

(14) 変異原性

1) グリホサート酸の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 No.T31)

試験機関：

報告書作成年：1996年

[GLP 対応]

検体の純度： グリホサート酸

方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2P、WP2uvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、100~5000 µg/プレート の範囲の 6 濃度で、1 回目はプレート法、2 回目はプレインキュベーション法で実施した。

検体は 3 連制、溶媒対照は 5 連制、陽性対照は 2 連制とした。

結果： 結果の表は次頁に示す。

二つの試験とも、検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの菌株および濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン (2-AA)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG)、マイトマイシン (MMC)、ダウノマイシン (DR) 及びアミノアクリジン (ICR191) では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果より、グリホサート酸は代謝活性化系の存在下及び非存在下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

表 1-1 1 回目の試験結果 (プレート法、S9 mix 非存在下)

| S9 mix の有無 | 薬物 | 濃度 (µg/プレート) | 復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート) | | | | | |
|------------|-------------|---------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|---------|
| | | | 塩基対置換型 | | | | フレームシフト型 | |
| | | | WP2uvrA | WP2P | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 |
| - | 溶媒対照 (DMSO) | - | 121 | 33 | 77 | 8 | 24 | 2 |
| | | - | 122 | 35 | 68 | 6 | 16 | 2 |
| | | - | 116 (121.6) | 44 (36.4) | 68 (69.8) | 11 (10.2) | 29 (23.8) | 3 (2.8) |
| | | - | 130 | 27 | 66 | 14 | 22 | 3 |
| | | - | 119 | 43 | 70 | 12 | 28 | 4 |
| | グリホサート酸 | 100 | 116 | 30 | 74 | 11 | 16 | 1 |
| | | | 137 (127.3) | 32 (34.0) | 67 (69.7) | 9 (9.7) | 28 (23.0) | 2 (2.3) |
| | | | 129 | 40 | 68 | 9 | 25 | 4 |
| | | 200 | 121 | 37 | 64 | 9 | 24 | 2 |
| | | | 103 (111.0) | 40 (39.3) | 70 (68.0) | 4 (8.3) | 24 (23.0) | 2 (2.0) |
| | | | 109 | 41 | 70 | 12 | 21 | 2 |
| | | 500 | 103 | 33 | 65 | 13 | 20 | 3 |
| | | | 124 (124.3) | 36 (32.7) | 69 (67.3) | 10 (11.0) | 17 (20.7) | 1 (2.3) |
| | | | 146 | 29 | 68 | 10 | 25 | 3 |
| | | 1000 | 97 | 34 | 58 | 5 | 24 | 5 |
| | | | 113 (113.7) | 42 (36.7) | 61 (60.0) | 8 (7.0) | 26 (24.0) | 1 (2.3) |
| | | | 131 | 34 | 61 | 8 | 22 | 1 |
| | | 2500 | 112 | 25 | 11 | 3 | 17 | 3 |
| | | | 112 (102.7) | 27 (26.3) | 22 (19.3) | 3 (4.7) | 5 (10.7) | 1 (1.7) |
| | 84 | | 27 | 25 | 8 | 10 | 1 | |
| | 5000 | 68 | 9 | 4 | 2 | 5 | 2 | |
| | | 60 (64.0) | 18 (13.7) | 0 (1.7) | 0 (1.0) | 0 (2.7) | 1 (1.7) | |
| | | 64 | 14 | 1 | 1 | 3 | 2 | |
| | 陽性対照 | 名称 | | | | | | |
| | | 濃度 (µg/プレート) | ENNG | MMC | NaN3 | NaN3 | DR | CR191 |
| 0.2 | | 412, 398 (405)** | 104, 103 (104)** | — | — | 150, 171 (161)** | — | |
| 0.5 | | 1936, 2072 (2004)** | 155, 143 (149)** | 249, 242 (246)** | 127, 101 (114)** | 385, 384 (385)** | 10, 18 (14)** | |
| 1.0 | | 2960, 2514 (2737)** | 185, 180 (183)** | 727, 727 (727)** | 233, 235 (234)** | 663, 806 (735)** | 34, 20 (27)** | |
| 2.0 | — | — | 1194, 1137 (1166)** | 674, 831 (753)** | — | 68, 58 (63)** | | |

()内は各プレートの平均値

MMC: マイトマイシン

DR: ダウノマイシン

2-AA: 2-アミノアントラセン

統計解析: Student's t-test, *0.01 ≤ p < 0.05, **p < 0.01.

NaN₃: アジ化ナトリウム

ICR191: アミノアクリジン

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

表 1-2 1 回目の試験結果 (プレート法、S9 mix 存在下)

| S9 mix の有無 | 薬物 | 濃度 (µg/プレート) | 復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート) | | | | | | |
|------------|-------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|---------|
| | | | 塩基対置換型 | | | | フレームシフト型 | | |
| | | | WP2uvrA | WP2P | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 | |
| + | 溶媒対照 (DMSO) | - | 160 | 45 | 74 | 6 | 19 | 4 | |
| | | | 163 | 48 | 81 | 14 | 21 | 4 | |
| | | | 146 (154.0) | 48 (45.8) | 75 (80.0) | 13 (10.2) | 20 (23.4) | 2 (3.2) | |
| | | | 156 | 40 | 83 | 5 | 30 | 5 | |
| | | | 145 | 48 | 87 | 13 | 27 | 1 | |
| | グリホサート酸 | 100 | | 153 | 43 | 79 | 19 | 20 | 3 |
| | | | | 160 (150.0) | 51 (44.0) | 88 (79.0) | 12 (12.3) | 24 (25.3) | 1 (2.0) |
| | | | | 137 | 38 | 70 | 6 | 32 | 2 |
| | | 200 | | 147 | 44 | 80 | 13 | 25 | 3 |
| | | | | 164 (162.3) | 58 (51.0) | 72 (80.3) | 11 (14.0) | 25 (23.7) | 2 (3.3) |
| | | | | 176 | 51 | 89 | 18 | 21 | 5 |
| | | 500 | | 167 | 60 | 95 | 9 | 27 | 2 |
| | | | | 163 (162.0) | 51 (54.0)* | 93 (94.7)** | 10 (11.7) | 19 (25.0) | 4 (2.3) |
| | | | | 156 | 51 | 96 | 16 | 29 | 1 |
| | | 1000 | | 122 | 48 | 97 | 12 | 27 | 3 |
| | | | | 127 (139.7) | 40 (43.7) | 97 (89.3) | 12 (13.3) | 27 (25.0) | 3 (3.3) |
| | | | | 170 | 43 | 74 | 16 | 21 | 4 |
| | | 2500 | | 159 | 46 | 73 | 9 | 13 | 2 |
| | | | | 147 (151.3) | 45 (44.0) | 68 (72.0) | 6 (8.7) | 26 (20.3) | 1 (3.0) |
| | | | | 148 | 41 | 75 | 11 | 22 | 6 |
| | | 5000 | | 138 | 24 | 36 | 5 | 5 | 0 |
| | | | | 114 (134.0) | 20 (23.7) | 61 (51.7) | 5 (7.0) | 3 (7.0) | 1 (1.0) |
| | | | | 150 | 27 | 58 | 11 | 13 | 2 |
| | 陽性対照 | 名称 | | | | | | | |
| | | 濃度 (µg/プレート) | 2-AA | 2-AA | 2-AA | 2-AA | 2-AA | 2-AA | |
| | | 0.2 | — | — | 216, 198 (207)** | — | 115, 114 (115)** | — | |
| | | 0.5 | — | — | 595, 510 (553)** | 88, 72 (80)** | 289, 285 (287)** | 19, 22 (21)** | |
| 1.0 | | 306, 287 (297)** | — | 1059, 1016 (1038)** | 114, 84 (99)** | 357, 366 (362)** | 30, 42 (36)** | | |
| 2.0 | | 1134, 966 (1050)** | — | — | 182, 200 (191)** | — | 70, 70 (70)** | | |
| 5.0 | | 2427, 2272 (2350)** | 77, 92 (85)** | — | — | — | — | | |
| 10.0 | | — | 135, 120 (128)** | — | — | — | — | | |
| 20.0 | | — | 154, 172 (163)** | — | — | — | — | | |

()内は各プレートの平均値

MMC: マイトマイシン

DR: ダウノマイシン

2-AA: 2-アミノアントラセン

統計解析: Student's t-test, *0.01 ≤ p < 0.05, **p < 0.01.

NaN₃: アジ化ナトリウム

ICR191: アミノアクリジン

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

表 2-1 2 回目の試験結果 (プレインキュベーション法、S9 mix 非存在下)

| S9 mix の有無 | 薬物 | 濃度 (µg/プレート) | 復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート) | | | | | |
|------------|--------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------|------------------|---------------|---------|
| | | | 塩基対置換型 | | | | フレームシフト型 | |
| | | | WP2uvrA | WP2P | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 |
| - | 溶媒対照 (DMSO) | - | 97 | 40 | 64 | 11 | 17 | 5 |
| | | | 95 | 33 | 88 | 13 | 21 | 2 |
| | | | 117 (98.8) | 37 (37.4) | 84 (81.8) | 10 (9.2) | 16 (18.2) | 2 (3.0) |
| | | | 92 | 37 | 85 | 6 | 21 | 3 |
| | | | 93 | 40 | 88 | 6 | 16 | 3 |
| | グリホサート酸 | 100 | 88 | 33 | 77 | 14 | 19 | 4 |
| | | | 104 (99.0) | 35 (34.0) | 84 (80.0) | 9 (10.3) | 17 (19.0) | 2 (3.7) |
| | | | 105 | 34 | 79 | 8 | 21 | 5 |
| | | 200 | 85 | 36 | 88 | 13 | 22 | 2 |
| | | | 92 (97.0) | 41 (40.0) | 96 (92.3) | 6 (8.3) | 21 (20.3) | 4 (3.3) |
| | | | 114 | 43 | 93 | 6 | 18 | 4 |
| | | 500 | 95 | 43 | 75 | 10 | 25 | 3 |
| | | | 96 (94.7) | 38 (42.3)* | 70 (71.3) | 8 (9.0) | 20 (23.0)* | 2 (3.3) |
| | | | 93 | 46 | 69 | 9 | 24 | 5 |
| | | 1000 | 95 | 41 | 82 | 8 | 16 | 3 |
| | | | 107 (101.0) | 37 (38.3) | 74 (75.0) | 6 (7.7) | 18 (20.0) | 2 (3.0) |
| | | | 101 | 37 | 69 | 9 | 26 | 4 |
| | | 2500 | 81 | 26 | 58 | 5 | 14 | 2 |
| | | | 89 (88.7) | 25 (24.0) | 64 (63.3) | 12 (7.7) | 14 (13.0) | 3 (2.7) |
| | | | 96 | 21 | 68 | 6 | 11 | 3 |
| | 5000 | 32 | 13 | 25 | 6 | 2 | 0 | |
| 53 (39.7) | | 12 (14.7) | 21 (22.3) | 3 (3.3) | 3 (5.7) | 2 (0.7) | | |
| 34 | | 19 | 21 | 1 | 12 | 0 | | |
| 陽性対照 | 名称 | | | | | | | |
| | 濃度 (µg/プレート) | ENNG | MMC | NaN ₃ | NaN ₃ | DR | ICR191 | |
| | 0.2 | 218, 202 (210)** | 80, 96 (88)** | — | — | 74, 64 (69)** | — | |
| | 0.5 | 401, 354 (387)** | 153, 128 (141)** | 230, 234 (232)** | 152, 145 (149)** | 266, 250 (258)** | 5, 16 (11)* | |
| | 1.0 | 1573, 1348 (1461)** | 178, 183 (181)** | 440, 397 (419)** | 279, 271 (275)** | 945, 909 (927)** | 25, 41 (33)** | |
| | 2.0 | — | — | 1227, 1073 (1150)** | 766, 806 (786)** | — | 62, 65 (64)** | |

()内は各プレートの平均値

統計解析: Student's t-test, *0.01 ≤ p < 0.05, **p < 0.01.

MMC: マイトマイシン

NaN₃: アジ化ナトリウム

DR: ダウノマイシン

ICR191: アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

表 2-2 2 回目の試験結果 (プレインキュベーション法、S9 mix 存在下)

| S-9 mix の有無 | 薬物 | 濃度 (µg/プレート) | 復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート) | | | | | |
|-------------|--------------|---------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|---------|
| | | | 塩基対置換型 | | | | フレームシフト型 | |
| | | | WP2uvrA | WP2P | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 |
| + | 溶媒対照 (DMSO) | - | 131 | 49 | 75 | 11 | 21 | 5 |
| | | | 113 | 50 | 93 | 12 | 21 | 2 |
| | | | 154 (134.6) | 52 (52.4) | 80 (83.0) | 10 (11.4) | 16 (24.2) | 4 (3.8) |
| | | | 144 | 50 | 84 | 12 | 27 | 3 |
| | | | 131 | 61 | 83 | 12 | 36 | 5 |
| | グリホサート酸 | 100 | 156 | 56 | 88 | 9 | 18 | 4 |
| | | | 167 (150.7) | 58 (56.0) | 90 (87.7) | 10 (9.7) | 17 (18.7) | 6 (5.0) |
| | | | 129 | 54 | 85 | 10 | 21 | 5 |
| | | 200 | C | 62 | 74 | 10 | 21 | 3 |
| | | | 146 (135.0) | 49 (52.7) | 80 (81.0) | 8 (10.7) | 25 (22.7) | 6 (4.7) |
| | | 500 | 124 | 47 | 89 | 14 | 22 | 5 |
| | | | 154 | 59 | 87 | 10 | 24 | 5 |
| | | 1000 | 144 (140.0) | 49 (54.7) | 75 (82.0) | 11 (10.7) | 19 (22.3) | 5 (4.7) |
| | | | 122 | 56 | 84 | 11 | 24 | 4 |
| | | 2500 | 129 | 49 | 89 | 9 | 21 | 3 |
| | | | 132 (134.0) | 54 (51.7) | 84 (85.3) | 9 (10.0) | 21 (19.3) | 3 (3.3) |
| | | 5000 | 141 | 52 | 83 | 12 | 16 | 4 |
| | | | 156 | 34 | 46 | 9 | 3 | 5 |
| | | 陽性対照 | 名称 | 2-AA | 2-AA | 2-AA | 2-AA | 2-AA |
| | 濃度 (µg/プレート) | | 2-AA | 2-AA | 2-AA | 2-AA | 2-AA | 2-AA |
| | 0.2 | — | — | 203, 123 (163)** | — | 69, 101 (85)** | — | |
| | 0.5 | — | — | 320, 334 (327)** | 45, 27 (36)** | 239, 200 (220)** | 18, 8 (13)* | |
| | 1.0 | 395, 342 (369)** | — | 902, 617 (760)** | 96, 89 (93)** | 345, 499 (422)** | 33, 18 (26)** | |
| | 2.0 | 1569, 1105 (1337)** | — | — | 145, 141 (143)** | — | 54, 46 (50)** | |
| | 5.0 | 2204, 2136 (2170)** | 91, 117 (104)** | — | — | — | — | |
| | 10.0 | — | 129, 128 (129)** | — | — | — | — | |
| | 20.0 | — | 141, 146 (144)** | — | — | — | — | |

()内は各プレートの平均値

MMC: マイトマイシン

DR: ダウノマイシン

2-AA: 2-アミノアントラセン

C: 汚染のため除外

統計解析: Student's t-test, *0.01 ≤ p < 0.05, **p < 0.01.

