	子宮角拡張、両側性 (計)					4/10	—	—	4/10
	軽度 ^a					2	—	—	4
	中等度 ^a	2	—	—	0				
脾臓	先天性奇形	0/10	—	—	0/10	0/10	—	—	1/10

表中の数値は (発現動物数/検査動物数) を示す。

— : 検査実施せず ^a : 左右で拡張の程度が違う場合、拡張の程度が強い方でカウント

組織病理学的検査データは以下の方法を用いて雌雄ごとに対照群と比較した。

1. 全体の頻度が1またはそれ以上の場合の病変について、発現頻度の χ^2 検定
2. 評点法で頻繁に認められた変化について、Kruskal-Wallis のノンパラメトリックな片側分散分析による強さの比較を実施

* P<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

グリホサートのイヌを用いた 90 日間反復経口カプセル投与毒性試験

(資料 4-2)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 2007 年

検体の純度：グリホサート酸 %

試験動物： ビーグル犬、開始時約 6ヶ月齢、体重 雄 6.5~8.0 kg、雌 6.6~7.7 kg、
1 群雌雄各 4 匹

試験期間： 13 週間 (2005 年 6 月 22 日~2005 年 9 月 21 日)

投与方法： 検体を 0, 30, 300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 3 ヶ月にわたってカプセル投与した。
投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。また、週 1 回詳細な観察を行い触診した。

下痢や脱水症状などを示した 1000 mg/kg/日群の雄 1 匹及び雌 1 匹を人道的理由から試験 9 週及び試験 11 週に途中屠殺した。また、この群のその他の動物も試験 11 週で試験を終了し、屠殺した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	25*
	雌	0	0	0	25*

*：試験 9、11 週時点でそれぞれ雄および雌を 1 匹ずつ途中屠殺した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

1000 mg/kg/日群に認められた臨床症状所見を下表に示す。

性別	雄	雌
検査動物数	4	4
液状便： 所見数	21	64
所見を有する動物数	3	4
発現時期(週)	8-11	3, 7-11
軟便： 所見数	23	31
所見を有する動物数	3	3
発現時期(週)	8-11	5-11
嘔吐： 所見数	1	3
所見を有する動物数	1	3
発現時期(週)	8	3, 5, 9
脱水症状： 所見数	4	21
所見を有する動物数	2	3
発現時期(週)	9-10	3, 9-10
削瘦： 所見数	36	91
所見を有する動物数	2	3
発現時期(週)	8-11	3-11
耳/口の蒼白： 所見数	1	2
所見を有する動物数	1	1
発現時期(週)	9	9

途中屠殺では液状便または軟便、嘔吐、脱水症状、口の蒼白などが認められた。
 1000 mg/kg/日群の途中屠殺例以外の動物にも液状便または軟便(雌雄とも 3/3 例)、
 嘔吐(雌 2/3 例)、削瘦(雄 1/3 例、雌 3/3 例)、脱水症状(雄 1/3 例、雌 2/3 例)、耳及
 び口の蒼白(雌 1/3 例)が認められた。
 検体投与に関連した臨床症状は 30 及び 300 mg/kg/日群の動物に認められなかった。

体重変化；各動物の体重は投与初日、その後試験終了まで毎週 1 回測定した。

1000 mg/kg/日群では 50 日目から雄に有意な低値が認められた。雌では有意な変化で
 はないものの体重の減少が認められた。

30 及び 300 mg/kg/日群には雌雄とも有意な変化は認められなかった。

体重変化を表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

性別	雄			雌		
群 (mg/kg/日)	30	300	1000	30	300	1000
投与 1 日	(97)	(99)	(99)	(100)	(101)	(99)
8 日	(96)	(96)	(96)	(97)	(99)	(95)
15 日	(96)	(96)	(95)	(100)	(101)	(91)
22 日	(96)	(96)	(98)	(103)	(104)	(92)
29 日	(94)	(94)	(92)	(106)	(105)	(90)
36 日	(95)	(95)	(96)	(104)	(105)	(84)
43 日	(95)	(94)	(93)	(105)	(106)	(89)
50 日	(94)	(93)	86 ↓	(105)	(106)	(89)
57 日	(94)	(95)	81 ↓	(106)	(105)	(84)
64 日	(94)	(95)	81 ↓	(109)	(106)	(83)
71 日	(94)	(95)	78 ↓	(107)	(105)	(81)
78 日	(92)	(95)	—	(105)	(102)	—
85 日	(92)	(94)	—	(103)	(103)	—
91 日	(91)	(93)	—	(105)	(105)	—

