

技術情報

グリホサートの毒性試験の概要

ドナ R. ファーマー, 脇森 裕夫†

モンサント カンパニー 製品安全性センター

†日本モンサント株式会社アグロサイエンス事業部

テクノロジー本部 規制・環境部

(平成 12 年 5 月 20 日受理)

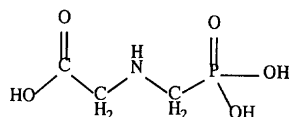
薬剤の概要

グリホサートは、本質的にすべての一年生および多年生植物に有効な、広い除草スペクトルをもった、非選択的、茎葉処理除草剤である。グリホサートの除草特性は、1970年にモンサント社により見いだされ、最初の市販製剤は1974年にラウンドアップ®の商品名で発売された。日本では、1980年にラウンドアップ®の初回登録が認可された。今日、グリホサートを主成分とした製剤は、100か国以上で農耕地、非農耕地、林地、宅地等における雑草管理のほとんどすべての場面に使用されており、既存雑草防除資材の中で最も重要な薬剤の一つである。グリホサートの農業での使用場面は、拡大し続けている。グリホサートは、世界的に拡大しつつある不耕起栽培の普及に多大な貢献を果たすとともに、グリホサート耐性遺伝子組み換え作物への使用も拡大している。グリホサートを主成分とする、市販されている除草剤のほとんどすべてには、グリホサートの水溶性塩および界面活性剤が使用されている。本報告書は、グリホサートおよび一群のグリホサートを主成分とした各種製剤を用いて実施された毒性試験成績を要約している。グリホサートの物理的、化学的性質を以下に示す。

一般名：グリホサート

化学名：N-(phosphonomethyl)glycine

化学構造式：



分子式：C₃H₈NO₅P

分子量：169.1

外観：白色、無臭、結晶性粉末

融点：184.5°C

蒸気圧：184×10⁻⁷ mmHg (45°C)

比重：1.704

pH：1%グリホサート溶液で2.5

溶解性：水：1.57% (25°C)

大部分の有機溶媒に比較的不溶

分配係数 (log K_{ow}) (オクタノール/水)：-4.1

安定性：無水グリホサートは常温 (26.7°C 以下) 保存で無期限安定

グリホサートには引火性、爆発性がない

急性毒性試験

グリホサートの原体およびその製剤の実験動物における種々な投与経路による急性毒性試験結果を表1および表2に示す。

これらの試験では、グリホサートへの暴露に特異的な毒性症状は認められなかった。

一次刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

25% v/v グリホサート原体溶液 0.1 ml をニュージーランド白色種ウサギ 9 匹の片眼結膜嚢に点眼し、他眼を対照とした場合、中等度の刺激性 (米国環境保護庁カテゴリーIII) が観察された。9 匹中 3 匹の眼を、点眼 1 分後に微温湯で 20 秒間洗眼した。残り 6 匹の試験眼にはそれ以上の処置をしなかった。非洗眼 6 匹の内 1 匹で角膜混濁および潰瘍が観察された。残り 5 匹の眼症状として、全例が結膜発赤、1 匹が浮腫および 1 匹が結膜壊死を示した。洗眼 3 匹中 2 匹は、角膜混濁、潰瘍、浮腫および結膜発赤を示した。眼刺激性は投与 7 日後までにすべて消失した。

(バイオダイナミックス社, 1978 年)

雌日本ウサギ 9 匹を拘束器に入れ、グリホサートのイソプロピルアミン塩を 41% 含む水溶性液体製剤 0.1 ml を各動物の左眼結膜嚢に点眼した。非洗眼群 6 匹および洗眼群 3 匹で構成された 2 試験群で中等度の刺激性 (米国環境保護庁カテゴリーIII) が観察された。右眼には何もせず、無