NaN₃: アジ化ナトリウム

ICR191: アミノアクリジン

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2) グリホサート酸のマウスのリンホーマー細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (資料 No.T32)

試験機関:

報告書作成年: 1996 年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験方法: マウスの L5178Y TK⁺リンホーマー細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下における 5-トリフルオロチミジン耐性突然変異誘発性を検定した。検体は に溶解して用いた。
検体の処理時間は 4 時間 (37°C)、発現時間は 48 時間とした。

[用量設定根拠]:

陽性対照として、代謝活性化系非存在下では、存在下
では を、溶媒対照として 処理群を
設けた。

試験結果: 結果を表 1 及び表 2 に示した。
検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度でも溶媒対照と比較して突然変異コロニーの発現頻度に増加は認められなかった。
一方、陽性対照では突然変異コロニーの顕著な増加が認められた。

以上の結果より、グリホサート酸は代謝活性化系を含む本試験条件下で、マウスのリンホーマーL5178Y細胞の TK 座に対して突然変異誘発性を有さないものと判断される。

表 1. 第 1 回目の試験

| S9 mix | 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 細胞生存率 ^{a)} (%) | 突然変異発現頻度 ^{b)} ($\times 10^{-4}$) |
|----------------|----------------|----------------------------|----------------------------|--|
| - | 溶媒対照 (DMSO) | — | 93 | 1.1 |
| | グリホサート酸 | 444 | 62 | 0.6 |
| | | 667 | 63 | 1.0 |
| | | 1000 | 57 | 1.1 |
| | | 1500 ^{c)} | 47 | - |
| 陽性対照 (EMS) | 750 | 19 | 12.6 | |
| + | 溶媒対照 (DMSO) | — | 96 | 0.9 |
| | グリホサート酸 | 444 | 109 | 0.8 |
| | | 667 | 89 | 1.2 |
| | | 1000 | 90 | 1.4 |
| | | 1500 ^{c)} | 66 | - |
| 陽性対照 (NDMA) | 600 | 84 | 4.3 | |

a) : 投与時、対溶媒対照

b) : 生育細胞 104 個当たりの突然変異コロニー数

c) : 検体処理培地の pH が低下したため、突然変異試験は実施しなかった。

EMS : エチルメタンスホネート NDMA : N-ニトロソジメチルアミン

表 2. 第 2 回目の試験

| S9 mix | 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 細胞生存率 ^{a)} (%) | 突然変異発現頻度 ^{b)} ($\times 10^{-4}$) |
|----------------|----------------|----------------------------|----------------------------|--|
| - | 溶媒対照 (DMSO) | — | 100 | 1.3 |
| | グリホサート酸 | 296 | 108 | 1.4 |
| | | 444 | 83 | 1.2 |
| | | 667 | 93 | 1.3 |
| | | 1000 | 96 | 2.3 |
| 陽性対照 (EMS) | 750 | 32 | 12.9 | |
| + | 溶媒対照 (DMSO) | — | 100 | 1.6 |
| | グリホサート酸 | 296 | 115 | 1.5 |
| | | 444 | 118 | 1.8 |
| | | 667 | 107 | 1.3 |
| | | 1000 | 115 | 1.8 |
| 陽性対照 (NDMA) | 600 | 1.3 | 6.4 | |

a) : 投与時、対溶媒対照

b) : 生育細胞 104 個当たりの突然変異コロニー数

EMS : エチルメタンスホネート

NDMA : N-ニトロソジメチルアミン

3) グリホサート酸のヒトのリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No.T33)

試験機関:

報告書作成年: 1998 年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験方法: 健康な非喫煙者の男女各 1 名から得られた末梢血のリンパ球 (どちらの末梢血リンパ球も染色体異常発現率が低いことが確認されている) を用い、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下における染色体異常誘発性を検定した。

検体は蒸留水に溶解して用いた。

[濃度選択]:

[細胞増殖抑制試験 (分裂指数の測定)]:

ヒトリンパ球細胞を 48 時間培養した後に、S9 mix 非存在下ではドナー 1 (男性) 及びドナー 2 (女性) の培養リンパ球とも 100、750 および 1250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 3 濃度で 68 時間処理した後に染色体標本を作製した。一方、S9 mix 存在下の場合には、両ドナーとも 100、750 及び 1250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 3 段階濃度で 3 時間処理し、さらに 65 時間 (回復期間) 培養した後に標本を作製した。

また、検体の細胞毒性による細胞周期の延長を考慮して、ドナー 2 の培養リンパ球を用いて 1250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で、S9 mix 非存在下ではさらに 24 時間延長処理後に、S9 mix 存在下では 24 時間遅い標本を作製した。

なお、標準サンプリング時間は、培養末梢血リンパ球の実測細胞周期時間の平均が 13.5 時間であることに基づき培養開始後 68 時間とした。その後のサンプリング時間は標準サンプリング時間の 24 時間後とした。

各処理系列とも、作製した染色体標本で分裂指数 (細胞 1000 個中の有糸分裂細胞の比率) を求めた。

[染色体異常試験]:

培養液の pH 低下と分裂指数の低下をもとに各処理系列とも 3 段階濃度について染色体異常誘発性を調べた。

観察は検体処理群および溶媒対照群では 100 個、陽性対照群では 25 個の分裂中期像について行った。少なくともひとつの濃度で異常細胞率が過去の溶媒対照群の値よりも実質的

に大きく増加した場合、陽性とした。

陽性対照として、代謝活性化系非存在下ではマイトマイシン-C、存在下ではシクロホスファミド処理群を、溶媒対照として培養液群を設けた。

試験結果： 結果を表1に示した。

[分裂指数の測定]

68 時間処理した代謝活性化系非存在下では、1250 µg/mL の濃度で分裂指数は溶媒対照値よりもドナー1 の培養リンパ球では 37%の低下、ドナー2 の培養リンパ球では 33%低下した。代謝活性化系存在下でグリホサート酸を 3 時間処理しサンプリング時間 68 時間の場合、代謝活性化系存在下及び非存在下で処理しサンプリング時間 92 時間の場合では分裂指数の低下は認められなかった。

[染色体異常試験]

代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれの試験においても染色体異常を有する細胞数に増加は認められなかった。

一方、陽性対照のシクロホスファミドおよびマイトマイシン C 処理群では、染色体異常を有する細胞数に明らかに統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

表 1. 染色体異常試験結果

| S9 mix | 供血者 | 薬物 | 濃度 (µg/mL) | 処理時間 | 異常細胞出現率 (%) # | 細胞あたりの異常数# | 平均有糸分裂指数 (%) | 観察細胞数 | 染色体異常を有する細胞数 | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------|--------------|-------|--------------|----|---------|------|------|-----|---|
| | | | | | | | | | ギャップ | 切断 | 断片/点状断片 | 複合損傷 | 分体交換 | その他 | |
| - | 1 | 溶媒対照 ¹⁾ | - | 68h | 0.50 | 0.005 | 15.1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | グリホサート酸 | 100 | | 1.50 | 0.015 | 14.7 | 100 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 750 | | 1.00 | 0.010 | 12.4 | 100 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 1250 | | 1.00 | 0.010 | 9.5 | 100 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 陽性対照 ²⁾ | | 0.2 | 32.00** | 0.400 | 7.0 | 25 | 0 | 6 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | | | 溶媒対照 ¹⁾ | | - | 0.00 | 0.000 | 11.1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グリホサート酸 | 100 | | 1.00 | 0.010 | 10.4 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 750 | | 1.00 | 0.010 | 9.0 | 100 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | 1250 | | 0.50 | 0.005 | 7.4 | 100 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | 陽性対照 ³⁾ | 0.2 | 32.00** | 0.360 | 6.7 | 25 | 1 | 7 | 1 | 0 | 1 | 0 | | | |
| | 2 | 溶媒対照 ¹⁾ | - | 92h | 2.00 | 0.020 | 11.2 | 100 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | グリホサート酸 | 1250 | | 1.50 | 0.015 | 11.3 | 100 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 溶媒対照 ¹⁾ | | - | 1.50 | 0.015 | 14.6 | 100 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | + | 1 | 溶媒対照 ¹⁾ | - | 3h (65h) ⁴⁾ | 1.50 | 0.015 | 14.6 | 100 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| グリホサート酸 | | | 100 | 0.50 | | 0.005 | 13.6 | 100 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 750 | 0.00 | | 0.000 | 13.6 | 100 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 1250 | 0.00 | | 0.000 | 13.6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 陽性対照 ²⁾ | 50 | | 20.00** | 0.200 | 9.7 | 100 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 溶媒対照 ¹⁾ | - | | 2.00 | 0.020 | 14.3 | 100 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| グリホサート酸 | | | 100 | 2.00 | | 0.020 | 14.3 | 100 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 750 | 1.00 | 0.010 | 10.8 | 100 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | | 1250 | 1.00 | 0.010 | 10.8 | 100 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 陽性対照 ³⁾ | | 50 | 28.00** | 0.280 | 4.6 | 25 | 1 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 2 | | 溶媒対照 ¹⁾ | - | 3h (89h) ⁴⁾ | 1.00 | 0.010 | 11.2 | 100 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | グリホサート酸 | 100 | | 2.50 | 0.025 | 10.7 | 100 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 750 | | 1.00 | 0.010 | 10.8 | 100 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 1250 | | 1.50 | 0.015 | 11.0 | 100 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 陽性対照 ³⁾ | 50 | 28.00** | 0.280 | 4.6 | 25 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 2 | 溶媒対照 ¹⁾ | - | 3h (89h) ⁴⁾ | 0.00 | 0.000 | 10.1 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | グリホサート酸 | 1250 | | 0.50 | 0.005 | 9.5 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | 1250 | | 0.50 | 0.005 | 9.5 | 100 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

1) : 800 µL/mL

2) : マイトマイシンC

3) : シクロホスファミド

4) : 回復時間

: ギャップを除く

** : 統計学的有意性 p<0.01 (Fisher's exact test)

4) グリホサート酸のマウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T34)

試験機関:

報告書作成年: 1996 年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹、開始時週齢; 6~7 週

体重範囲; 雄 31.1~37.9g、雌 22.8~31.0g

試験方法: 検体を生理食塩水に溶解し、5000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。さらに別の群に生理食塩水のみ及び陽性対照としてシクロホスファミド (65 mg/kg) を投与した。

検体 5000 mg/kg 群および溶媒対照は、投与 24 及び 48 時間後に、陽性対照は投与 24 時間後に屠殺した後、大腿骨骨髄細胞を採取し塗抹標本を作製した。

各動物 2000 個の多染性赤血球について小核の発現頻度を検査した。また、各動物について 1000 個の赤血球を数え、赤血球数に対する多染性赤血球出現比率を算出した。

[用量設定根拠]:

結果: 結果の概要を表 1 に示す。

5000 mg/kg 群の雌雄では、溶媒対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数に有意な増加は認められなかった。また、多染性赤血球の出現比率にも有意な差は認められなかった。

一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、グリホサート酸は本試験条件下で染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

表 1. 小核試験結果

| 投与後の時間 (h) | 薬物 | 投与量 (mg/kg) | 性別 | 小核を有する多染性 赤血球数 ^{c)} (%) | 多染性赤血球の出現比率 ^{d)} (%) |
|---------------|--------------------|----------------|----|-------------------------------------|----------------------------------|
| 24 | 溶媒対照 ^{a)} | — | 雄 | 1.6 ± 0.8 | 46.0 ± 4.1 |
| | | | 雌 | 1.4 ± 0.7 | 46.6 ± 1.9 |
| | グリホサート酸 | 5000 | 雄 | 2.1 ± 1.6 | 46.4 ± 4.3 |
| | | | 雌 | 2.1 ± 2.5 | 42.3 ± 6.2 |
| | 陽性対照 ^{b)} | 65 | 雄 | 22.2 ± 6.1** | 46.5 ± 2.0 |
| | | | 雌 | 23.3 ± 4.9** | 46.0 ± 4.1 |
| 48 | 溶媒対照 ^{a)} | — | 雄 | 1.7 ± 1.3 | 49.8 ± 4.8 |
| | | | 雌 | 0.7 ± 0.6 | 46.4 ± 4.4 |
| | グリホサート酸 | 5000 | 雄 | 2.1 ± 1.9 | 48.4 ± 4.0 |
| | | | 雌 | 0.8 ± 0.8 | 45.8 ± 2.9 |

a) : 生理食塩水

b) : シクロホスファミド

c) : 多染性赤血球 2000 個当たりの小核を有する赤血球数 (5 匹の平均値)

d) : 赤血球 1000 個当たりの多染性赤血球数の出現率 (5 匹の平均値)

統計解析 : Student's t-test, ** p<0.01

(15) 生体機能影響

グリホサート酸の生体機能に及ぼす影響に関する試験

(資料 No. T35)

試験機関:

報告書作成年: 2002年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

検体調製法及び投与方法: 検体と媒体とした蒸留水を乳鉢で混合し、最高濃度液を作製した。この液を蒸留水で希釈して、所定濃度の投与液を作製した。

投与経路は、in vivo の実験では、経口投与とした。麻酔下実験では静脈内投与とした。in vitro の実験ではマグヌス槽内への添加とした。

投与容量は、マウス及びラットの経口投与では 10 mL/kg、ラット及びウサギの静脈内投与では 1 mL/kg とした。摘出回腸を用いた試験ではマグヌス槽容量の 1/200 (100 μ L) とした。

結果:

1. 一般状態及び行動に及ぼす影響

供試動物: CD-1(ICR)系雄マウス 6~7 週齢 (体重 24.8~31.9 g)、1 群 9 匹 4 群構成

試験方法: 16 時間絶食させた動物に、媒体あるいは検体の経口投与前、投与 30 分、1、2、4、6 及び 24 時間後に Irwin の多次元観察法に基づき、状態を観察した。なお、瞳孔径には、投与前値を基準として経時的変化分(瞳孔径の差)を算出し、統計処理を行った。検体投与量は 200、600 及び 2000mg/kg とした。対照群には媒体を経口投与した。

試験結果: 検体投与群において、一般状態、行動及び瞳孔径に投与による変化は認められなかった。

2. 中枢神経系に及ぼす影響

(1) 自発運動量に及ぼす影響

供試動物: CD-1(ICR)系雄マウス 6~7 週齢(体重 26.3~32.4 g)、1 群 8 匹 4 群構成

試験方法: 16 時間絶食させた動物に検体または媒体を経口投与した。投与前、投与後 0.5、1、2、4 及び 6 時間に 10 分間の各個体の自発運動量を自発運動量測定装置を用いて測定した。検体投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

量は 200、600 及び 2000mg/kg とした。対照群には媒体を経口投与した。

試験結果： 検体投与群において、対照群と比較し投与後 6 時間まで自発運動量に投与による変化は認められなかった。

(2) 麻酔延長作用

供試動物： CD-1(ICR)系雄マウス 6~7 週齢 (体重 27.5~32.4 g)、1 群 8 匹 4 群構成

試験方法： 16 時間絶食させた動物に、検体 200、600 及び 2000mg/kg または媒体を経口投与した。4 時間後に Pentobarbital 40mg/5mL(生理食塩液)/kg を腹腔内投与し、正向反射が消失してから回復するまでの時間 (睡眠時間) を測定した。

試験結果： 検体投与各群において、Pentobarbital 麻酔による睡眠時間に対照群との有意差は認められなかった。

(3) 痙攣誘発作用

(3)-1 電撃痙攣・拮抗作用

供試動物： CD-1(ICR)系雄マウス 6~7 週齢 (体重 25.8~30.7 g)、1 群 10 匹 4 群構成

試験方法： 16 時間絶食させた動物に、検体 200、600 及び 2000mg/kg または媒体を経口投与した。4 時間後に、小動物用電撃刺激痙攣装置を用いて、パルス幅 5 ms、パルス間隔 10 ms、出力 50 mA の電気刺激を 0.3 秒間両眼より与え、強直性伸展痙攣の有無を観察した。

試験結果： 対照群では 10 例中 10 例に強直性伸展痙攣が認められた。検体投与群において、強直性伸展痙攣の発現例数は対照群と等しく、有意差は認められなかった。

(3)-2 電撃痙攣・協力作用

供試動物： CD-1(ICR)系雄マウス 6~7 週齢 (体重 24.6~29.6 g)、1 群 10 匹 4 群構成

試験方法： 16 時間絶食させた動物に、検体 200、600 及び 2000mg/kg または媒体を経口投与した。4 時間後に、小動物用電撃刺激痙攣装置を用いて、パルス幅 5 ms、パルス間隔 10 ms、出力 30 mA の電撃刺激を 0.1 秒間両眼より与え、強直性伸展痙攣の有無を観察した。
なお、予め、10 匹の動物を用いて、パルス幅 5 ms、パルス間隔 10 ms、出力 30 mA、持続時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

0.1 秒の電気刺激条件で1割の動物に強直性伸展痙攣の発現がみられることを確認した。

試験結果： 対照群では10例中3例に強直性伸展痙攣がみられた。検体投与群において、対照群と比較し強直性伸展痙攣の発現例数に有意差は認められなかった。

3. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 (摘出回腸運動に及ぼす影響)

供試動物： Hartley系雄モルモット12匹 (体重394~529 g)、6~9週齢

試験方法： 放血屠殺後、回腸を摘出し、O₂ 95%+CO₂ 5%混合ガスを通気した32°C Tyrode液20 mLのマグヌス槽内に1gの負荷をかけて懸垂した。回腸の一端をアイソトニックトランスデューサーに接続し、収縮を等張性に記録した。