Dunn test : ↓ P<0.05, ↓ P<0.01 () : 対照群と比べ統計学的有意差なし

— : 生存例を 11 週に屠殺した

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

摂餌量 ; 毎週給餌量と残餌量を測定し、その差から求めた。

30 及び 300 mg/kg/日群には雌雄とも投与による影響はみられなかった。

1000 mg/kg/日群では給餌量の 25 % から 75 % で変動する摂餌量の減少が雄で試験 5 週から、雌で試験 1 週から頻繁に認められた。

対照群と比べ統計学的有意差が認められた変動を下表に示す。

群 (mg/kg/日)	投 与 日													
	6	12	14	45	48	50	51	52	53	54	58	59	60	61
雄 1000				56 ↓	50 ↓	69 ↓	75 ↓		69 ↓	56 ↓	75 ↓	69 ↓	50 ↓	58 ↓
雌 1000	75 ↓	75 ↓	63 ↓					81 ↓						

Dunn test : ↓ P<0.05, ↓ P<0.01 (申請者実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

眼科的検査 : 試験開始前及び試験期間の終了時に全ての動物を対象に行った。

トロピカミドで散瞳し、間接検眼鏡で検査し、前眼部及び水晶体はスリットランプ生体顕微鏡を用いて検査した。

検体投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前、試験 7 週及び投与期間の終了時 (1000 mg/kg/日群は試験 11 週、対照群、30 及び 300 mg/kg/日群は試験 13 週) に全ての動物について採血して、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン、平均赤血球容積 (MCV)、ヘマトクリット、平均赤血球血色

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

素濃度 (MCHC)、平均赤血球血色素量 (MCH)、血小板数、白血球数、白血球像及び細胞形態、網赤血球数、プロトロビン時間 (PT)、活性化部分トロボプラスチン時間 (APTT)

試験 7 及び 11/13 週の検体投与群データを投与開始前及び対照群のものと比較した時、生物学的に意味のある差は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、試験 7 週及び投与期間の終了時 (1000 mg/kg/日群は試験 11 週、対照群、30 及び 300 mg/kg/日群は試験 13 週) に全ての動物について採血し、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白 (PROT)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール、中性脂肪、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ

下表に試験 13 週における対照群値と比較したときに見られた意味のある差を示す。

性別	雄	雌
群 (mg/kg/日)	1000	1000
ALAT	294 \uparrow	421
ALP		83
PROT		90
ALB		86 \downarrow

Dunn test : $\uparrow\downarrow$ $p < 0.01$ (申請者実施)

表中の数値は変動の目安として試験 13 週の対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

雌雄に ALAT の増加、雌に ALP の減少と PROT 及び ALB の低値が認められた。

これらの変化は検体投与に起因したものと考えられた。

その他に検体投与に起因した変化は認められなかった。

尿検査；投与開始前、試験 7 週及び投与期間の終了時 (1000 mg/kg/日群は試験 11 週、対照群、30 及び 300 mg/kg/日群は試験 13 週) に全ての動物について採尿して、以下の項目について検査を行った。

尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣、白血球、赤血球、円柱、マグネシウム磷酸結晶、磷酸カルシウム結晶、蔞酸カルシウム結晶、細胞、色調、外観

1000 mg/kg/日群の試験 11 週のデータを投与前の 1000 mg/kg/日群及び試験 13 週の対照群のデータと比較した時、以下の変化が見られた。300 mg/kg/日以下の群に検体投与に起因した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ニューファム株式会社にある。