表1 グリホサート原体の急性毒性試験結果

| 投与経路 | 動物種 | 性 | LD ₅₀ (mg/kg) | 試験機関 (報告年) |
|------|-----|--------|-----------------------------|--------------------|
| 経口 | マウス | 雄 | >10,000 | 財団法人残留農薬研究所 (1975) |
| | | 雌 | >10,000 | |
| | ラット | 雄 雌 | 5600 5600 | バイオダイナミックス社 (1979) |
| 経皮 | ウサギ | 雄 | >5000 | バイオダイナミックス社 (1979) |
| | | 雌 | >5000 | |
| 皮下 | ラット | 雄 | >7500 | 財団法人動物繁殖研究所 (1978) |
| | | 雌 | >7500 | |
| 腹腔内 | ラット | 雄 | 281 | 財団法人動物繁殖研究所 (1978) |
| | | 雌 | 467 | |
| | マウス | 雄 | 545 | 財団法人残留農薬研究所 (1975) |
| | | 雌 | 740 | |

表2 グリホサート製剤の急性毒性試験結果

| 検体 | 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg) | 試験機関 (報告年) |
|--|------|-----|-----------------------------|-------------------------|
| グリホサートのイソプロピルアミン塩を41%含む水溶性液体製剤 | 経口 | マウス | >5000 | 株式会社ボゾリサーチセンター (1998) |
| | | ラット | >5000 | 株式会社ボゾリサーチセンター (1998) |
| | 経皮 | ラット | >2000 | 株式会社ボゾリサーチセンター (1998) |
| グリホサートのイソプロピルアミン塩を20%含む水溶性液体製剤 | 経口 | マウス | >5000 | 財団法人残留農薬研究所 (1988) |
| | | ラット | >5000 | バイオダイナミックス社 (1987) |
| | 経皮 | ウサギ | >5000 | バイオダイナミックス社 (1987) |
| グリホサートのアンモニウム塩を20%および硫酸アンモニウムを73%含む水溶性顆粒製剤 | 経口 | マウス | 1500 | バイオダイナミックス社 (1989) |
| | | ラット | 1900 | バイオダイナミックス社 (1989) |
| | 経皮 | ウサギ | >5000 | バイオダイナミックス社 (1989) |
| グリホサートのアンモニウム塩を41%含む水溶性液体製剤 | 経口 | マウス | >5000 | スプリングボーンラボラトリーズ社 (1997) |
| | | ラット | >5000 | スプリングボーンラボラトリーズ社 (1997) |
| | 経皮 | ラット | >5000 | スプリングボーンラボラトリーズ社 (1997) |

処置対照とした。洗眼群の動物は非洗眼群と同様に処置したが、点眼2~3分後に200mlの微温湯で1分間洗眼した。右眼は200mlの微温湯で1分間洗眼し、洗眼対照とした。非洗眼群では、角膜混濁、虹彩異常、結膜の発赤、浮腫および眼脂分泌ならびに閉眼が観察された。最大平均試験評点(MMTS)は、点眼24時間後の18.7で、刺激性は点眼10日後までにすべて消失した。洗眼群では、点眼1時間後にMMTS 11.3の同様の反応を示した。すべての刺激症状は点眼5日後までに消失した。

(株式会社ボゾリサーチセンター, 1999年)

ニュージーランド白色種ウサギ雄4匹および雌2匹の右眼結膜嚢にグリホサートのイソプロピルアミン塩を20%含む水溶性液体製剤0.1mlを点眼すると、軽度から中等度の

眼刺激性(米国環境保護庁カテゴリーIII)を生じたが、可逆性であった。反対側の眼を対照とした。処置眼は適用24時間後に洗眼した。被験物質点眼7日以内にすべての眼刺激性は消失した。(バイオダイナミックス社, 1987年)