検体 7.5×10^{-3} 、 2.5×10^{-2} 及び 7.5×10^{-2} g/Lまたは媒体を作用させ、5分後にマグヌス槽内の最終濃度がアセチルコリン(ACh): 1×10^{-6} mol/L、ヒスタミン(His): 3×10^{-6} mol/L、セロトニン(5-HT): 5×10^{-5} mol/Lまたはバリウム (Ba²⁺): 3×10^{-3} mol/Lとなるように添加し、アゴニストによる回腸の収縮に及ぼす検体の影響について検討した。各アゴニストについて異なる動物3例のデータを採取した。検体または媒体の投与前及び投与後のTyrode液中においてアゴニストで誘発される収縮高の平均値を基準とし、検体または媒体投与時にアゴニストで誘発される収縮高を集計した。

試験結果： 7.5×10^{-3} ~ 7.5×10^{-2} g/Lの濃度の検体を摘出回腸に適用したところ、対照群に比し、ACh、His、5-HT及びBa²⁺によって誘発された収縮に有意差は認められなかった。

4. 麻酔動物の呼吸、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響

供試動物： 日本白色種ウサギ雄3匹 9~12週齢 (体重1.802~2.595 kg)、1群3匹 4群構成

試験方法： ウサギをウレタン麻酔下(1.5 g/kg、静脈内投与)で背位に固定後、気管カテーテルを留置し、次いで、大腿動脈にカテーテルを留置した。耳介静脈から媒体、0.3、1及び3 mg/kgの検体を投与した。投与前、投与後5、10、15、30及び60分に以下の測定を行った。呼吸数は呼吸ピックアップを用い、心電図は第II誘導により、血圧は大腿動脈に留置したカテーテルに接続した圧トランスデューサーを用いて測定した。心拍数は瞬時計測ユニットを用いて測定した。呼吸数を除いたすべてのパラメータはECG解析装置を用いて解析した。

試験結果： 投与直後において、3 mg/kg投与群のみ大きなゆらぎが心電図、心拍数及び血圧に生じたが、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

この現象は投与後 1 分以内に消失した。

QRS 時間では、0.3 mg/kg 投与群の投与後 10 分のポイントのみにおいて対照群に比し有意な変化が現れた。対照群及び 0.3 mg/kg 投与群における前値ならびに投与後 10 分の QRS 時間をみると、対照群では前値 42.7 ms、投与後 10 分 43.2 ms であり、0.3 mg/kg 投与群では前値 44.9 ms、投与後 10 分 43.3 ms であった。

5. 消化器系に及ぼす影響 (胃腸管内輸送能に及ぼす影響)

供試動物： CD-1(ICR)系雄マウス 6~7 週齢 (体重 27.8~35.8 g)、1 群 8 匹 4 群構成

試験方法： 16 時間絶食した動物に検体経口投与 4 時間後に、5%炭素末・10% アラビアゴム水溶液を 1 匹当たり 0.2 mL 強制経口投与した。炭素末投与後 30 分にクロロホルムにより屠殺し、胃幽門部から回腸末端までの腸の長さに対する炭素末の輸送率(%)を求めた。検体の投与量は 200、600 及び 2000 mg/kg とした。対照群には媒体を 10 mL/kg 経口投与した。

試験結果： 検体投与群において、対照群と比較し炭素末の輸送率に有意な変化は認められなかった。

6. 腎機能に及ぼす影響 (尿量及び尿中電解質排泄に及ぼす影響)

供試動物： Wistar 系雄ラット 6~8 週齢 (体重 168~187 g)、1 群 8 匹 4 群構成

試験方法： 16 時間絶食した動物に検体 200、600 及び 2000 mg/kg または媒体を経口投与し、同時に生理食塩液 25 mL/kg を皮下投与して代謝ケージに収容した。経口投与後 0~6 及び 6~24 時間の尿を採取し、尿量、浸透圧、比重を測定した。尿中 Na⁺、K⁺、Cl⁻ 量を測定し、尿量を含め体重 100 g あたりの排泄量を算出した。

試験結果： 投与後 0~6 及び 6~24 時間において、検体群に有意な変化が散見された。

投与後 0~6 時間の 600 及び 2000 mg/kg 投与群の Na⁺排泄量は、対照群に比し 80%前後低く、2000 mg/kg 投与群では Cl⁻ 排泄量が 61%低い値であり、有意な低値であった。2000 mg/kg 投与群では尿比重が 1.5%有意な高値を示した。この他、有意ではないが、600 及び 2000 mg/kg 投与群において尿量の低下がみられ、対照群に比し、600 mg/kg 投与群では 20%、2000 mg/kg 投与群では 41%低い値で用量相関的な傾向が認められた。

投与後 6~24 時間では対照群に比し、2000 mg/kg 投与群の Na⁺排泄量に 60%低い値が、尿比重に 1.5%高い値が認められた。その他、有意ではないが、600 及び 2000 mg/kg 投与群において尿量の低下がみられ、対照群に比し、600 mg/kg 投与群では 20%、2000 mg/kg 投与群では 18%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

低い値であった。

表中の数値は対照群を 100%とした場合の変動率であり、有意差が認められた結果のみを示す。

| 投与量 | 投与後 0～6 時間 | | | 投与後 6～24 時間 | |
|------------|-----------------|-----------------|--------|-----------------|--------|
| | Na ⁺ | Cl ⁻ | 比重 | Na ⁺ | 比重 |
| 200 mg/kg | | | | | |
| 600 mg/kg | 22.2** | | | | |
| 2000 mg/kg | 15.4** | 39.3** | 101.5* | 39.7** | 101.5* |

Dunnett の多重比較検定 * : P<0.05, ** : P<0.01

7. 骨格筋に及ぼす影響 (坐骨神経-腓腹筋に対する作用)

供試動物 : Wistar 系雄ラット 6～8 週齢 (体重 197～327 g)、1 群 3 匹 4 群構成

試験方法 : 動物をウレタン麻酔下(1.2 g/kg 静脈内投与)で気管カテーテルを留置し、坐骨神経-腓腹筋標本を作製した。坐骨神経及び腓腹筋に直接、単一電気刺激を 5 秒間隔で交互に与えた。等尺性単収縮を FD ピックアップを介して測定し、アイソメトリック・トランスデューサー用動ひずみ測定器に接続し記録した。検体 0.3、1 及び 3 mg/kg または媒体を尾静脈内投与し、投与前、投与後 5、10、15、30 及び 60 分に測定を行った。各測定ポイントの 3 回の収縮力の平均を、当測定ポイントの収縮力とした。前値を基準とする各測定ポイントの収縮力を、統計処理を行った。

試験結果 : 検体投与群において対照群に比し、筋直接刺激では 1 mg/kg 投与後 15 分のポイントで、神経刺激では 0.3 及び 1 mg/kg 投与後 30 分のポイントで有意な収縮力の変化がみられた。

筋直接刺激の対照群の前値は 70.3g、投与後 15 分では 72.3g であった。1 mg/kg 投与群では、前値は 65.0g、投与後 15 分では 64.3g であった。

神経直接刺激の対照群の前値は 59.2g、投与後 30 分では 60.5g であった。0.3 mg/kg 投与群では、前値は 44.8g、投与後 30 分では 43.9g であった。1 mg/kg 投与群では、前値は 47.6g、投与後 30 分では 46.5g であった。

評価及び考察 :

一般症状、自発運動量、麻酔延長作用、電撃痙攣拮抗及び協力作用を観察する実験では、いずれの用量

においても対照群との差異が認められないことから、一般症状・行動及び中枢神経系に影響を及ぼさないと考えられた。

摘出回腸及び胃腸管内輸送能の実験においても対照群と差異がないことから検体の自律神経・平滑筋及び消化器系の運動に及ぼす影響はないと考えられた。

坐骨神経あるいは筋肉直接刺激によって誘発される骨格筋収縮に対しては、それぞれ有意な変化が投与後 15 分ないし 30 分の 1 mg/kg までの用量で認められる場合が存在した。それらの変化の前値からの推移をみると、軽微な変化であり、いずれの測定ポイントでも 3 mg/kg では対照群と差異がないことから検体は骨格筋収縮性及び神経から筋肉への興奮伝達に対しても影響は無いと考えられた。

呼吸循環器の実験では、QRS 時間に 0.3 mg/kg 投与後 10 分のポイントに対照群に比し有意な変化が認められたが、前値からの変化は非常に軽微であり、1 及び 3 mg/kg は影響ないことから、この有意な変化は偶発的变化と考えられた。しかし、3 mg/kg は投与後 1 分以内で消失するが心電図、血圧、心拍数に変動をもたらしたことから、3 mg/kg 静脈内投与は一過性ではあるものの循環器系機能に変調をもたらすと判断された。

腎機能に対しては、投与後 0～6 及び 6～24 時間において 2000 mg/kg 投与群では Na⁺排泄量が減少しており尿量の減少傾向も伴うこと、投与後 0～6 時間では 600 mg/kg 投与群においても Na⁺排泄量が低下していることから、2000 mg/kg 投与群経口投与は電解質代謝に影響を及ぼすと考えられた。2000 mg/kg 投与群では、Cl⁻排泄量も投与後 0～6 時間において減少しており、Na⁺排泄量減少に伴う影響と考えられた。その他、投与後 0～6 及び 6～24 時間のいずれにおいても、2000 mg/kg 投与群では尿比重の上昇が観察され、原因不明であるがこれも腎機能への検体の影響と推察された。しかし、K⁺排泄量においては有意な変化は認められず、検体は K⁺排泄機能に対しては影響を与える可能性は小さく、腎機能に及ぼす影響は重大ではないと推察された。

以上、グリホサート酸は、腎機能に対しては影響を及ぼすが、一般症状・行動、中枢神経、自律神経・平滑筋、消化器系、骨格筋に対してほとんど影響はないと考えられた。また、腎機能に及ぼす影響及び呼吸循環器系への影響も生体にとって一過性であり、重篤な作用ではないと判断された。

グリホサート酸の生体機能に及ぼす影響に関する試験の総括表

| 試験項目 試験動物 | 投与経路 (媒体) | 投与量 mg/kg | 動物数 /群 | 作用量 mg/kg | 無作用量 mg/kg | 試験結果 |
|---|-----------------------|--|-----------|--------------|-----------------------------|--|
| [一般状態及び行動] マウス Irwin 多次元観察法 瞳孔径 | 経口投与 (蒸留水) | 0, 200, 600, 2000 | 雄 9匹 | - | 2000 | 影響なし |
| [中枢神経系] マウス 自発運動量 | 経口投与 (蒸留水) | 0, 200, 600, 2000 | 雄 8匹 | - | 2000 | 影響なし |
| 麻酔延長作用 | | | 雄 8匹 | | | 影響なし |
| 電撃痙攣・拮抗作用 | | | 雄 10匹 | | | 影響なし |
| 電撃痙攣・協力作用 | | | 雄 10匹 | | | 影響なし |
| [自律神経系・平滑筋] モルモット 摘出回腸 <i>in vitro</i> | マグヌス 槽内 (蒸留水) | 7.5×10 ⁻³ g/L 2.5×10 ⁻² g/L 7.5×10 ⁻² g/L (最終濃度) | 雄 3匹 | - | 7.5×10 ⁻² g/L | 影響なし |
| [呼吸・循環器系] ウサギ 呼吸、血圧、心拍数及び 心電図に及ぼす影響 | 静脈内投与 麻酔下 (蒸留水) | 0, 0.3, 1, 3 | 雄 3匹 | 3.0 | 1 | 3 mg/kgにおいて 投与後1分 以内に消失す る血圧、心拍 数、心電図の 変動 |
| [消化器系] マウス 胃腸管内輸送能 | 経口投与 (蒸留水) | 0, 200, 600, 2000 | 雄 8匹 | - | 2000 | 影響なし |
| [腎機能] ラット 尿量・尿中電解質 | 経口投与 (蒸留水) | 0, 200, 600, 2000 | 雄 8匹 | 600 | 200 | 600及び2000 mg/kgにおい て主にNa ⁺ 排 泄量低下 |
| [骨格筋] ラット 坐骨神経-腓腹筋 | 静脈内投与 麻酔下 (蒸留水) | 0, 0.3, 1, 3 | 雄 3匹 | - | 3 | 影響なし |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2. 参考資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3. 原体混在物及び代謝物

(1) 急性毒性

アミノメチルホスホン酸 (AMPA) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T36)

試験実施機関：

報告書作成年：1988年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： Alpk:APfSD ラット (Wistar 由来)、8~9 週齢、1 群雌雄各 5 匹
試験開始時体重；雄 280~312g、雌 204~214g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を に溶解し、投与前 24 時間絶食させた動物に胃
ゾンデを用いて 1 回強制経口投与した。予備試験の成績から 5000 mg/kg の 1 用量を投
与した。

観察・検査項目： 一般状態および死亡状況を毎日観察した。

体重は投与日、投与後 3、5、6、8 及び 15 日に測定し、試験終了時に生存した全動物
について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| 投与方法 | 経 口 | |
|------------------------------|------------|---|
| | 雄 | 雌 |
| 投与量 (mg/kg) | 5000 | |
| LD ₅₀ (mg/kg) | >5000 | |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし | |
| 症状発現及び 消失時期 | 1 日 4 日 | |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg) | 5000 | |

投与後、下痢、紅涙など全例に軽微な毒性症状が認められたが、いずれも持続的なものではなく、投与後 3~4 日までに回復した。

剖検では、投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

(2) 変異原性

アミノメチルホスホン酸 (AMPA) の遺伝子突然変異誘発性試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験)

(資料 No.T37)

試験実施機関:

報告書作成年: 1988 年

[GLP 対応]

検体の純度:

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* pKM101) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は に溶解し、1.6~5000 µg/プレートの範囲の 6 濃度とした。

結 果: 結果の表は次頁に示す。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。1 回目の試験では、TA1537 においても S9 mix の存在の有無にかかわらず、用量に相関しない復帰変異突然変異コロニー数の軽微な増加を認めたが、2 回目および 3 回目の試験では復帰変異突然変異コロニー数に増加は認められず、再現性のない変化であったことから検体投与に関連しないものと判断された。

一方、陽性対照として用いた N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG)、塩酸ダウノマイシン (DR)、4-ニトロ-o-フェニレンジアミン (4NPD)、及びアクリジンミュータジェン ICI 191 (ACM) は S9 mix の非存在下で、また、2-アミノアントラセン (2AA) は、S9 mix の存在下で復帰変異コロニー数を顕著に増加させた。

以上の結果から、 は、本試験条件下において代謝活性化系の存在下及び非存在下ともに復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

表 1-1. 本試験 (1 回目)

| 化合物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) | S9 mix の有無 | 復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート) | | | | | |
|------|--------------------------------------|---------------|------------------------|----------|---------------------------|----------|---------|----------|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA1535 | TA100 | WP2 <i>uvrA</i> pKM101 | TA1537 | TA1538 | TA98 |
| | 0 | + S9 | 10.2 | 95.3 | 105.4 | 5.8 | 14.4 | 17.8 |
| | 1.6 | | 15.3 | 98.3 | 111.3 | 9.7 | 18.7 | 26.0 |
| | 8.0 | | 17.0* | 98.3 | 107.7 | 11.3 | 24.3* | 20.7 |
| | 40 | | 13.3* | 89.0 | 99.3 | 11.0* | 18.0 | 25.3* |
| | 200 | | 13.7* | 102.0 | 119.7 | 10.3* | 16.0 | 25.7* |
| | 1000 | | 15.7* | 97.0 | 135.7* | 6.7 | 14.7 | 20.7 |
| | 5000 | | 11.3 | 96.0 | 104.0 | 9.3* | 15.3 | 23.0 |
| | 0 | - S9 | 13.0 | 101.0 | 126.8 | 7.8 | 13.0 | 22.8 |
| | 1.6 | | 20.0* | 94.0 | 157.0* | 10.3 | 13.3 | 20.7 |
| | 8.0 | | 20.7* | 101.3 | 128.7 | 14.7 | 14.3 | 22.3 |
| | 40 | | 14.3 | 95.7 | 161.0* | 10.3 | 9.0 | 22.7 |
| | 200 | | 18.7* | 94.3 | 138.0 | 15.3* | 9.3 | 25.3 |
| | 1000 | | 18.3* | 92.0 | 149.3 | 12.3 | 6.7 | 22.0 |
| | 5000 | | 15.3 | 89.7 | 150.0 | 12.3 | 10.0 | 21.3 |
| 陽性対照 | | + S9 | 2AA | 2AA | 2AA | 2AA | 2AA | 2AA |
| | 0.2 | | — | 143.0** | — | — | 34.0** | 31.0* |
| | 0.5 | | 38.5** | 327.0** | — | 20.5** | 161.0** | 111.5** |
| | 1.0 | | 66.0** | 1027.0** | 127.5* | 28.0** | 493.5** | 417.5** |
| | 2.0 | | 106.0** | — | 139.5* | 101.0** | — | — |
| | 5.0 | | — | — | 1767.0** | — | — | — |
| | | | - S9 | MNNG | MNNG | MNNG | ACM | 4NPD |
| | 0.2 | — | | — | — | — | — | 119.0** |
| | 0.5 | — | | — | 217.0** | 82.0** | — | 518.5** |
| | 1.0 | 34.0** | | 179.5** | 944.5** | 115.5** | 80.0** | 1219.5** |
| | 2.0 | 2747.5** | | 1003.5** | 1512.0** | 359.5** | 153.0** | — |
| | 5.0 | 9171.5** | 7704.5** | — | — | 282.0** | — | |

数値は平均値

— は実施せず

2AA : 2-アミノアントラセン

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

ACM : アクリジンミュータジェン ICI 191

4NPD : 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

DR : 塩酸ダウノマイシン

統計解析 ; Student's t-test, *0.01 \leq p < 0.05, **p < 0.01.