性別	雄	雌
群 (mg/kg/日)	1000	1000
尿比重	98	99
尿量	224	487 μ

Dunn test : μ P<0.01 (申請者実施)

表中の数値は変動の目安として試験 13 週の対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

尿比重の低値が雄で 1/3 例 (試験 11 週の 1.015 に対して投与前の 1.030)、雌で 3/3 例 (試験 11 週の 1.022 に対して投与前の 1.044) に認められ、また尿量の増加が雌で 3/3 例 (492 mL に対し投与前の 62 mL) に認められた。

これらの変化は高用量群でのみ認められたことから、検体投与に起因した変化と考えられた。

臓器重量 ; 投与終了時に生存していた全ての動物について、下記の臓器重量を測定した。また、肉眼的病理検査直前に絶食時体重を測定した。

副腎、脳 (延髄/橋、小脳及び大脳皮質)、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、子宮 (角及び頸部)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄	雌
検査時期 (週)	11	11
群 (mg/kg/日)	1000	1000
体重	μ 72	80
肝臓	絶対重量	\downarrow 67
	対体重比	
副腎	絶対重量	
	対体重比	\uparrow 170
前立腺	絶対重量	\downarrow 32
	対体重比	

Dunnett の多重比較法 : $\downarrow \uparrow$ p<0.05, μ μ p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

1000 mg/kg/日群の雄で副腎対体重比の増加と肝臓及び前立腺絶対重量の減少が認められた。雌には同様な変化がなく、副腎及び肝臓重量の変化については病理組織学的関連性がないことから、副腎及び肝臓重量変化の毒性学的意義は疑問であった。

肉眼的病理検査 ; 途中屠殺及び投与期間終了時に全動物を対象として検査を行った。

下表に検体投与に起因すると考えられる所見を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(途中屠殺)

性別		雄	雌
検査時期(週)		9	11
群 (mg/kg/日)		1000	1000
検査例数		1	1
肝臓	黄色化/硬化、肥大		1
胆嚢	膨張/黒色沈着物		1
腎臓	蒼白		1
脾臓	縮小	1	
胸腺	縮小	1	1
甲状腺	肥大	1	
副腎	肥大	1	
子宮	縮小		1
食道	灰色化/白色化領域		1
空腸	白色化領域		1
回腸	白色化領域		1
気管	黄色の内容物、体液		1

(投与終了時)

性別		雄	雌
検査時期(週)		11	11
群 (mg/kg/日)		1000	1000
検査例数		3	3
子宮	縮小		2

途中屠殺例に認められた変化は検体投与に起因した変化と考えられた。投与終了時の検査で認められた変化は、1000 mg/kg/日群の雌に認められた子宮の縮小のみであった。その他の所見はこの齢の無処理のビーグル犬に通常認められるものであった。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織を10%緩衝ホルマリンに保存した後、定法に従ってパラフィン包埋し、厚さ約4 μ mに薄切した。ヘマトキシリン・エオジン染色した後、光学顕微鏡を用いて検査した。

副腎、大動脈、脳(延髄/橋、小脳及び大脳皮質)、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、胆嚢、心臓、回腸(パイエル板を含む)、空腸、腎臓、肝臓、気管支を含む肺、リンパ節(下顎及び腸間膜)、乳腺部、視神経、卵巣、睪臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(耳下線及び顎下)、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、気管、膀胱、子宮(角及び頸部)、肉眼的病変

表に検体投与に起因すると考えられる所見を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

(途中屠殺)

性別	雄	雌
検査時期(週)	9	11
群 (mg/kg/日)	1000	1000
検査例数	1	1
骨髓(胸骨) 脂肪細胞数増加	1	1
子宮 萎縮		1

(投与終了時)

性別	雄	雌
検査時期(週)	11	11
群 (mg/kg/日)	1000	1000
検査例数	3	3
骨髓(胸骨) 脂肪細胞数増加	2	3
前立腺 萎縮	2	
子宮 萎縮		2