ニュージーランド白色種ウサギ雄4匹および雌2匹の右眼結膜嚢に、グリホサートのアンモニウム塩を20%および硫酸アンモニウムを73%含む水溶性顆粒製剤79.9mgを点眼すると、中等度の刺激性(米国環境保護庁カテゴリーIII)が観察された。反対側の眼を対照とした。処置眼は適用24時間後に洗眼した。本質的に、6匹すべての動物に認められた軽微な角膜傷害は点眼2~3日以内になくなり、中等度の角膜への影響は、暴露後14日までに消失した。

(バイオダイナミックス社, 1989年)

雌日本ウサギの2試験群を拘束器に入れ、グリホサートのアンモニウム塩を41%含む水溶性液体製剤原液0.1mlを各動物の左眼結膜囊に点眼した。非洗眼群6匹および洗眼群3匹で構成された2試験群それぞれに軽微な刺激性(米国環境保護庁カテゴリ-III)が観察された。非洗眼群動物は右眼には何もせず、無処置対照とした。洗眼群の動物は非洗眼群と同様に処置したが、点眼2~3分後に200mlの微温湯で1分間洗眼した。右眼は200mlの微温湯で1分間洗眼し、洗眼対照とした。両群の動物に、角膜混濁および結膜の発赤、浮腫および眼脂分泌が観察された。最大平均試験評点(MMTS)は、点眼1時間後の11.00で、非洗眼群の刺激性は点眼6日後までにすべて消失した。洗眼群ではMMTS10.83の同様の反応が観察され、すべての刺激症状は点眼5日後までに消失した。

(株式会社ボゾリサーチセンター, 1997年)

2. 皮膚一次刺激性試験

日本白色種ウサギ雌6匹の刈毛した背部の1適用部位に、グリホサートのイソプロピルアミン塩41%を含む水溶性液体製剤を半閉塞状態で局所適用した。連続4時間の暴露では刺激性はなかった。一次刺激性指数は8.0のスケールで0.0と算出された。

(株式会社ボゾリサーチセンター, 1999年)

ニュージーランド白色種ウサギ雄4匹および雌2匹の刈毛した背部2部位に、グリホサートのイソプロピルアミン塩を20%含む水溶性液体製剤原液0.5mlを4時間局所的に半閉塞暴露すると、軽微な刺激性が認められた。一次刺激性指数は8.0のスケールで1.06と算出された。

(バイオダイナミックス社, 1987年)

ニュージーランド白色種ウサギ雄4匹および雌2匹の刈毛した背部2部位に、グリホサートのアンモニウム塩20%をおよび硫酸アンモニウムを73%含む水溶性顆粒製剤0.5gを半閉塞状態で4時間局所適用しても、刺激性は観察されなかった。

(バイオダイナミックス社, 1989年)

ニュージーランド白色種ウサギ雄4匹および雌2匹(ウサギ1匹当たり2部位)の刈毛した背部にグリホサートのアンモニウム塩を41%含む水溶性液体製剤原液を局所適用した。半閉塞状態で連続4時間の暴露では、軽微な刺激性が認められた。一次刺激性指数は8.0のスケールで1.04と算出された。

(スプリングボーンラボラトリーズ社, 1997年)

皮膚感作性試験

グリホサートのイソプロピルアミン塩を41%含む水溶性液体製剤の遅延型皮膚過敏症誘発能を、Buehler法変法で評価した^{1,2)}。Hartley系白色モルモット雌20匹に被験物質原液を局所適用して感作し、雌20匹の対照群モルモットには水を6時間、週1回、3週間局所暴露した。最終感作投与の

2週間後、投与群および対照群モルモットを被験物質原液で惹起した。惹起暴露後、皮膚感作性の証拠は観察されなかった。(株式会社ボゾリサーチセンター, 1999年)