表 1-2. 本試験 (2 回目)

| 化合物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) | S9 mix の有無 | 復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート) | | | | | | |
|------|--------------------------------------|---------------|------------------------|----------|---------------------------|----------|---------|---------|----------|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | | |
| | | | TA1535 | TA100 | WP2 <i>uvrA</i> pKM101 | TA1537 | TA1538 | TA98 | |
| | 0 | + S9 | 14.4 | 102.2 | 196.8 | 10.6 | 18.2 | 23.4 | |
| | 1.6 | | 11.0 | 109.0 | 215.0 | 6.7 | 17.7 | 18.7 | |
| | 8.0 | | 20.3 | 112.7 | 218.0* | 8.0 | 14.0 | 23.7 | |
| | 40 | | 11.7 | 116.3 | 229.7** | 14.3 | 20.7 | 18.7 | |
| | 200 | | 6.3 | 109.3 | 211.0 | 11.7 | 13.3 | 17.7 | |
| | 1000 | | 11.3 | 121.7* | 230.0** | 7.0 | 11.7 | 14.7 | |
| | 5000 | | 10.3 | 95.0 | 197.3 | 5.3 | 12.3 | 19.0 | |
| | 0 | - S9 | 13.2 | 101.8 | 197.4 | 11.4 | 11.0 | 22.2 | |
| | 1.6 | | 17.7 | 90.7 | 174.0 | 6.3 | 12.0 | 15.0 | |
| | 8.0 | | 19.0* | 104.3 | 170.0 | 12.7 | 11.7 | 20.3 | |
| | 40 | | 18.0* | 96.3 | 201.7 | 11.7 | 15.3 | 28.0 | |
| | 200 | | 16.7 | 102.3 | 185.3 | 12.3 | 9.7 | 19.3 | |
| | 1000 | | 17.7 | 107.7 | 187.3 | 12.7 | 12.0 | 22.7 | |
| | 5000 | | 19.3** | 110.7 | 184.7 | 10.3 | 9.3 | 19.7 | |
| 陽性対照 | | + S9 | 2AA | 2AA | 2AA | 2AA | 2AA | 2AA | |
| | | | 0.2 | — | 167.5** | — | — | 49.5** | 52.0** |
| | | | 0.5 | 49.5** | 455.0** | — | 23.5** | 195.0** | 217.0** |
| | | | 1.0 | 84.0** | 1180.0** | 231.5* | 37.0** | 495.5** | 650.5** |
| | | | 2.0 | 142.5** | — | 953.5** | 101.0** | — | — |
| | | | 5.0 | — | — | 1709.5** | — | — | — |
| | | | | - S9 | MNNG | MNNG | MNNG | ACM | 4NPD |
| | | 0.2 | — | | — | — | — | 90.0** | 129.0** |
| | | 0.5 | — | | — | 290.0* | 58.5** | 161.0** | 495.5** |
| | | 1.0 | 20.0* | | 200.5** | 996.5** | 114.0** | 506.0** | 1043.0** |
| | | 2.0 | 450.5** | | 2913.5** | 1843.5** | 217.0** | — | — |
| | | 5.0 | 8244.5** | 7668.0** | — | — | — | — | |

数値は平均値

— は実施せず

2AA : 2-アミノアントラセン

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

ACM : アクリジンミュータジェン ICI 191

4NPD : 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

DR : 塩酸ダウノマイシン

統計解析 ; Student's t-test, *0.01 ≤ p < 0.05, **p < 0.01.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1-3. 本試験 (3 回目)

| 化合物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) | 復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート) | |
|------|--------------------------------------|---------------------------|----------|
| | | TA1537 | |
| | | + S9 mix | - S9 mix |
| | 0 | 8.2 | 5.6 |
| | 1.6 | 8.0 | 11.7 |
| | 8.0 | 7.0 | 6.7 |
| | 40 | 9.0 | 9.3 |
| | 200 | 6.3 | 4.0 |
| | 1000 | 9.3 | 5.7 |
| | 5000 | 7.3 | 7.0 |
| 陽性対照 | | 2AA | ACM |
| | 0.5 | 17.5** | 68.0** |
| | 1.0 | 33.5** | 137.0** |
| | 2.0 | 75.0** | 403.0** |

数値は平均値

2AA : 2-アミノアントラセン

ACM : アクリジンミュータジェン ICI 191

統計解析 ; Student's t-test, ** $p < 0.01$.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) 43.0%グリホサートカリウム塩液剤のウサギにおける皮膚刺激性試験 (資料 No.FT09)

試験機関:

報告書作成年: 2002 年

[GLP 対応]

検体の純度: 500 g/l 液剤(グリホサートカリウム塩 43%液剤)

[組成] グリホサートカリウム塩 43.0%
 界面活性剤、水等 57.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、雄 3 匹

試験開始時体重: 3025~3835g

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体 0.5ml を刈毛した動物の左側腹部の皮膚 2.5×2.5cm に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、適用部位を微温水に浸した脱脂綿で拭き取った。

観察項目 : 検体除去後 1 時間、24、48 及び 72 時間後に、適用部位の刺激性変化(紅斑と浮腫)を観察し、Draize 法に従って採点した。一般状態を検体除去後 1 日 1 回観察した。

結果 : 観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

| 項目 | 最高評点 | 検体除去後時間 | | | |
|-----|------|---------|-------|-------|-------|
| | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 紅 斑 | 4 | 0.3 | 0 | 0 | 0 |
| 浮 腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合 計 | 8 | 0.3 | 0 | 0 | 0 |

注)表の点数は 3 匹の平均値

除去後 1 時間の観察時に極軽度の紅斑が 1 例に観察された。その他には皮膚刺激の兆候は認められなかった。

観察期間を通じて、一般状態にも特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して殆んど刺激性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して刺激性が認められ、Kay and Calandra の方法に従い軽度の刺激物と判断された(8段階中の4)。

5) 43.0%グリホサートカリウム塩液剤のモルモットにおける皮膚感作性試験(Buehler 法)

(資料 No.FT11)

試験機関:

報告書作成年: 2002 年

[GLP対応]

検体の純度: 500 g/l 液剤(グリホサートカリウム塩 43%液剤)

| | | |
|------|-------------|-------|
| [組成] | グリホサートカリウム塩 | 43.0% |
| | 界面活性剤、水等 | 57.0% |

試験動物 : Albino Dunkin Hartley 系モルモット雌、感作群 20 匹、非感作群 10 匹、
試験開始時体重 269~326 g

観察期間 : 48 時間

試験方法 : Buehler 法を用いた。

投与量設定根拠;

感作誘導; 前日に剃毛した右側胴部に、未希釈検体 0.4mL(陽性対照は 3%w/v ジニトクロロベンゼン(DNCB)オリーブオイル溶液)をパッチに塗布して投与部位にあて閉塞貼付した。貼付 6 時間後にパッチを取り除いた。この閉塞貼付は以降 3 週間にわたり、週 3 回合計 9 回実施した。なお、非感作群は閉塞貼付のみ(陽性対照は感作群と同様の方法でオリーブオイルを用いた)を処置した。

惹起; 最終感作 13 日後に左側胴部の毛を剃毛し、最終感作 14 日後に未希釈検体および 75%w/v 検体調製液 0.1-0.2mL(陽性対照は 0.03%w/v DNCB オリーブオイル溶液)をパッチに塗布して別個の投与部位にあて、閉塞貼付で惹起を行なった。貼付 6 時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。

観察項目 :

皮膚反応の観察; 惹起 24 および 48 時間後に、Draize 法に従って皮膚反応を評価した。

一般状態; 感作誘導開始日から惹起後の皮膚観察終了日(惹起 2 日後)まで、毎日 1 回観察した。

体重; 感作誘導開始日および観察終了日に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：各観察時間における平均皮膚反応評点および感作陽性率を表1に示した。

表1. 皮膚反応評点および感作陽性率

| | 試験群 | | 供 試 動物数 | 平均皮膚反応評点 | | 陽性反応 動物数 | 陽性率 (%) |
|-----------|--------|-----------|------------|----------|-------|-------------|------------|
| | 感 作 | 惹 起 | | 24 時間 | 48 時間 | | |
| 検体 | 100%検体 | 100%検体 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 100%検体 | 75%検体 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | — | 100%検体 | 10 | 0.1 | 0 | 1 | 10 |
| | — | 75%検体 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 陽性* 対照 | 3%DNCB | 0.03%DNCB | 20 | 0.9 | 0.25 | 17 | 85 |
| | オリーブ油 | 0.03%DNBC | 10 | 0 | 0.2 | 2 | 20 |

—：非感作

*;陽性対照群(DNCB)のデータは、2001年11月7日から12月10日に実施した試験結果を記載した。

未希釈検体で感作処理した試験群では、惹起貼付除去後、皮膚反応は認められず、陽性率は0であった。非感作群では、未希釈検体で惹起した場合に散在性の紅斑(評点1)が1/10例に認められたが、75%調製液の惹起では、皮膚反応は認められなかった。

一般状態および体重変化については検体による影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 25.0%グリホサートカリウム塩・25.0%MDBA カリウム塩液剤の製剤毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.TF-01)

試験機関:

報告書作成年: 2007年 [GLP 対応]

検 体: グリホサートカリウム塩・MDBA カリウム塩液剤
[組成] グリホサートカリウム塩 25.0%
MDBA カリウム塩 25.0%
界面活性剤、水等 50.0%

試験動物: SD系ラット [Cri:CD]、1群雌3匹、
開始時週齢; 9週齢、開始時体重; 194.3g~201.3g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 約16時間絶食させた動物に、未希釈の検体を1.460mL/kgの液量で1回強制経口投与した。

試験項目: 一般状態および生死を14日間観察した。
体重は投与前、投与後1、3、7及び14日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

| | |
|-------------------------------|--------------------------|
| 投与方法 | 経口 |
| 性別 | 雌 |
| 投与量 (mg/kg) | 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | > 2000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現時間及び消失時間 | 症状発現: 15分後 症状消失: 6時間後 |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 2000 |

死亡例はなく、症状として全動物に対し活動性低下及びよろめき歩行が認められた。活動性低下は投与後3時間後には全例で消失し、よろめき歩行は投与後6時間には全例で消失した。

体重変化および肉眼的病理検査結果に、投与の影響は認められなかった。

2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. TF-02)

試験機関:

報告書作成年: 2007年 [GLP 対応]

検体: グリホサートカリウム塩・MDBA カリウム塩液剤

[組成] グリホサートカリウム塩 25.0%
MDBA カリウム塩 25.0%
界面活性剤、水等 50.0%

試験動物: SD系ラット [CrI:CD]、1群雌雄各5匹、

開始時週齢; 雌雄共8週齢

開始時体重; 雄 270.0~298.7g、雌 188.0~195.0g

試験期間: 14日間観察

投与方法: 未希釈の検体(投与液量 1.460mL/kg)をリント布(約 20cm²=4×5cm)に塗布し、剃毛した背部の皮膚に24時間閉塞貼付した。リント布除去後、適用部位を清拭した。

試験項目: 一般状態および生死を14日間観察した。体重は投与前、投与後1、3、7および14日に測定し、試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

| 投与方法 | 経皮 | |
|--------------------------------|--------|---|
| | 雄 | 雌 |
| 投与量 (mg/kg) | 2000 | |
| LD ₅₀ (mg/kg) | >2000 | |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 死亡例なし | |
| 症状発現及び 消失時期 | 症状発現なし | |
| 中毒症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 2000 | |

死亡例はなく、一般状態、体重変化および肉眼的病理検査結果に投与の影響は認められなかった。

3) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No. TF-03)

試験機関:

報告書作成年: 2007年 [GLP 対応]

検体: グリホサートカリウム塩・MDBA カリウム塩液剤

| | | |
|------|-------------|-------|
| [組成] | グリホサートカリウム塩 | 25.0% |
| | MDBA カリウム塩 | 25.0% |
| | 界面活性剤、水等 | 50.0% |

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ [Kbs:NZW (Healthy)]、4 か月齢、雄 3 匹、
投与時の体重: 3.080~3.625kg

試験期間: 72 時間観察

投与方法: 未希釈の検体 0.5mL をリント布 (2.5×2.5cm) に塗布し、剃毛した背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。リント布除去後、投与部位を清拭した。

試験項目: 検体除去後 1、24、48 及び 72 時間に皮膚刺激性 (紅斑、痂皮形成及び浮腫形成) を観察し、Draize の評価基準に従って採点し皮膚一次刺激指数を算出した。
一般状態は、投与日の投与前及び検体除去後 1、24、48、72 時間に観察した。
体重は、投与日の投与前及び貼付除去後 72 時間に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点を表 1 に示した。

いずれの観察時点でも皮膚刺激反応は認められず、一次刺激性指数は 0 であった。一般状態及び体重変化に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 皮膚刺激性試験の結果

| 動物番号 | 観察項目 | 最高評点 | 暴露後時間 | | | |
|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| | | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 1 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 紅斑・痂皮 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

4) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No. TF-04)

試験機関:

報告書作成年: 2007年 [GLP 対応]

検 体: グリホサートカリウム塩・MDBA カリウム塩液剤

| | | |
|------|-------------|-------|
| [組成] | グリホサートカリウム塩 | 25.0% |
| | MDBA カリウム塩 | 25.0% |
| | 界面活性剤、水等 | 50.0% |

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ [Kbs:NZW (Healthy)]、3 か月齢、
非洗眼群 雄 3 匹、洗眼群 雄 3 匹
投与時の体重; 2.591~2.940kg

試験期間: 7日間観察

投与方法: 検体 0.1mL を右眼の結膜嚢内に投与した。左眼は無処置対照眼とした。
洗眼群は検体投与 30 秒後に精製水約 20mL で約 30 秒間洗眼した。

観察項目: 眼刺激性の観察は検体投与後 1、24、48、72 時間、4 日及び 7 日に角膜、虹彩及び結膜
について行い、Draize の評価基準に従って採点した。投与後 24 時間以降には 2%フルオ
レセインナトリウム水溶液を用いて角膜の損傷の有無を観察した。刺激性の等級付けは
Kay and Calandra の方法に従って行った。
一般状態は、投与前及び投与後 1 時間とその後 7 日間毎日観察した。
体重は、投与前及び観察終了日 (投与後 7 日) に測定した。

結 果: 観察された刺激性変化の評点は表 1 のとおりである。

非洗眼群では、投与後 1 時間の観察において結膜の発赤、浮腫及び結膜の流出物が全例
に認められたが、投与後 7 日後には全て消失した。各観察時期における刺激性平均合計
評点の最大値 (MMTS) は投与後 24 時間の 12.0 であった。フルオレセインナトリウム水
溶液を用いた角膜の観察では、投与後 24 時間に染色斑が全例で認められたが、投与後 48
時間ないし 7 日に消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