投与関連性の変化は 1000 mg/kg/日群の投与終了時生存動物で見られ、胸骨骨髓の脂肪細胞数の増加*が雄 2/3 例及び雌 3/3 例、前立腺の萎縮が 2/3 例、子宮の萎縮が 2/3 例であった。これらの病変は途中屠殺動物でも認められ、検体投与に起因するこれら高用量群の動物の低体重に関連している可能性がある。

その他の全ての顕微鏡所見は投与に無関係で、この齢の無処置のビーグル犬に通常認められる所見であると判断された。

以上のことから、グリホサート原体の 1000 mg/kg/日投与により液状便または軟便や脱水症状、削瘦、嘔吐などの症状、体重増加抑制(雄)あるいは減少(雌)及び摂餌量の減少、血液生化学的検査でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加やアルカリフォスファターゼの減少、尿検査で雌雄の尿比重低下、雌の尿量増加、前立腺あるいは子宮の萎縮と関連ある前立腺重量の減少及び子宮の大きさの縮小などが認められ、無毒性量は 300 mg/kg/日であると考えられる。

*【申請者註】

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄における胸骨骨髓での造血細胞(赤芽球系及び顆粒球系細胞)の減少の有無について、試験実施機関に確認したところ、試験責任者から「1,000 mg/kg 体重/日投与群の胸骨骨髓に認められた脂肪細胞の増加には、造血組織の組織像や細胞構成に変化は認められなかった。」との回答を得た。脂肪細胞の増加が認められているので、造血細胞の減少はあったと考える。マウスに 600 mg/kg を単回腹腔内投与した小核試験では、小核を有する多染性赤血球の有意な増加および赤血球 1000 個中の多染性赤血球の割合の有意な減少が認められている(300 mg/kg 以下ではこの変化はみられなかった)ので、高濃度のグリホサートは骨髓では赤血球系細胞に対する細胞毒性を示すと考えられる。本試験では、胸骨骨髓の組織像や細胞構成に病理組織学的変化がなく、血液学的検査において生物学的に意味のある変化は認められず、造血細胞、特に赤血球系細胞に対する直接的障害を示唆するデータは得られていない。また、ラットによる動物代謝試験では、単回経口投与されたグリホサートが骨に高い濃度で分布することが認められているが、最高濃度 5000 ppm(雄 3706 mg/kg/日、雌 4188 mg/kg/日)ま

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はニューファム株式会社にある。

で90日間混餌経口投与したラットの反復投与試験(資料 4-1)や最高用量 500 mg/kg/日を1年間経口カプセル投与したイヌの反復投与試験(資料 5-1)、雌雄とも最高 1000 mg/kg/日以上を2年間投与したラットの発がん性試験(資料 5-2)、最高濃度 5000 ppm(雄 810 mg/kg/日、雌 1081 mg/kg/日)まで18ヶ月投与したマウスの発がん性試験(資料 5-3)においても、造血細胞に対する障害を示唆するデータは得られていない。

一方、胸骨髄における脂肪細胞の増加や造血細胞の減少は、ラットでは制限給餌によっても生ずるとの報告がある(STUART LEVIN ら、TOXICOLOGIC PATHOLOGY, 21, 1-14, 1993)。2週間、25~75%の制限給餌を行うと制限の程度に応じて血液濃縮や骨髄での脂肪細胞の増加、造血細胞の減少が生じている。イヌについての同様の報告はないが、本試験では1,000 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量の減少や液状便、嘔吐、脱水症状、消瘦、胸骨髄における脂肪細胞の増加が認められている。摂餌量の減少や液状便、嘔吐、脱水症状、消瘦など健康状態の悪化により骨髄の脂肪細胞増加が生じた可能性は高いと考える。

以上、経口投与されたグリホサートの造血細胞に対する直接的な障害を示唆するデータがないことから、本試験において認められた胸骨髄における脂肪細胞の増加は摂餌量の減少による二次的な影響による可能性が高いと判断する。