グリホサートのイソプロピルアミン塩を20%含む水溶性液体製剤を、Magnusson and Kligmanにより記載されたモルモットを用いるMaximization法³⁾で評価した場合、惹起暴露後皮膚感作性の証拠は観察されなかった。Hartley系白色モルモット雌25匹を、被験物質原液で48時間皮内感作[Freunds Complete Adjuvant (FCA)の混合水溶液、5%被験物質水溶液および5%被験物質FCA混合液を注射]7日後、局所感作を行った。投与群25匹および追加の未使用モルモット25匹を、5%被験物質水溶液で局所感作2週間後に惹起した。惹起暴露後、皮膚感作性の証拠は観察されなかった。(財団法人残留農薬研究所, 1987年)

グリホサートのアンモニウム塩を20%および硫酸アンモニウムを73%含む水溶性顆粒製剤の遅延型皮膚過敏症誘発性を、Buehler法変法^{1,2)}で評価した。Hartley系白色モルモット雌雄各5匹に0.9%生理食塩液で湿らせた被験物質0.3mlを6時間、週3回、3週間局所暴露して感作した。投与群および未使用モルモット(雌雄各3匹)を、最終感作投与2週間後の感作相に同様の方法で被験物質を投与して惹起した。惹起暴露後、皮膚感作性の証拠は観察されなかった。(バイオダイナミックス社, 1989年)

グリホサートのアンモニウム塩を41%含む水溶性液体製剤の感作性を、Hartley系白色モルモットを用いてBuehler法変法^{1,2)}で評価した。雌雄各10匹のモルモットに被験物質原液0.3mlを6時間、週1回、3週間局所暴露して感作した。投与群20匹および無投与群10匹(未使用対照)モルモットを、最終感作投与の2週間後、被験物質原液で惹起した。惹起暴露後、皮膚感作性の証拠は観察されなかった。

(スプリングボーンラボラトリーズ社, 1997年)

亜急性毒性試験

1. イヌを用いたグリホサートのイソプロピルアミン塩の6か月経口毒性試験

1群雌雄各6匹、4群のビーグル犬に、グリホサートのイソプロピルアミン塩をゼラチンカプセルに入れ、0, 10, 60および300mg/kgの用量で6か月間経口投与した。動物はイヌ用ステンレススチール製ケージで個別飼育した。投与に関連すると考えられる影響は、高用量群雄での体重増加量のわずかな減少およびアルカリホスファターゼ活性の増加以外観察されなかった。無影響量(NOEL)は60mg/kgと考えられる。(モンサント環境衛生研究所, 1983年)

2. ラットを用いた90日混餌投与毒性試験

個別飼育した1群雌雄各15匹のWistar-Imamichiラットに、グリホサートを0, 200, 2000, 5000および12,500ppmの濃度で90日間混餌投与した。臨床症状、死亡、体重変化、

血液学検査, 尿検査および肉眼的病理検査または病理組織学的検査において, 投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。観察された唯一の影響は, 5000 および 12,500 ppm 群雄および 12,500 ppm 群雌における肺の絶対および相対重量の統計学的に有意な増加であった。この増加は背景対照範囲内であり, 肺に何ら病理組織学的所見が観察されなかったことから, これらの所見は偶発的变化によるものであり, 被験物質投与によるものではないと考えられた。無影響量 (NOEL) は, 12,500 ppm (雌雄それぞれ 838.7 mg/kg/日および 801.7 mg/kg/日) と考えられる。

(財団法人動物繁殖研究所, 1979年)

3. マウスを用いた 90 日混餌投与毒性試験

1 群雌雄各 15 匹の CD-1 マウスに, グリホサートを 0, 5000, 10,000 および 50,000 ppm の濃度で 90 日間混餌投与した。動物は, 懸架式ステンレススチール製金網ケージで個別飼育した。投与に関連すると考えられる唯一の影響は, 高用量群雌雄の体重増加量減少であった。無影響量 (NOEL) は 10,000 ppm (雌雄それぞれ 1870 および 2740 mg/kg/日) と考えられる。

(バイオダイナミクス社, 1979年)