洗眼群では、投与後 1 時間の観察において結膜の発赤、浮腫及び結膜の流出物が全例に認められたが、投与後 4 日には全て消失した。洗眼群における平均合計評点の最大値 (MMTS) は投与後 1 時間の 9.3 であった。フルオレセインナトリウム水溶液を用いた角膜の観察では、投与後 24 時間に染色斑が全例で認められたが、投与後 72 時間ないし 4 日に消失した。

一般状態及び体重変化については、非洗眼群及び洗眼群のいずれの動物にも以上は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性があると判断され、また、洗眼を行うことにより刺激性が軽減された。

表 1. 非洗眼群及び洗眼群の結果

| 処置 | 動物 番号 | 項目 | 最高 評点 | 投与後時間及び評点 | | | | | | |
|-------|---------------|-------|----------|-----------|------|------|------|-----|----|---|
| | | | | 1時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 4日 | 7日 | |
| 非洗眼群 | 21 | 角膜 | 混濁程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 混濁範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | | 流出物 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | 総合評点* | | | 110 | 10 | 12 | 8 | 6 | 6 |
| | 22 | 角膜 | 混濁程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 混濁範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | | 流出物 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | 総合評点* | | | 110 | 10 | 12 | 8 | 6 | 6 |
| | 23 | 角膜 | 混濁程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 混濁範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | | 流出物 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | 総合評点* | | | 110 | 10 | 12 | 8 | 6 | 6 |
| | 合計 | | | 330 | 30 | 36 | 24 | 18 | 18 | 0 |
| | 平均 | | | 110 | 10 | 12 | 8 | 6 | 6 | 0 |
| | 洗眼群 (3匹平均) | 角膜 | 混濁程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 混濁範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0 | 0 |
| 浮腫 | | | 4 | 1.3 | 1 | 0.7 | 0.3 | 0 | 0 | |
| 流出物 | | | 3 | 2.3 | 2.7 | 1.3 | 0.7 | 0 | 0 | |
| 総合評点* | | | 110 | 9.3 | 8.7 | 5.3 | 3.3 | 0 | 0 | |

*総合評点：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

個体値=(角膜混濁程度×角膜混濁範囲×5)+(虹彩×5)+ [(発赤+浮腫+流出物)×2]

5) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No. TF-05)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年 [GLP 対応]

検 体: グリホサートカリウム塩・MDBA カリウム塩液剤

| | | |
|------|-------------|-------|
| [組成] | グリホサートカリウム塩 | 25.0% |
| | MDBA カリウム塩 | 25.0% |
| | 界面活性剤、水等 | 50.0% |

試験動物: モルモット [Slc:Hartley (SPF)]、雌 30 匹 (感作群: 20 匹、非感作群: 10 匹)
感作誘導開始日; 6 週齢、感作誘導開始時の体重; 348g~415g

試験期間: 48 時間観察

試験方法: Buehler 法を用いた。

[投与量設定根拠]

感 作; 検体 0.5mL をリント布 (2×3cm) に湿潤させ、動物の剃毛した肩甲骨上部皮膚に約 6 時間閉塞貼付した。リント布除去後、投与部位を清拭した。非感作群にはリント布のみを貼付した。陽性対照群には、2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) を貼付した。これらの操作を 7 日間隔で計 3 回行った。

惹 起; 最終感作 14 日後に背部を剃毛し、検体 0.1mL をリント布 (2×2cm) に塗布し、約 6 時間閉塞した。リント布除去後、投与部位を清拭した。

観 察 項 目 :

皮膚反応の観察；惹起 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応（紅斑及び浮腫の程度）を観察し、Magnusson & Kligman の基準に従って判定した。

一般状態；感作開始日は投与前と投与後の 2 回、それ以降は 1 日 1 回観察した。

体重；感作及び惹起日の投与前並びに観察終了日に測定した。

結 果 ：各観察時間における平均皮膚反応評点及び感作陽性率を表 1 に示した。

表 1. 皮膚反応評点及び感作陽性率

| | 試験群 | | 供試動物数 | 感作反応動物数 | | | | | | | | | | 陽性率 (%) | | | |
|------|------------------|------------------|-------|---------|---|---|---|----|--------|----|---|---|---|---------|-------|-----|---|
| | | | | 24 時間後 | | | | | 48 時間後 | | | | | 24 時間 | 48 時間 | | |
| | 感作 | 惹起 | | 皮膚反応評点 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 計 | 0 | 1 | 2 | 3 | 計 | | | | |
| 検体 | 100% | 100% | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 |
| | — | 100% | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| 陽性対照 | 0.5w/w% DNCB* | 0.1w/w% DNCB* | 10 | 0 | 3 | 7 | 0 | 10 | 10 | 0 | 7 | 3 | 0 | 10 | 100 | 100 | |
| | 0.5w/w% DNCB* | 白色 ワセリン | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

*溶媒：白色ワセリン

検体の感作群および非感作群において、惹起貼付除去後 24 時間および 48 時間のいずれの動物にも皮膚反応は認められず、惹起貼付除去後 24 時間および 48 時間の平均評点はともに 0 であった。

一方、陽性対照群では全例で評点 1~2 の紅斑が認められ、感作率は 100% であった。

一般状態及び体重推移には、投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤は本試験条件下においてモルモットに対して皮膚感作性がないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

代謝試験では以下の標識化合物を用いた。それらの構造及び標識位置を示す。

| 名称 | 構造式 |
|---|-----|
| グリホサート酸 | |
| グリホサートトリメシウム塩 (一部試験ではグリホサート トリメシウム塩も併用) | |
| グリホサートトリメシウム塩 | |

標識化合物選定の理由：

<代謝分解試験一覧表>

| 資料番号 | 試験種類 | 供試生物 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|--------------|------|------|--|--|-------------|------|
| M01 (GLP) | 動物代謝 | ラット | グリホ サート酸 排泄/組織分布 単回経口投与 10 mg/kg | 主要排泄経路は糞であった。 72 時間後の放射能組織内分布から、各種臓器に低濃度で分布することが認められた。最高濃度は骨で認められた。 | (1996 年) | m-12 |
| M02 (GLP) | 動物代謝 | ラット | グリホ サート酸 排泄/組織分布 単回静脈内投与 10 mg/kg | 主要排泄経路は尿であった。 72 時間後の放射能組織内分布から、各種臓器に低濃度で分布することが認められた。最高濃度は骨で認められた。 | (1996 年) | m-15 |
| M03 (GLP) | 動物代謝 | ラット | グリホ サート酸 排泄/組織分布 単回経口投与 1000 mg/kg | 主要排泄経路は糞であった。 72 時間後の放射能組織内分布から、各種臓器に低濃度で分布することが認められた。最高濃度は骨で認められた。 | (1996 年) | m-18 |
| M04 (GLP) | 動物代謝 | ラット | グリホ サート酸 排泄/組織分布 反復経口投与 10 mg/kg | 主要排泄経路は糞であった。 72 時間後の放射能組織内分布から、各種臓器に低濃度で分布することが認められた。最高濃度は骨で認められた。また、代謝分布には性差は認められなかった。 | (1996 年) | m-21 |
| M05 (GLP) | 動物代謝 | ラット | グリホ サート酸 排泄/代謝物同定 単回経口投与 1000mg/kg 代謝物同定 [M01、03、04 尿糞 ; M05 胆汁] | 尿・糞・胆汁排泄：主要代謝経路は糞であった。胆汁経由の排泄は、極めて少量であった。 代謝物同定： 資料 M01、03、04 の尿糞試料は 0-72 時間プールしたものである。尿試料中では、 吸収率：経口投与による吸収率は 10-20% と考えられた。 | (1996 年) | m-24 |

| 資料番号 | 試験種類 | 供試生物 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|--------------|------|------|---|---|-------------|------|
| M06 | 動物代謝 | ラット | グリホサート トリメシウム塩 排泄/組織分布 単回経口投与 25、250 mg/kg 腹腔内投与 25 mg/kg | 排泄： 全投与群で 120 時間以内で約 95%以上の放射能が尿糞中に排泄された。腹腔内投与では、雌雄とも殆どが尿から排泄された。経口投与では、糞、尿中排泄は同程度であった。 組織内分布： 骨に最も高い放射能が検出された。性差は認められなかった。 代謝物：尿糞中の放射能の が同定された。 性差は認められなかった。 | (1987年) | m-27 |
| M07 (GLP) | 動物代謝 | ラット | グリホ サートトリメシ ウム塩 吸収/組織分布 単回経口投与 25、250 mg/kg | 血中カイネティクスパラメーター： 25mg/kg 250mg/kg 雄 雌 雄 雌 Cmax(ppm) 0.29 0.74 9.4 10.7 Tcmax(hr) 4 4 4 4 T1/2(hr) 18 12 8 8 AUC 0-24hr 4.6 9.5 80.5 80.0 (mg · hr/kg) 組織内残留：腎および骨で高かったが、経時的な蓄積性はなかった。 | (1988年) | m-32 |

| 資料番号 | 試験種類 | 供試生物 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|--------------|------|--------|---|---|-------------|------|
| M08 (GLP) | 植物代謝 | 水稻 | グリ ホサート酸 2.5kg/ha 処理 処理後 5 日に耕起、その後 7 日に湛水。 処理後 17 日に 2～3 葉期水稻を移植。 | [試料] 処理後 31、47、73、122 日に地上部を採取。総残留放射能 (TRR) 及び代謝物を分析。 [残留及び植物体内分布] 処理 31 日後の植物体地上部の TRR は 0.543 mg/kg であった。122 日後の穀粒部で 0.342 mg/kg であった。 代謝物は、の穂部から、穀粒部から検出された。成熟期 (122 日後) には、 | (2002 年) | m-36 |
| M09 | 植物代謝 | とうもろこし | グリ ホサートトリメシウム塩 5.13 kg/ha 処理 発芽前土壌処理 | [試料] 処理後 38、48、154 日に地上部を採取。総残留放射能及び代謝物を分析 [残留及び植物体内分布] 総残留放射能は植物体地上部の 33 日後で 0.30 ppm であり、154 日後では 0.27 ppm とほぼ同程度であった。植物体内中では、葉に最も局在が認められた。 | (1989 年) | m-42 |
| M10 (GLP) | 植物代謝 | 小麦 | グリ ホサートトリメシウム塩 5.64 kg/ha 処理 グリ ホサートトリメシウム塩 7.20 kg/ha 処理 収穫前 7 日散布 | [試料] 処理後 7 日に地上部を採取し、部位ごとに分けて分析。 [残留及び植物体内分布] 全ての部位から標識体処理では、の総残留放射能を検出され、いずれもであった。 | (1989 年) | m-48 |

| 資料番号 | 試験種類 | 供試生物 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|--------------|------|------|--|--|-------------|------|
| M11 (GLP) | 植物代謝 | ぶどう | グリホサートトリメシウム塩 5.64 kg/ha 処理 グリホサートトリメシウム塩 7.20 kg/ha 処理 収穫前 7 日 土壌浸漬処理 | [試料] 処理後 7 日に子実、幹、葉、茎を採取。総残留放射エネルギー及び代謝物を分析。 [残留及び植物体内分布] | (1990 年) | m-51 |
| M12 (GLP) | 植物代謝 | ぶどう | グリホサートトリメシウム塩 8.1 kg/ha 処理 グリホサートトリメシウム塩 7.8 kg/ha 処理 処理 2 回 (5 月中旬・開花期及び 8 月下旬・結実期) 土壌処理 | [試料] 処理同年及び翌年果実を収穫し分析。 [残留量] 標識体処理の総残留放射エネルギーは散布同年は 0.0072 mg/kg、翌年は 0.0070 mg/kg とほとんど残留はなかった。標識体処理でも散布同年は 0.0029 mg/kg、翌年は 0.0013 mg/kg と無処理区と同様の値であった。無処理区からも検出されたことから、これらは、 された可能性が高い。 | (1991 年) | m-53 |
| | | | グリホサートトリメシウム塩 14.3 mg/vine グリホサートトリメシウム塩 13.2 mg/vine 直接散布 | [試料] 処理後 14 日に噴霧した果実を採取分析。 [残留及び代謝] 標識体を処理した場合、 がそれぞれ検出された 標識体処理では 以外には検出されなかった。 | | |

| 資料番号 | 試験種類 | 供試生物 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|--------------|------|------|---|--|-------------|------|
| M13 (GLP) | 植物代謝 | 大豆 | グリ ホサートトリメ シウム塩 8.4 kg/ha 処理 発芽前土壌処理 | [試料] 処理後 31、97 日に採取分析。 [残留及び植物体内分布] 総残留放射能は、処理 31 日では 1.76 mg/kg、97 日では 0.8537 mg/kg であった。PMG はいずれの試料・部位からも分析され、種子から検出された割合は、 | (1992 年) | m-57 |
| M14 | 植物代謝 | 大豆 | グリ ホサートトリメ シウム塩 水耕栽培の本葉 (中心葉)に検体 4 μL を処理 (葉面処理) 約 4 L/10a を発 芽前土壌に噴霧 (土壌処理) グリホサートト リメシウム塩 4.4 ppm 相当処 理 発芽した植物の 水耕液に検体 を添加 (根部処 理) | [結論] 葉面あるいは根部から吸収され、植物体内を移行した。 [残留及び植物体内分布] 処理葉の放射能は 7 日後で 80.1%に減少し、22.5%の放射能が非処理部 (根、茎、葉) に移行した。 [植物体内吸収] 検体のグリホサート部分 (PMG) は根部から吸収され、茎葉部を経て種子中 (0.14%) にまで移行した。移行量の最も多い部位は莢部 (1.4%) であった。 [試料] 処理 9 日後に根および茎葉部に分け、分析。根部は、蒸留水で洗浄。 [吸収及び植物体内分布] 水耕液中の検体は、根部から吸収され、植物体内に移行した。処理 9 日目で茎葉部には処理量の 1.7%、根部には 5.6%の放射能が検出された。 | (1986 年) | m-62 |

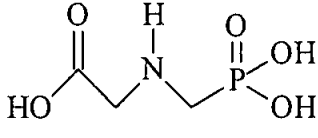
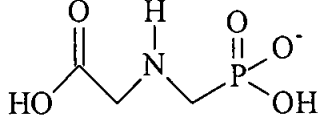
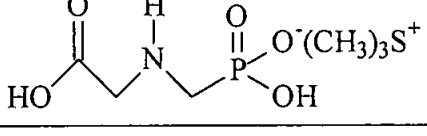
| 資料 番号 | 試験 種類 | 供試 生物 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|--------------|----------|----------|--|--|-------------|------|
| M15 (GLP) | 植物 代謝 | レモ ン | グリホ サートトリメシ ウム塩 グリホ サートトリメシ ウム塩 4kg/ha 相当 土壌処理 | [試料] 処理後 3、75、136 日に果実を採 取分析。 [植物体中残留] 標識化合物処理 3 日後の果実中の残留量は 土壌から植物体 への吸収移行は認められるものの、移行 量は少なかった。 標識化合物処理で も同様であった。 | (1987年) | m-66 |
| M16 | 植物 代謝 | 小麦 かぶ | グリホ サートトリメシ ウム塩 6 kg/ha 土壌処理 処理 35、90、370 日後に小麦及び かぶを移植、収穫 期まで栽培 | [小麦] 茎葉部に最も多く残留し、最高 値は処理 90 日後移植で、 であった。種子の最高値は、 処理 90 日後移植の であった。 [かぶ] 根部の残留最高値は、処理 90 日 後移植の であった。 処理土壌で後作物として小麦及びかぶを 栽培した。かぶでの残留は少なかったが、 小麦ではある程度の残留が認められた。 | (1987年) | m-69 |

| 資料 番号 | 試験 種類 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|--------------|---|---|--|-------------|------|
| M17 (GLP) | 好気 的湛 水(河 川水/ 底質) 土壤 代謝 試験 | グリホサート トリメシウム塩 検体処理濃度： 3.3ppm 壤質砂土及び微砂質壤 土 土壤の還元状態を確認 した後、水相へ添加 遮光条件下 20±2 °C | 添加後、水相から急速に消失し、土壤 相への移行が認められた。 検出 された代謝物は で、処理後 日から 日までに最高値を示した。 PMG 半減期； 壤質砂土 (Cache)：7.2 日 (全体)、 5.3 日 (水相) 微砂質壤土 (Putah)：186 日 (全体)、 9.9 日 (水相) | (1999年) | m-72 |
| M18 (GLP) | 好気 的土 壤代 謝試 験 | グリホサート 酸 砂壤土 4.48kg/ha 相当を添加 遮光条件下 24.9 °C | 主要代謝物は した。 PMG 半減期：5.4 日 | (1996年) | m-78 |
| M19 | 好気 的土 壤代 謝・分 解 | グリホサー トトリメシウム塩 検体処理濃度： 約 30ppm 大規模試験 遮光条件下 23 °C 小規模試験 昼間 26.7 °C、夜間 18 °C | 大規模試験 CO ₂ が経時的に増加した。PMG の土 壤中半減期は 2~3 日以内と算出さ れた。 小規模試験 PMG の半減期は約 3 日であった。 | (1985年) | m-81 |
| M20 | 嫌気 的土 壤代 謝・分 解試 験 | グリホサート トリメシウム塩 検体処理濃度： 約 30ppm 遮光条件 23 °C 最初 3 日間は好気的条 件、その後嫌気的条件に てインキュベート | 土壤及び水相から主要代謝物として が同定されたが、 であった。ほとんどの放射能 が であった。PMG の半減 期は 3 日であった。 | (1987年) | m-85 |

| 資料番号 | 試験種類 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|----------------------|--|---|--|-------------|------|
| M21 | 土壌表面 処理光分 解試験 | 非標識グリホサートトリメ シウム塩 検体処理濃度：約 30ppm 照射時間：太陽光に暴露 した総時間。 照射および暗所対照試料 を設けた。 | 照射群では、経時的に土壌中の が認められた。暗所対照群では であった。照射に よる PMG の減少には二相性がみ られ、0～約 60 時間まではやや急 速に減少（半減期 92.6 時間）し、 その後は緩慢であった。 | (1983 年) | m-88 |
| M25 PC04 (GLP) | pH5、7 お よび 9、 25°Cでの 加水分解 試験 | グリホサート酸 10 ppm 滅菌緩衝液：pH 5、7、9 25±1°C、遮光条件 | グリホサート酸は、pH5、7および9、 遮光および 25°Cの加水分解条件下 では安定であった。グリホサート 酸濃度は 30 日間の試験期間を通し て変化はなかった（半減期：1 年以 上）。 | (1996 年) | m-91 |
| M26 PC05 (GLP) | 水中光分 解試験 (緩衝液) | グリホサート酸 9.79、9.48 mg/L pH5.0、7.0 緩衝液 25.36°C 光源：カリフォルニアの 太陽光 55.9 W/m ² (250～ 700nm) | pH 5 照射緩衝液中でのみ分解が 認められた。種の光分解物が同定 されたが、以上検出されたの は であった。 PMG 半減期： pH5: 45 日（東京春換算で 31.4 日）、 pH7: 200 日以上（東京春換算で 140 日以上） | (1996 年) | m-93 |
| M27 PC06 (GLP) | 水中光分 解試験 (滅菌 自然水) | グリホサート トリメシウム塩 グリホサート トリメシウム塩 光源：キセノンアーク灯 (>290nm) 照射強度：42.6 - 43.6 W/m ² (300-400nm) | PMG 代謝物として が検出された。 PMG 半減期： 38.5 時間（東京春換算で 8.8 日） 暗所対照区は安定 TMS：有意な分解は認められず | (2001 年) | m-97 |

| 資料 番号 | 試験 種類 | 投与方法 処理量 検体 | 試験概要および結果 | 試験機関 報告年 | 頁 |
|----------------------|--------------------|--|---|-------------|-------|
| M22 PC07 (GLP) | 土壌吸着 及び脱着 試験 | グリホサート トリメシウム塩 グリホサート トリメシウム塩 鹿児島/砂壌土、高知/壤土、 牛久/砂壌土、筑波/壤土 | グリホサートトリメシ ウム塩 $K_F^{ads} = 1230、848、7980、5830$ $K_F^{ads}_{oc} = 73100、60900、458000、$ 162000 | (2001年) | m-100 |
| M23 PC08 (GLP) | 土壌吸着 及び脱着 試験 | グリホサート酸 砂土、砂壌土、微砂質埴壤 土、微砂質埴壤土、砂壌土 | $K_F^{ads} = 64、9.4、470、700、90$ $K_F^{ads}_{oc} = 22000、1600、21000、$ 33000、5000 | (1996年) | m-105 |
| M24 (GLP) | | | | (1996年) | m-110 |

<代謝物の名称および構造式一覧表>

| 記号 | 一般名および略号 | 化学名 | 構造式 | 由来 |
|------|---|--|---|-----|
| [A1] | グリホサート酸 PMG CAP (CMAMP、 CMPA、CMP) | N-(ホスホノメチ ル)グリシン カルボキシメチル アミノメチルホス ホン酸 |  | (親) |
| | グリホサート酸 イオン PMG イオン CAP イオン | N-(ホスホノメチ ル)グリシンイオン カルボキシメチル アミノメチルホス ホン酸イオン |  | (親) |
| [A2] | グリホサート トリメシウム塩 | トリメチルスルホ ニウム=N-(ホスホ ノメチル)グリシナ ート |  | (親) |
| | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

1. 動物代謝に関する試験

1) グリホサート酸のラットにおける代謝試験 (低用量 10 mg/kg 単回経口投与)

(資料 No.M01)

試験機関:

報告書作成年: 1996 年

[GLP 対応]

供試化合物:

| 略称 | 構造式 | 比放射能 | 放射化学的純度 |
|---------|-----|------|---------|
| グリホサート酸 | | | |

供試動物: Alpk:AP₁SD ラット (Wistar 由来)、1 群雌雄各 5 匹、体重 195~235g

試験方法: 供試検体は、脱イオン水に溶解し、単回強制経口投与した。

| 投与回数 | 投与量 mg/kg | 動物数 (♂♀) | 試験項目 | | |
|--------|--------------|-------------|------|------|------------|
| | | | 尿糞排泄 | 臓器残留 | 代謝物 |
| 単回経口投与 | 10 | 5 匹 | 実施 | 実施 | 資料 M05 に記載 |

尿・糞: 尿糞は投与開始後 6、12、24、36、48 および 72 時間後まで採取した。

組織内濃度: 投与 72 時間に屠殺し、組織内残留放射能分析を行った。

放射能測定: 放射能測定は、液体シンチレーションカウンターを用いて行った。尚、糞、組織中の

用量設定根拠:

結 果

尿糞排泄： 主要排泄経路は、糞であった。雌雄とも排泄は速く、72 時間以内にほとんどの放射能が排泄された。顕著な性差は認められなかった。

尿・糞中排泄率 (投与量に対する割合、%)

| 投与 | 性 | 時間 (hr) | 尿 | 糞 | 臓器組織等 | ケージ洗浄液 |
|----------------------------|------|---------|------|------|------------------|--------|
| 単回 経口投与 10 mg/kg | 雄 | 0-6 | 3.7 | N/A | 臓器組織 0.590 | 0.3 |
| | | 6-12 | 4.5 | N/A | | |
| | | 0-12 | N/A | 42.3 | | |
| | | 12-24 | 3.3 | 35.5 | 消化管+内容物 0.186 | |
| | | 24-36 | 0.8 | 6.6 | | |
| | | 36-48 | 0.4 | 2.8 | | |
| | | 48-72 | 0.3 | 1.3 | | |
| | 0-72 | 13.0 | 88.5 | | | |
| | 雌 | 0-6 | 3.5 | N/A | 臓器組織 0.488 | 0.4 |
| | | 6-12 | 3.3 | N/A | | |
| | | 0-12 | N/A | 48.1 | | |
| | | 12-24 | 2.6 | 32.6 | 消化管+内容物 0.172 | |
| | | 24-36 | 0.7 | 3.9 | | |
| | | 36-48 | 0.4 | 2.9 | | |
| 48-72 | | 0.2 | 1.2 | | | |
| 0-72 | 10.6 | 88.7 | | | | |

N/A: 実施しなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織内濃度： 組織内濃度は、雌雄とも骨が最も高かった。それ以外は組織内分布濃度が低かった。

経口投与後 72 時間における組織内分布

| 組織 | 10 mg/kg 単回投与 | | | |
|---------|---------------|--------|-------------|--------|
| | ♂ | | ♀ | |
| | µg/g* | 対投与量% | µg/g* | 対投与量% |
| 脳 | 0.011 | 0.001 | 0.009 | 0.001 |
| 精巣 | 0.007 | 0.001 | - | - |
| 卵巣 | - | - | 0.024 | <0.001 |
| 心臓 | 0.012 | <0.001 | 0.011 | <0.001 |
| 腎臓 | 0.068 | 0.007 | 0.049 | 0.004 |
| 肝臓 | 0.059 | 0.036 | 0.044 | 0.022 |
| 肺 | 0.031 | 0.002 | 0.026 | 0.001 |
| 脾臓 | 0.026 | 0.001 | 0.024 | 0.001 |
| 唾液腺 | 0.017 | <0.001 | 0.018 | <0.001 |
| 骨 (大腿骨) | 0.511 | N/A | 0.395 | N/A |
| 消化管+内容物 | 0.152 | 0.186 | 0.152 | 0.172 |
| 脂肪 | 0.007 | N/A | 0.006 | N/A |
| 筋肉 | 0.007 | N/A | 0.006 | N/A |
| 血液 | 0.011 | N/A | 0.009 | N/A |
| 血漿 | <0.004 | N/A | <0.004 | N/A |
| カーカス | 0.062 | 0.542 | 0.056 | 0.458 |
| 合計 | N/A | 0.590 | N/A | 0.488 |
| | 但し消化管内容物を除く | | 但し消化管内容物を除く | |

N/A: 実施しなかった

*: 親化合物換算量

本試験結果から、グリホサート酸をラットに経口投与すると糞を主な経路とする急速な排泄が認められた。また、72 時間後の放射能組織内分布から、各種臓器に低濃度で分布することが認められた。最高濃度は骨で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) グリホサート酸のラットにおける代謝試験 (10 mg/kg 単回静脈内投与)

(資料 No.M02)

試験機関:

報告書作成年: 1996 年

[GLP 対応]

供試化合物:

| 略称 | 構造式 | 比放射能 | 放射化学的純度 |
|---------|-----|------|---------|
| グリホサート酸 | | | |

供試動物: Alpk:AP₀SD ラット (Wistar 由来)、雌雄各 5 匹、体重 190~228g

試験方法: 供試検体は、注射用水に溶解し、単回静脈内投与した。

| 投与回数 | 投与量 mg/kg | 投与容量 mL/kg | 動物数 (♂♀) | 試験項目 | |
|---------|--------------|---------------|-------------|------|------|
| | | | | 尿糞排泄 | 臓器残留 |
| 単回静脈内投与 | 10 | 2 | 5 匹 | 実施 | 実施 |

尿・糞: 尿糞は投与開始後 6、12、24、36、48 および 72 時間後まで採取した。

組織内濃度: 投与 72 時間に屠殺し、組織内残留放射能分析を行った。

放射能測定: 放射能測定は、液体シンチレーションカウンターを用いて行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結 果

尿糞排泄： 主要排泄経路は、尿であった。雌雄とも排泄は速く、72 時間以内に 92%以上の放射能が排泄された。雌の糞中排泄の割合が雄と比較して有意に高かった。

尿・糞中排泄率 (投与量に対する割合、%)

| 投与 | 性 | 時間 (hr) | 尿 | 糞 | 臓器組織等 | ケージ洗浄液 |
|---------------------------------|---|---------|------|-----|---------------------------------------|--------|
| 単回 静脈内 投与 10 mg/kg | 雄 | 0-6 | 75.0 | N/A | 臓器組織 2.872 消化管+内容物 0.181 | 1.3 |
| | | 6-12 | 7.3 | N/A | | |
| | | 0-12 | N/A | 0.7 | | |
| | | 12-24 | 3.3 | 2.5 | | |
| | | 24-36 | 1.3 | 0.7 | | |
| | | 36-48 | 0.7 | 0.6 | | |
| | | 48-72 | 0.6 | 0.6 | | |
| | | 0-72 | 88.3 | 5.1 | | |
| | 雌 | 0-6 | 57.1 | N/A | 臓器組織 3.138 消化管+内容物 0.648 | 3.6 |
| | | 6-12 | 8.5 | N/A | | |
| | | 0-12 | N/A | 2.3 | | |
| | | 12-24 | 4.8 | 6.2 | | |
| | | 24-36 | 1.9 | 2.1 | | |
| | | 36-48 | 1.5 | 2.4 | | |
| | | 48-72 | 0.9 | 1.2 | | |
| 0-72 | | 74.6 | 14.2 | | | |

N/A: 実施しなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織内濃度：組織内濃度は、雌雄とも骨が最も高かった。それ以外は、組織内分布濃度は低かった。

静脈内投与後 72 時間における組織内分布

| 組織 | 10 mg/kg 単回投与 | | | |
|---------|---------------|-------|-------------|-------|
| | ♂ | | ♀ | |
| | µg/g* | 対投与量% | µg/g* | 対投与量% |
| 脳 | 0.072 | 0.006 | 0.071 | 0.006 |
| 精巣 | 0.036 | 0.004 | - | - |
| 卵巣 | - | - | 0.135 | 0.001 |
| 心臓 | 0.055 | 0.002 | 0.065 | 0.002 |
| 腎臓 | 0.316 | 0.030 | 0.277 | 0.024 |
| 肝臓 | 0.276 | 0.168 | 0.379 | 0.164 |
| 肺 | 0.199 | 0.011 | 0.191 | 0.010 |
| 脾臓 | 0.400 | 0.015 | 0.695 | 0.020 |
| 唾液腺 | 0.064 | 0.001 | 0.093 | 0.001 |
| 骨 (大腿骨) | 3.093 | N/A | 3.067 | N/A |
| 消化管+内容物 | 0.148 | 0.181 | 0.661 | 0.648 |
| 脂肪 | 0.017 | N/A | 0.016 | N/A |
| 筋肉 | 0.029 | N/A | 0.032 | N/A |
| 血液 | 0.094 | N/A | 0.135 | N/A |
| 血漿 | 0.007 | N/A | 0.009 | N/A |
| カーカス | 0.313 | 2.635 | 0.361 | 2.909 |
| 合計 | N/A | 2.872 | N/A | 3.138 |
| | 但し消化管内容物を除く | | 但し消化管内容物を除く | |

N/A: 実施しなかった

*: 親化合物換算量

本試験結果から、グリホサート酸をラットに静脈内投与すると尿を主な経路とする急速な排泄が認められた。また、72 時間後の放射能組織内分布から、各種臓器に低濃度で分布することが認められた。最高濃度は骨で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) グリホサート酸のラットにおける代謝試験 (高用量 1000mg/kg 単回経口投与)

(資料 No.M03)

試験機関:

報告書作成年: 1996 年

[GLP 対応]

供試化合物:

| 略称 | 構造式 | 比放射能 | 放射化学的純度 |
|---------|-----|------|---------|
| グリホサート酸 | | | |

供試動物: Alpk:APSD ラット (Wistar 由来)、1 群雌雄各 5 匹、体重 182~235g

試験方法: 供試検体は、脱イオン水に懸濁し、単回強制経口投与した。

| 投与回数 | 投与量 mg/kg | 動物数 (♂♀) | 試験項目 | | |
|--------|--------------|-------------|------|------|------------|
| | | | 尿糞排泄 | 臓器残留 | 代謝物 |
| 単回経口投与 | 1000 | 5 匹 | 実施 | 実施 | 資料 M05 に記載 |

尿・糞: 尿は、6、12、24、36、48 および 72 時間後まで試料を採取した。糞は、12、24、36、48 および 72 時間まで試料を採取した。

組織内濃度: 投与 72 時間に屠殺し、組織内残留放射能分析を行った。

放射能測定: 放射能測定は、液体シンチレーションカウンターを用いて行った。

用量設定根拠:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結 果

尿糞排泄： 雌雄とも排泄は急速で主要排泄経路は糞であり、24 時間で 70%以上が排泄された。尿経由では雌雄とも 24 時間で 15%以上排泄された。72 時間で尿糞中にほぼ全量が排泄された。