慢性毒性および発がん性試験

1. イヌを用いた 12 か月経口毒性試験

雌雄各 6 匹のビーグル犬に, グリホサートをゼラチンカプセルに入れ, 0, 20, 100 および 500 mg/kg/日の用量で約 12 か月間投与した。動物はイヌ用ステンレススチール製ケージで個別飼育した。臨床症状, 体重, 摂餌量, 眼科学検査, 血液学検査, 臨床化学検査, 尿検査, 肉眼的病理検査および病理組織学検査で評価したどの項目にも, 投与に関連する影響は認められなかった。したがって, 無影響量 (NOEL) は最高用量の 500 mg/kg/日と考えられる。

(モンサント環境衛生研究所, 1985年)

2. ラットを用いた 2 か年慢性毒性・発がん性併合試験

1) 雌雄各 50 匹の Sprague-Dawley ラットに, グリホサートを 0, 30, 100 および 300 ppm の濃度で約 26 か月間混餌投与した。動物は懸架式ステンレススチール製ケージで個別飼育した。動物の外観, 行動, 生存率, 体重増加量, 摂餌量, 臨床化学検査項目および病理組織学的所見は, 投与群および対照群で同程度であった。ラットにおける慢性毒性の無影響量 (NOEL) は, 試験した最高用量の 300 ppm (雌雄それぞれ 31 および 34 mg/kg/日) と考えられる。

(バイオダイナミクス社, 1981年)

2) 2 回目の慢性試験は, 米国環境保護庁改訂ガイドラインに従い, より高用量を用いて Sprague-Dawley ラットで実施した。雌雄各 60 匹のラットに, グリホサートを 0, 2000, 8000 および 20,000 ppm の濃度で 24 か月間混餌投与した。動物は網床の懸架式ステンレススチール製ケージで

個別飼育した。動物の外観, 行動, 生存率, 摂餌量および臨床化学検査項目は, 投与群および対照群で同程度であった。高用量群雌で体重増加量の減少が観察され, 高用量群雌で白内障が観察された。本試験では, グリホサートは発がん性反応を生じなかった。慢性毒性の無影響量 (NOEL) は, 8000 ppm (雌雄それぞれ 362 および 457 mg/kg/日) と考えられる。(モンサント環境衛生研究所, 1990年)

3. マウスを用いた 24 か月発がん性試験

雌雄各 50 匹の CD-1 マウスに, グリホサートを 0, 1000, 5000 および 30,000 ppm の濃度で 24 か月間混餌投与した。動物は, 懸架式ステンレススチール製金網ケージで個別飼育した。動物の外観, 行動, 生存率, 摂餌量, 肉眼的剖検所見および臨床化学検査項目は, 投与群および対照群で同程度であった。高用量群雌雄で体重増加量のわずかな減少が観察された。高用量群雌でのみ肝細胞肥大および小葉中心性肝細胞壊死が観察された。被験物質の投与に関連すると考えられる腫瘍の発生は観察されなかった。マウスの慢性毒性に関する無影響量 (NOEL) は, 5000 ppm (雌雄それぞれ 814 および 955 mg/kg/日) と考えられる。

(バイオダイナミクス社, 1983年)

繁殖性におよぼす影響および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖試験

1) 3 世代繁殖試験

1 群雄 12 匹, 雌 24 匹の Sprague-Dawley ラットに, グリホサートを 0, 3, 10 および 30 mg/kg/日の用量で混餌投与した。交配前, 交配中, 妊娠中および授乳中を通じて連続した 3 世代にわたり投与を継続した (2 同腹仔/世代)。親動物の外観, 行動および生存率は, 投与群および対照群で同程度であった。交配, 生殖能または生殖性の検査項目に対し, 投与に関連した影響は認められなかった。高用量群 F3b 世代の雄仔動物で, 片側性腎尿管拡張の頻度の不明確な増加が認められた。しかし, 頻度のわずかな増加は, 投与に関連するとは考えられなかった。これは, より高用量で試験した最近の試験で同様の影響がないことで支持される。ラットにおける全身的毒性および生殖毒性での無影響量 (NOEL) は, 最高用量の 30 mg/kg/日と考えられる。