尿・糞中排泄率 (投与量に対する割合、%)

| 投与 | 性 | 時間 (hr) | 尿 | 糞 | ケージ洗浄液 |
|-----------------------------|---|---------|------|------|--------|
| 単回 経口投与 1000mg/kg | 雄 | 0-6 | 7.9 | N/A | 0.1 |
| | | 6-12 | 5.0 | N/A | |
| | | 0-12 | N/A | 36.4 | |
| | | 12-24 | 2.5 | 42.2 | |
| | | 24-36 | 0.7 | 6.6 | |
| | | 36-48 | 0.4 | 2.9 | |
| | | 48-72 | 0.3 | 1.4 | |
| | | 0-72 | 16.7 | 89.6 | |
| | 雌 | 0-6 | 9.7 | N/A | 0.2 |
| | | 6-12 | 3.9 | N/A | |
| | | 0-12 | N/A | 19.7 | |
| | | 12-24 | 2.4 | 51.6 | |
| | | 24-36 | 0.8 | 8.5 | |
| | | 36-48 | 0.5 | 3.5 | |
| 48-72 | | 0.3 | 1.3 | | |
| 0-72 | | 17.5 | 84.5 | | |

N/A: 実施しなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織内濃度： 放射能は、低濃度で体内に広く分布した。比較的高い放射能濃度が骨で認められた。

経口投与後 72 時間における組織内分布

| 組織 | 1000mg/kg 単回投与 | | | |
|---------|----------------|--------|-------------|--------|
| | 雄 | | 雌 | |
| | µg/g* | 対投与量% | µg/g* | 対投与量% |
| 脳 | 1.233 | 0.001 | 1.164 | 0.001 |
| 精巣 | 0.905 | 0.001 | N/A | N/A |
| 卵巣 | N/A | N/A | 2.940 | <0.001 |
| 心臓 | 1.111 | 0.007 | 1.254 | 0.001 |
| 腎臓 | 6.511 | 0.039 | 6.046 | 0.005 |
| 肝臓 | 5.480 | 0.02 | 5.226 | 0.29 |
| 肺 | 2.870 | 0.001 | 3.535 | 0.002 |
| 脾臓 | 2.441 | <0.001 | 3.106 | 0.001 |
| 唾液腺 | 1.811 | N/A | 2.089 | <0.001 |
| 骨 (大腿骨) | 49.792 | N/A | 44.925 | N/A |
| 消化管+内容物 | 13.276 | 0.200 | 16.329 | 0.219 |
| 脂肪 | 0.536 | N/A | 0.496 | N/A |
| 筋肉 | 0.816 | N/A | 0.825 | N/A |
| 血液 | 0.894 | N/A | 0.803 | N/A |
| 血漿 | <0.392 | N/A | <0.396 | N/A |
| カーカス | 4.772 | 0.466 | 5.858 | 0.537 |
| 合計 | N/A | 0.518 | N/A | 0.576 |
| | 但し消化管内容物を除く | | 但し消化管内容物を除く | |

N/A: 実施しなかった * : 親化合物換算量

本試験結果から、グリホサート酸をラットに投与すると糞を主な経路とする急速な排泄が認められた。また、72 時間後の放射能組織内分布は、各種臓器に低濃度で分布することが認められた。最高濃度は骨で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4) グリホサート酸のラットにおける代謝試験 (低用量 10 mg/kg 反復投与)

(資料 No.M04)

試験機関:

報告書作成年: 1996 年

[GLP 対応]

供試化合物:

| 略称 | 構造式 | 比放射能 | 放射化学的純度 |
|---------|-----|------|---------|
| グリホサート酸 | | | |

供試動物: Alpk:AP₂SD ラット (Wistar 由来)、1 群雌雄各 5 匹、体重 225~328g (標識検体投与時)

試験方法: 供試検体は脱イオン水に懸濁し、強制経口投与した。投与方法を下記に示す。

| 投与内容 | 投与量 mg/kg | 動物数 (雄雌) | 試験項目 | | |
|--|--------------|-------------|------|------|------------|
| | | | 尿糞排泄 | 臓器残留 | 代謝物 |
| 反復経口投与 (非標識検体 10mg/kg/day、14 日間連 投後、標識検体を単回投与) | 10 | 5 匹 | 実施 | 実施 | 資料 M05 に記載 |

尿・糞: 尿は、6、12、24、36、48 および 72 時間後まで試料を採取した。糞は、12、24、36、48 および 72 時間まで試料を採取した。

組織内濃度: 投与 72 時間に屠殺し、組織内残留放射能分析を行った。

放射能測定: 放射能測定は、液体シンチレーションカウンターを用いて行った。尚、糞、組織中の測定は、燃焼法によった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結 果

尿糞排泄：雌雄とも排泄は急速で主要排泄経路は糞であり、24 時間で約 80%が排泄された。尿経由では雌雄とも 24 時間で約 9%排泄された。72 時間では尿糞で 97%以上が排泄された。

尿・糞中排泄率 (投与量に対する割合、%)

| 投与 | 性 | 時間 (hr) | 尿 | 糞 | ケージ洗淨液 | 合計 |
|----------------------------|---|---------|------|------|--------|-------|
| 反復 経口投与 10 mg/kg | 雄 | 0-6 | 3.1 | N/A | 0.2 | 97.5 |
| | | 6-12 | 2.7 | N/A | | |
| | | 0-12 | N/A | 50.2 | | |
| | | 12-24 | 3.4 | 30.3 | | |
| | | 24-36 | 0.9 | 3.6 | | |
| | | 36-48 | 0.3 | 1.3 | | |
| | | 48-72 | 0.2 | 1.1 | | |
| | | 0-72 | 10.6 | 86.6 | | |
| | 雌 | 0-6 | 3.3 | N/A | 0.2 | 101.7 |
| | | 6-12 | 2.5 | N/A | | |
| | | 0-12 | N/A | 44.7 | | |
| | | 12-24 | 3.2 | 41.0 | | |
| | | 24-36 | 0.9 | 2.7 | | |
| | | 36-48 | 0.4 | 1.2 | | |
| | | 48-72 | 0.3 | 1.1 | | |
| 0-72 | | 10.7 | 90.7 | | | |

N/A: 実施しなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織内濃度：雌雄で最も高い組織内放射能濃度が骨で認められた。ついで消化管+内容物で高い放射能濃度が認められた。性差がないと考えられた。

経口投与後 72 時間における組織内分布

| 組織 | 10 mg/kg 反復投与 | | | |
|---------|---------------|--------|-------------|--------|
| | 雄 | | 雌 | |
| | µg/g* | 対投与量% | µg/g* | 対投与量% |
| 脳 | 0.01 | 0.001 | 0.010 | 0.001 |
| 精巣 | 0.007 | 0.001 | N/A | N/A |
| 卵巣 | N/A | N/A | 0.026 | <0.001 |
| 心臓 | 0.011 | <0.001 | 0.012 | <0.001 |
| 腎臓 | 0.061 | 0.005 | 0.049 | 0.004 |
| 肝臓 | 0.055 | 0.031 | 0.045 | 0.021 |
| 肺 | 0.026 | 0.001 | 0.029 | 0.001 |
| 脾臓 | 0.022 | 0.0001 | 0.025 | 0.001 |
| 唾液腺 | 0.019 | <0.001 | 0.027 | <0.001 |
| 骨 (大腿骨) | 0.358 | N/A | 0.345 | N/A |
| 消化管+内容物 | 0.109 | 0.108 | 0.117 | 0.105 |
| 脂肪 | 0.008 | N/A | 0.006 | N/A |
| 筋肉 | 0.0008 | N/A | 0.007 | N/A |
| 血液 | 0.014 | N/A | 0.010 | N/A |
| 血漿 | <0.004 | N/A | <0.005 | N/A |
| カーカス | 0.050 | 0.423 | 0.046 | 0.382 |
| 合計 | N/A | 0.463 | N/A | 0.411 |
| | 但し消化管内容物を除く | | 但し消化管内容物を除く | |

N/A: 実施しなかった

*: 親化合物換算量

本試験結果から、グリホサート酸は、ラット体内から急速に排泄され、その主要排泄経路は、糞であった。各種臓器に低濃度で分布し、最高濃度は骨で認められた。代謝分布には性差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シンジェンタジャパン株式会社にある。

5) グリホサート酸のラットにおける胆汁排泄試験および代謝物同定

(資料 No.M05)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

[GLP 対応]

供試化合物:

| 略称 | 構造式 | 比放射能 | 放射化学的純度 |
|---------|-----|------|---------|
| グリホサート酸 | | | |

供試動物: Alpk:AP₅D ラット (Wistar 由来)、一群雌雄各 2 匹、体重 260~305g (胆汁排泄試験群)

試験方法: 投与方法は胆管にカニューレを挿管したラットに脱イオン水に懸濁した供試検体を、1000 mg/kg 単回強制経口投与し、48 時間後まで胆汁を採取した。また、尿糞および胆汁について代謝物を同定した。なお、資料 No.M01、M03 および M04 の試験から得られた尿糞の代謝物を同定した。以下に試験構成および検査項目を示す。

| 試験 | 投与内容 | 投与量 mg/kg | 動物数 (雄雌) | 試験項目 | | | |
|-----|---|--------------|-------------|------|-------|------|--------------|
| | | | | 尿糞排泄 | 臓器内濃度 | 胆汁排泄 | 代謝物 |
| M01 | 単回経口投与 | 10 | 5 | ○ | ○ | | 今回測定 (尿糞) |
| M03 | 単回経口投与 | 1000 | 5 | ○ | ○ | | 今回測定 (尿糞) |
| M04 | 反復経口投与(非標識検体 10mg/kg/day 14 日間連投後、標識検体を単回投与) | 10 | 5 | ○ | ○ | | 今回測定 (尿糞) |
| M05 | 単回経口投与 | 1000 | 2 | 今回測定 | | 今回測定 | 今回測定 (胆汁) |

○: 該当する試験抄録に結果を記載した。

尿・糞・胆汁: 尿は投与後、6、12、24、36 および 48 時間目に試料を採取した

糞は投与後、12、24、36 および 48 時間目に試料を採取した。胆汁は投与後、2、4、6、8、12、24、36 および 48 時間目まで試料を採取した。採取した試料は、分析まで -20 度で冷凍保存した。

放射能測定： 放射能測定は、液体シンチレーションカウンターを用いて行った。

代謝物同定： 尿、糞の抽出液および胆汁試料中の代謝物の同定定量は、TLC、高速液体クロマトグラフィで行い、 で確認した。

結 果

尿糞・胆汁排泄： 胆汁排泄は、投与放射能に対して極僅かであった。主要排泄経路は、糞経由で 48 時間後に、雄 39.1%、雌 30.5%が排泄された。尿経由排泄率は、48 時間後に、雄 20.8%、雌 16.3% であった。胆汁排泄が極僅かである事から、腸肝循環は行われず、糞排泄は殆どが吸収されずに排泄されていると考えられる。

表 1 48 時間後までの排泄 (表中の数値は投与量に対する割合、%)

| 投与方法 | 性別 | 時間(hr) | 尿 | 糞 | 胆汁 | ケージ洗浄液 | 合計 |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| 単回 経口投与 1000 mg/kg | 雄 | 0-2 | N/A | N/A | 0.004 | 2.534 | 62.54 |
| | | 2-4 | N/A | N/A | 0.004 | | |
| | | 4-6 | N/A | N/A | 0.002 | | |
| | | 0-6 | 2.137 | N/A | N/A | | |
| | | 6-8 | N/A | N/A | 0.005 | | |
| | | 0-12 | N/A | 3.776 | N/A | | |
| | | 6-12 | 6.765 | N/A | N/A | | |
| | | 8-12 | N/A | N/A | 0.008 | | |
| | | 12-24 | 5.432 | 12.333 | 0.016 | | |
| | | 24-36 | 3.468 | 18.079 | 0.009 | | |
| | | 36-48 | 3.013 | 4.946 | 0.007 | | |
| | 0-48 | 20.815 | 39.134 | 0.055 | | | |
| | 雌 | 0-2 | N/A | N/A | 0.002 | 5.097 | 51.98 |
| | | 2-4 | N/A | N/A | 0.011 | | |
| | | 4-6 | N/A | N/A | 0.011 | | |
| | | 0-6 | 8.718 | N/A | N/A | | |
| | | 6-8 | N/A | N/A | 0.005 | | |
| | | 0-12 | N/A | 1.392 | N/A | | |
| | | 6-12 | 2.495 | N/A | N/A | | |
| | | 8-12 | N/A | N/A | 0.007 | | |
| | | 12-24 | 3.631 | 12.115 | 0.010 | | |
| | | 24-36 | 1.004 | 8.712 | 0.0008 | | |
| 36-48 | | 0.427 | 8.325 | 0.007 | | | |
| 0-48 | 16.275 | 30.544 | 0.062 | | | | |

N/A: 実施しなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物同定：

糞尿試料は

資料 No.M01、M03、M04 の試験の 0-72 時間試料をプールしたものである。尿試料は、ほとんどが、PMG であり、
 が確認された。糞中には PMG のみ検出された。尚、糞抽出率が 61.04~88.45%であった為、合計が 100%未満である

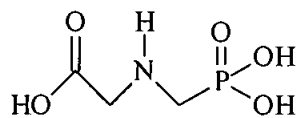
表 2 尿、糞試料中代謝物 (表中の数値は投与量に対する割合、%)

| 分類 | 代謝物 | 10 mg/kg 単回投与 | | 1000 mg/kg 単回投与 | | 10 mg/kg 反復投与 | |
|----|-----|---------------|---|-----------------|---|---------------|---|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| 糞 | PMG | | | | | | |
| 合計 | | | | | | | |
| | | | | | | | |

吸収された検体は、
 検体は
 尿経由で排泄され、吸収されなかった
 糞経由で排泄されると考えられた。尚、経口投与による吸収率は、尿中排泄率より
 10~20%程度と考えられた。

ラットにおける推定代謝経路を図に示す (申請者が作成)。

図 ラットにおける推定代謝経路



PMG [A]

6) グリホサートトリメシウム塩のラットにおける代謝試験 (資料 No.M06)

試験機関:

報告書作成年: 1987年

供試化合物:

| 略称 | 構造式 | 比放射能 | 放射化学的純度 |
|-------------------|-----|------|---------|
| グリホサート トリメシウム塩 | | | |

試験動物 : SD系ラット、1群雌雄各3匹
開始時体重範囲 雄 256~284 g、雌 240~250 g

方法:

飼育管理; ラットは、投与 24 時間前にガラスおよびステンレス製の代謝ケージに入れ飼育した。水および飼料は自由に摂取させ、検体投与の 12 時間前から投与 6 時間後までの間絶食させた。

投与; 標識本化合物を蒸留水に溶解し、25 あるいは 250mg/kg の投与量で雌雄ラットに単回強制経口投与した。また、25 mg/kg の投与量で雄のラットに腹腔内投与する群を設けた。

試料の採取; 尿および糞は、投与 6、12、24 時間後、さらにその後は 120 時間後まで 24 時間間隔で採取した。呼気中 CO₂ は投与 0~12 および 12~24 時間の各期間中、18%NaOH 水溶液に捕集した。投与 120 時間後にラットをエーテル麻酔下に放血死させ、血液、肺、心臓、脾臓、胸腺、胃、小腸、大腸、肝臓、甲状腺、副腎、腎臓、膀胱、精巣/子宮、脳、皮膚、骨、骨格筋、脂肪組織およびカーカスを採取した。

放射能の測定; 尿、呼気中 CO₂ 捕集液およびケージ洗浄液中の放射能は、液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。糞は LSC で放射能を測定した。
組織 (胃、小腸および大腸を除く) は、胃、小腸および大腸は放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. 尿および糞中放射能の分画・精製法

代謝物の分画および代謝物の分析；

プールした尿および糞は図1に示した手順に従ってそれぞれ分画・精製した。

精製した尿および糞の放射能分画中の代謝物の同定はTLCにより行った。

各画分中放射能の測定はLSCにより行い、残渣および沈殿物中放射能の測定は により行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離されたスポット中の放射能は、TLCの当該スポットをかき取り、これをLSCで測定することにより行った。