(バイオダイナミクス社, 1981年)

2) 2 世代繁殖試験

追加実施された繁殖試験では, 雌雄各 30 匹の Sprague-Dawley ラットに, グリホサートを 0, 2000, 10,000 および 30,000 ppm の濃度で連続した 2 世代にわたり混餌投与した (2 同腹仔/世代)。30,000 ppm で, 親動物の体重減少および軟便が認められた。高用量におけるその他の影響は, 哺乳最終週での仔動物の体重増加量減少および平均同腹仔数の不明確なわずかな減少であった。グリホサートの投与に関連した交配, 生殖能, 妊娠期間, 分娩, 性比または仔動

物の生存率への影響は認められなかった。全身的毒性および生殖毒性に関する無影響量 (NOEL) は、それぞれ 10,000 ppm (694 mg/kg/日) および 30,000 ppm (2132 mg/kg/日) であった。(モンサント環境衛生研究所, 1990 年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

1 群 25 匹の交配した雌 Sprague-Dawley ラット 4 群に、妊娠第 6~19 日の間、グリホサートの 0.5% Methocel® 溶液を 0, 300, 1000 および 3500 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。3500 mg/kg/日の過剰用量で強い母動物毒性が生じ、着床数、生存胎仔数、胎仔体重の減少および胸骨分節骨化遅延を伴う、死亡、臨床症状および体重増加量減少として観察された。胎仔奇形または発育変異の頻度には、投与群および対照群で有意差はなかった。母動物毒性および発生毒性に関する無影響量 (NOEL) は、1000 mg/kg/日と考えられる。

(インターナショナルリサーチアンドデベロップメントコーポレーション, 1980 年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

1 群 16 匹の交配した雌 Dutch belted ウサギ 3 群に、妊娠第 6~27 日の間、グリホサートの 0.5% Methocel® 溶液を、0, 75, 175 および 350 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。高用量群における強い母動物毒性として、死亡、軟便および下痢が認められた。いずれの投与群にも胚毒性、胎仔毒性または奇形の徴候はなかったため、発生毒性の無影響量 (NOEL) は 350 mg/kg/日と考えられた。母動物毒性に関する無影響量は、中用量において軟便、下痢のわずかな増加が認められたため 75 mg/kg/日と考えられた。

(インターナショナルリサーチアンドデベロップメントコーポレーション, 1980 年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

1) サルモネラ菌 5 菌株 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 および TA1538 株) および大腸菌 1 菌株 (*Escherichia coli* WP2 hcr 株) を用い、ラット肝代謝活性化系の存在下および非存在下でグリホサートの復帰変異誘発性を評価した。グリホサートは、10~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度範囲で試験した。変異原性は観察されなかった。(財団法人残留農薬研究所, 1978 年)

2) チャイニーズハムスターの卵巣 (CHO) 細胞を用い、ラット肝代謝活性化系の存在下および非存在下でグリホサートの遺伝子突然変異誘発性を *in vitro* で評価した。グリホサートは、代謝活性化系存在下では 5~25 mg/ml、非存在下では 2~20 mg/ml の濃度範囲で試験した。変異原性は観察されなかった。

(モンサント環境衛生研究所, 1983 年)

3) サルモネラ菌 5 菌株 (*Salmonella typhimurium*

TA98, TA100, TA1535, TA1537 および TA1538 株) および大腸菌 1 菌株 (*Escherichia coli* WP2 hcr 株) を用い、ラット肝代謝活性化系の存在下および非存在下でグリホサートの主要代謝物であるアミノメチルホスホン酸を用い 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ までの用量で微生物取り込み試験を検討した。被験物質は、いずれの試験条件下でも復帰変異を誘発しなかった。(財団法人残留農薬研究所, 1980 年)

2. 染色体異常試験

1) グリホサートの染色体異常誘発性を、*in vivo* での細胞遺伝学的試験で評価した。1 群雌雄各 18 匹の Sprague-Dawley ラットに、グリホサートを 1000 mg/kg の用量で腹腔内投与した。本試験条件下では、グリホサートはラット骨髓細胞に対し染色体異常を誘発しなかった。

(モンサント環境衛生研究所, 1983 年)

2) グリホサートの染色体異常誘発性を、優性致死突然変異試験で評価した。1 群雄 10 匹の CD-1 マウスに、グリホサートの 0, 200, 800 および 2000 mg/kg の用量を試験初日に 1 回強制経口投与した。いずれの投与群でも、優性致死突然変異は観察されなかった。

(インターナショナルリサーチアンドデベロップメントコーポレーション, 1980 年)

3. DNA 修復試験

1) 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換え修復機構保持株 (H17) および欠損株 (M45) を用い、ラット肝代謝酵素系の存在下および非存在下で、グリホサートの DNA 損傷誘発性を *in vitro* で評価した。グリホサートはディスク当たり 20~2000 μg の濃度範囲で試験したが、遺伝損傷は観察されなかった。(財団法人残留農薬研究所, 1978 年)

2) 内因性代謝能を有する哺乳類細胞におけるグリホサートによる DNA 損傷性を、ラット肝細胞 DNA 修復試験を用いて *in vitro* で評価した。雄 F-344 ラット由来の培養肝細胞に、0.0125~125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲のグリホサートを暴露した。DNA 損傷は不定期 DNA 合成として測定した。グリホサートは、初代培養肝細胞/DNA 修復試験系で遺伝毒性を有さないと考えられた。

(アメリカンヘルスファウンデーション, 1983 年)

3) 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換え修復機構保持株 (H17) および欠損株 (M45) を用い、ラット肝代謝酵素系の存在下および非存在下で、アミノメチルホスホン酸の DNA 損傷誘発性を *in vitro* で評価した。アミノメチルホスホン酸はディスク当たり 20~2000 μg の濃度範囲で試験したが、いずれの菌株にも生育阻害は誘発されなかった。

(財団法人残留農薬研究所, 1980 年)

生体機能への影響に関する試験

1. 中枢神経系に対する作用に関する試験

グリホサートのアンモニウム塩の一般薬理作用を、マウ

スおよびウサギで評価した。1群雌雄各3匹のICRマウスに、グリホサートのアンモニウム塩を、0, 78.1, 313, 1250および5000 mg/kgの用量での腹腔内投与した。5000 mg/kgで、すべてのマウスが被験物質投与後間もなく死亡した。1250 mg/kg以上の用量の被験物質を腹腔内投与したマウスは、行動的、身体的および機械的機能のいろいろな面での非特異的抑制を示す異常臨床症状を示した。致死量の5000 mg/kgでは大部分の異常症状が明らかであったが、1250 mg/kgを投与した動物では、被験物質投与後3時間以内に正常に戻った。313 mg/kg以下の用量では、投与に関連すると考えられる臨床症状はなかった。

(財団法人残留農薬研究所, 1992年)

2. 呼吸・循環器系に対する作用に関する試験

1) ウレタン麻酔した雄白色ウサギ3匹/用量に、グリホサートのアンモニウム塩を、0, 7.81, 31.3, 125および500 mg/kgの用量で静脈内投与した。高用量群のウサギすべてが、静脈内投与後間もなく死亡した。死亡前、これらの動物は呼吸および心臓血管機能に対する抑制を示した。無麻酔ウサギは、500 mg/kgを静脈内注射後、可逆性の異常臨床症状がいくらか観察されたが投与後も生存した。31.3および125 mg/kgの用量でウサギに注射時、一過性の血圧低下が認められた。しかし、血圧は注射後数分以内に正常レベルに回復した。125 mg/kg以下の用量では、ウサギの呼吸、心拍数または心電図に投与に関連した異常は観察されなかった。結論として、被験物質の急性毒性は低いので、グリホサートのアンモニウム塩を野外で偶発的に暴露してもヒトへの危険性は低い。この結論は、ラットの急性経口毒性および経皮毒性が低い ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) ことに基いており、生理食塩水に可溶な被験物質の最高濃度 (500 mg/kg) を静脈内注射しても無麻酔ウサギに死亡は生じなかった。