結 果：

尿、糞および呼気中への放射能の排泄；

表1 放射能の尿、糞中への累積排泄率

| 投与量 (mg/kg) | 経過時間 (時間) | 投与量に対する割合 (%) | | | | | | | |
|----------------|--------------|---------------|------|------------|------|------|------|------------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 尿 | 糞 | ケージ 洗浄液 | 合計 | 尿 | 糞 | ケージ 洗浄液 | 合計 |
| 25 (経口) | 0~6 | 0.9 | <0.1 | / | 1.0 | 7.0 | 0 | / | 7.0 |
| | 0~12 | 12.3 | <0.1 | | 12.4 | 31.7 | 0 | | 31.7 |
| | 0~24 | 38.2 | 34.6 | | 72.8 | 55.5 | 21.4 | | 76.8 |
| | 0~48 | 42.9 | 47.3 | | 90.2 | 61.4 | 32.0 | | 93.3 |
| | 0~72 | 43.7 | 50.1 | | 93.8 | 62.6 | 33.5 | | 96.1 |
| | 0~96 | 44.0 | 50.3 | | 94.3 | 63.1 | 33.9 | | 97.0 |
| | 0~120 | 44.6 | 50.4 | 0.3 | 95.3 | 63.3 | 34.5 | 0.6 | 98.4 |
| 250 (経口) | 0~6 | 11.9 | 0.3 | / | 12.1 | 6.7 | 0 | / | 6.7 |
| | 0~12 | 30.7 | 0.3 | | 31.0 | 27.7 | 0 | | 27.7 |
| | 0~24 | 38.7 | 34.3 | | 72.9 | 36.7 | 31.8 | | 68.5 |
| | 0~48 | 42.0 | 49.2 | | 91.2 | 39.9 | 55.6 | | 95.5 |
| | 0~72 | 42.8 | 50.3 | | 93.1 | 40.5 | 57.6 | | 98.1 |
| | 0~96 | 43.1 | 50.5 | | 93.5 | 40.7 | 57.9 | | 98.6 |
| | 0~120 | 43.3 | 50.7 | 0.4 | 94.4 | 41.2 | 58.4 | 0.6 | 100.3 |
| 25 (腹腔内) | 0~6 | 37.1 | 0 | / | 37.1 | / | / | / | / |
| | 0~12 | 81.3 | 1.8 | | 83.0 | | | | |
| | 0~24 | 90.8 | 2.5 | | 93.3 | | | | |
| | 0~48 | 92.4 | 2.9 | | 95.3 | | | | |
| | 0~72 | 93.6 | 3.1 | | 96.6 | | | | |
| | 0~96 | 94.4 | 3.1 | | 97.5 | | | | |
| | 0~120 | 94.9 | 3.2 | 1.1 | 99.2 | | | | |

いずれの投与群においても呼気中への 排泄は認められなかった。
 経口投与では 25 および 250 mg/kg 群の雌雄いずれにおいても、放射能は尿および糞を介して急速に体外に排出され、48 時間後までの総排泄率はいずれも 90%以上であった。放射能の尿および糞中への排泄の割合はほぼ同程度であった。腹腔内投与の場合は、経口投与よりも放射能の排泄速度は速く、24 時間後までに 90%以上が尿中に排泄された。腹腔内投与動物では殆どが尿中排泄であった事から、腸肝循環は行われず、糞中排泄では吸収されずに排泄されていると考えられる。

組織中残留；

表 2 投与 120 時間後の組織中の放射能濃度

| 組織／臓器 | 親化合物換算量の残留濃度 (ppm) | | | |
|-------|--------------------|---------|----------------|-------|
| | 25 mg/kg (経口) | | 250 mg/kg (経口) | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 血液 | <0.019 | 0.0436 | 0.249 | 0.323 |
| 肺 | 0.135 | 0.234 | 1.28 | 1.43 |
| 心臓 | <0.024 | 0.0702 | 0.332 | 0.531 |
| 脾臓 | 0.064 | 0.179 | 0.84 | 1.06 |
| 胸腺 | <0.022 | 0.0834 | 0.470 | 0.738 |
| 胃 | 0.137 | 0.796 | 3.50 | 12.6 |
| 小腸 | 0.206 | 0.221 | 0.77 | 1.76 |
| 大腸 | 0.555 | <0.364 | 3.01 | 1.98 |
| 肝臓 | 0.216 | 0.333 | 1.87 | 2.56 |
| 甲状腺 | <0.180 | <0.266 | 1.49 | 1.55 |
| 副腎 | <0.157 | 0.144 | <0.626 | 2.26 |
| 腎臓 | 0.202 | 0.320 | 1.80 | 1.72 |
| 膀胱 | 0.144 | 0.282 | 1.05 | 1.13 |
| 精巣／子宮 | <0.021 | 0.180 | 0.324 | 1.37 |
| 脳 | <0.023 | 0.106 | 0.442 | 0.578 |
| 皮膚 | 0.087 | 0.0675 | 1.05 | 0.496 |
| 骨格筋 | <0.023 | 0.0308 | 0.184 | 0.355 |
| 骨 | 1.29 | 2.31 | 19.6 | 13.2 |
| 脂肪組織 | <0.035 | <0.0292 | 0.293 | 0.453 |
| カーカス | 0.294 | 0.201 | 3.35 | 2.18 |

各臓器組織の絶対重量を測定していないため、%表示はしなかった。

25 および 250 mg/kg 投与群のいずれにおいても、骨に最も高い放射能の残留が認められた (25 mg/kg で 1.29~2.31 ppm、250 mg/kg で 13.2~19.6 ppm)。また、消化器系臓器 (胃

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

および腸)、泌尿器系臓器（腎および膀胱）および肝で比較的高い放射能の残留が認められた。

尿、糞中の代謝物

表3 尿および糞中代謝物（試験期間中累積）

| 代謝物 | 尿および糞中放射能に対する割合 (%) | | |
|-----|---------------------|-------------|-------------|
| | 尿 | | 糞 |
| | 雄 | 雌 | 雌 |
| 合計 | 99.0 (42.8) | 96.4 (39.7) | 99.8 (58.3) |

試料はいずれも 250 mg/kg 投与群のプール試料（但し、糞は1匹のみ）

—：検出限界以下、（ ）内は投与量に対する割合

本表は申請者が作成した。

種々のカラムクロマトグラフィーにより、尿および糞試料を精製後、TLC 分析を行ったところ、尿および糞のいずれにおいても が同定された。尿
尿および糞のいずれにおいても であった。は
検出されなかった。

結論：いずれの投与群でも 120 時間以内に約 95%以上が糞尿中に排泄された。腹腔内投与では殆どが尿中に排泄され、経口投与では糞、尿中排泄は同程度であった。

120 時間後の組織内分布では、骨に最も高い放射能が検出され、性差は認められなかった。

7) グリホサートトリメシウム塩を用いたラットにおける代謝分布試験

(資料 No.M07)

試験機関:

報告書作成年: 1988年

[GLP 対応]

供試化合物:

| 略称 | 構造式 | 比放射能 | 放射化学的純度 |
|-------------------|-----|------|---------|
| グリホサート トリメシウム塩 | | | |

試験動物: SD系ラット、血中濃度測定群: 1群雌雄各3匹
組織内濃度測定群: 1群雄雌各3匹 (各採取時点)
体重範囲 160~240g

方法:

飼育管理: ラットは水および飼料を自由摂取させ、検体投与前一夜絶食させた。

投与: 標識本化合物を非標識本化合物で希釈し、滅菌蒸留水に溶解して、25 および 250 mg/kg の投与量でラットに強制経口投与した。投与液量は 1.0 ml/kg とした。

試料採取: 血液は、投与 1、2、4、8、12、24 時間後に尾静脈から採取した。また、最高血中濃度到達時間は 25 mg/kg 投与群では 2 時間後および 250 mg/kg 投与群では 4 時間後であったことから、25 mg/kg 投与群では、2、8、24、48、96 時間後に、また、250 mg/kg 投与群では、2、4、8、24、48、96 時間後にラットを炭酸ガスにて屠殺し、血漿、全血、骨 (大腿骨)、脂肪 (腹腔内)、精巣あるいは卵巣、心臓、腎臓、肺、骨格筋 (大腿)、脾臓、肝臓および脳を採取した。

放射能測定: 全血および血漿中放射能は、液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。各組織は

LSC で放射能を測定した。

結 果 :

血中放射能濃度；表 1 に平均血中濃度、また、表 2 に血中カイネティクスパラメーター（申請者が算出）を示す。25 および 250 mg/kg 投与群では、平均血中濃度が最高に達する時間（Tcmax）は、雌雄共に投与後 4 時間であった。最高血中濃度（Cmax、親化合物換算量）は 25 mg/kg 投与群雄で約 0.3ppm、雌で約 0.8ppm であった。その後 24 時間目には 25 mg/kg 投与群では約 0.1 ppm、250 mg/kg 投与群では約 1ppm まで低下した。血中濃度半減期（T1/2）は、25mg/kg 投与群では雄 18 時間、雌 12 時間で、250 mg/kg 投与群では雌雄共に 8 時間であった。血液中濃度-時間曲線下面積（AUC 0-24hr）は、25mg/kg 投与群で 4.6（雄）～9.5（雌）で、250mg/kg 投与群では雌雄共に約 80.0 であった。

表 1. 血中放射能濃度の推移

| 投与量 (mg/kg) | 経過時間 (hr) | 平均血中放射能濃度 (µg/g) * | |
|----------------|--------------|--------------------|-------|
| | | 雄 | 雌 |
| 25 | 1 | 0.19 | 0.30 |
| | 2 | 0.27 | 0.71 |
| | 4 | 0.29 | 0.74 |
| | 8 | 0.25 | 0.56 |
| | 12 | 0.21 | 0.38 |
| | 24 | 0.08 | 0.11 |
| 250 | 1 | 1.59 | 0.71 |
| | 2 | 6.01 | 4.91 |
| | 4 | 9.37 | 10.68 |
| | 8 | 4.45 | 4.83 |
| | 12 | 2.28 | 1.79 |
| | 24 | 0.95 | 0.96 |

* : 親化合物換算量

表 2 血中カイネティクスパラメーター（親化合物換算量）

| 投与量 (mg/kg) | 25 | | 250 | |
|-------------------------|------|------|------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| Cmax (ppm) | 0.29 | 0.74 | 9.4 | 10.7 |
| Tcmax (hr) | 4 | 4 | 4 | 4 |
| T1/2 (hr) | 18 | 12 | 8 | 8 |
| AUC 0-24hr (mg · hr/kg) | 4.6 | 9.5 | 80.5 | 80.0 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織内残留；表 3 に結果をまとめる。雌雄あるいは投与量を問わず、いずれの群でも骨と腎臓で高値が認められた。いずれの投与群でも、骨以外の各組織中の放射能濃度は以降漸減し、96 時間目には低値を示していた。しかし、骨の放射能濃度の低下速度は他の組織に比べ緩慢であった。

結 論 ： 本検体は、いずれの投与量でも血中最高濃度に達する時間 (T_{cmax}) は、雌雄共に 4 時間で、血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は、8~18 時間であった。組織内残留は、骨と腎臓で高かったが、経時的な蓄積性は認められなかった。組織内分布及び血中濃度の推移に明確な性差は認められなかった。

表 3-1 各組織中残留放射能濃度<雄>

| 臓器組織 | 平均放射能濃度 (µg/g(mL))* | | | | | | | | | | |
|------|---------------------|--------------|-------|-------|-------|---------------|-------------|---------------|--------------|-------|-------|
| | 25 mg/kg 投与群 | | | | | 250 mg/kg 投与群 | | | | | |
| | 2 hr | 8 hr | 24 hr | 48 hr | 96 hr | 2 hr | 4 hr | 8 hr | 24 hr | 48 hr | 96 hr |
| 骨 | 2.34 | <u>7.48</u> | 6.75 | 3.12 | 2.01 | 30.34 | 40.40 | <u>55.10</u> | 47.77 | 36.44 | 17.31 |
| 脳 | <u>0.13</u> | 0.09 | 0.08 | 0.08 | 0.04 | 0.33 | 0.68 | <u>0.95</u> | 0.75 | 0.72 | 0.49 |
| 脂肪 | <u>1.57</u> | 0.34 | 0.16 | 0.09 | 0.03 | 3.19 | <u>5.41</u> | 3.48 | 1.12 | 0.83 | 0.30 |
| 精巣 | <u>0.19</u> | 0.18 | 0.10 | 0.05 | 0.03 | 1.67 | 1.19 | <u>2.87</u> | 0.75 | 0.66 | 0.29 |
| 心臓 | 0.17 | <u>0.20</u> | 0.09 | 0.05 | 0.04 | 1.97 | <u>2.98</u> | 2.09 | 0.84 | 0.95 | 0.68 |
| 肺 | <u>0.44</u> | 0.42 | 0.23 | 0.15 | 0.08 | 4.73 | 4.95 | <u>5.12</u> | 2.01 | 1.59 | 1.07 |
| 筋 | 0.26 | <u>0.37</u> | 0.10 | 0.06 | 0.05 | <u>3.90</u> | 2.69 | 3.72 | 1.63 | 0.58 | 0.26 |
| 脾臓 | 0.33 | <u>0.34</u> | 0.28 | 0.17 | 0.09 | 3.43 | 3.47 | 15.36 | <u>23.57</u> | 2.44 | 1.09 |
| 肝臓 | <u>0.71</u> | 0.61 | 0.44 | 0.37 | 0.18 | 4.33 | 6.20 | <u>9.07</u> | 4.66 | 3.57 | 2.52 |
| 腎臓 | 12.43 | <u>21.10</u> | 5.17 | 0.82 | 0.20 | 99.88 | 154.58 | <u>251.09</u> | 55.30 | 10.60 | 3.71 |
| 血液 | <u>0.62</u> | 0.47 | 0.09 | 0.01 | 0.02 | 6.26 | <u>8.08</u> | 6.66 | 1.06 | 0.36 | 0.29 |
| 血漿 | <u>1.22</u> | 0.96 | 0.15 | 0.04 | 0.02 | 12.55 | 12.00 | <u>14.39</u> | 1.71 | 0.28 | 0.07 |

表 3-2 各組織中残留放射能濃度<雌>

| 臓器組織 | 平均放射能濃度 (µg/g(mL))* | | | | | | | | | | |
|------|---------------------|-------------|-------|-------|-------|---------------|--------------|---------------|--------------|-------|-------|
| | 25 mg/kg 投与群 | | | | | 250 mg/kg 投与群 | | | | | |
| | 2 hr | 8 hr | 24 hr | 48 hr | 96 hr | 2 hr | 4 hr | 8 hr | 24 hr | 48 hr | 96 hr |
| 骨 | 2.72 | <u>4.30</u> | 3.10 | 3.02 | 2.26 | 10.49 | 35.88 | 33.75 | <u>37.24</u> | 23.38 | 20.64 |
| 脳 | 0.06 | <u>0.08</u> | 0.06 | 0.06 | 0.05 | 0.64 | 0.54 | <u>0.83</u> | 0.79 | 0.55 | 0.62 |
| 脂肪 | <u>0.40</u> | 0.34 | 0.13 | 0.08 | 0.05 | <u>31.45</u> | 7.40 | 3.13 | 1.35 | 0.35 | 1.79 |
| 卵巣 | <u>0.54</u> | 0.52 | 0.23 | 0.13 | 0.10 | <u>133.78</u> | 14.56 | 8.65 | 6.69 | 1.66 | 1.00 |
| 心臓 | <u>0.24</u> | 0.14 | 0.08 | 0.04 | 0.04 | 1.63 | <u>3.30</u> | 2.33 | 0.88 | 0.47 | 0.42 |
| 肺 | <u>0.49</u> | 0.30 | 0.21 | 0.13 | 0.11 | 3.91 | 6.72 | <u>6.97</u> | 2.37 | 1.22 | 1.07 |
| 筋 | <u>0.21</u> | 0.20 | 0.05 | 0.03 | 0.04 | 4.72 | 3.82 | <u>10.26</u> | 1.02 | 0.31 | 0.31 |
| 脾臓 | <u>0.26</u> | 0.26 | 0.26 | 0.14 | 0.11 | 23.81 | <u>41.34</u> | 5.37 | 2.70 | 1.53 | 1.12 |
| 肝臓 | <u>0.54</u> | 0.47 | 0.42 | 0.31 | 0.24 | <u>28.74</u> | 8.29 | 7.75 | 5.41 | 3.19 | 2.78 |
| 腎臓 | <u>12.60</u> | 10.16 | 2.96 | 0.43 | 0.20 | 53.95 | 124.68 | <u>184.06</u> | 39.21 | 5.36 | 2.15 |
| 血液 | <u>0.67</u> | 0.45 | 0.08 | 0.03 | 0.02 | 4.03 | <u>9.27</u> | 6.56 | 1.29 | 0.33 | 0.26 |
| 血漿 | <u>1.39</u> | 0.75 | 0.15 | 0.02 | 0.01 | 8.12 | <u>17.27</u> | 14.15 | 2.02 | 0.29 | 0.09 |

部は各臓器組織の最高値を示す。

* : 親化合物換算量