(財団法人残留農薬研究所, 1992年)

2) グリホサートのイソプロピルアミン塩の血液動態を、麻酔ビーグル犬3匹に静脈内注射して評価した。グリホサートの200 mg/kgを1時間当たり10 ml/kgの速度で静脈内点滴投与した。注射10, 20, 30および45分後ならびに1, 1.5, 2, 3, 4, 5および6時間後に採血した。心電図および動脈血圧を連続的にモニターした。消失半減期は 82.3 ± 22.5 分、分布容積は 0.28 ± 0.005 l/kgであった。これらの所見は、グリホサートの分布容積が相対的に小さく、消失速度が高いことを示している。

(筑波大学, 1987年)

3) グリホサートのイソプロピルアミン塩、界面活性剤および製剤(グリホサートのイソプロピルアミン塩41%, 界面活性剤15%および水44%)の心臓血管系への影響を、1群3匹の麻酔ビーグル犬に静脈内投与して評価した。試験動物には、グリホサートを20 ml/時間の速度で1時間投与し、界面活性剤および製剤では平均動脈血圧が対照値より

50%以下になるまで10 ml/時間の速度で投与した。評価した心臓血管系項目には、心拍数、平均動脈血圧、心拍量、平均肺動脈血圧、肺毛細管閉塞圧および中心静脈圧が含まれていた。これらの項目は、対照期間、注射後15, 30, 45および60分または、血圧が50%以下に低下した時に測定した。血中グリホサート濃度は、注射後15, 30, 45および60分に分析し、製剤については血圧が50%以上低下した時にいつも分析した。測定値に基づき、全身血管抵抗指数、肺血管抵抗指数および左心室1回拍出労作指数を算出した。成績は、グリホサートの心臓血管系への影響がわずかであることを示した。製剤または界面活性剤を静脈内投与後、心拍数、動脈血圧および心拍量が減少した。これらの所見は、製剤に含まれる界面活性剤が心抑制による血圧低下に関与していることを示している。

(筑波大学, 1987年)

これらの生体機能への影響に関する試験の結果、グリホサートによりさまざまな臨床的および薬理的影響が生じ、主として致死量では急性であった。影響は通常数時間以内に消失した。強度の影響が生じるには高用量が必要で、グリホサートの急性毒性が比較的低いことが確かめられた。

要 約

グリホサートの安全性を評価するため各種の毒性試験を実施した。原体、および各種製剤の急性毒性は低く、いわゆる普通物に相当した。

また、眼に対する刺激性は軽度から中等度であり、皮膚に対する刺激性は軽度であった。皮膚感作性は認められなかった。

亜急性毒性、慢性毒性および発がん性試験では、雄ラットの高用量群において白内障様レンズ変性が、雌ラットの高用量群において体重増加抑制が認められた。また雄マウスの高用量群において肝細胞肥大および小葉中心性肝細胞壊死が、雌雄マウスの高用量群に軽微な体重増加抑制が認められたが、いずれの動物種でも催腫瘍性は認められなかった。また、繁殖試験において繁殖能に対する影響は認められず、催奇形性試験において催奇形性は認められなかった。発達毒性が認められたのは母動物に対する毒性の認められた投与量においてのみであった。

変異原性は復帰変異、DNA修復、染色体異常のいずれの試験系においても陰性であった。

薬理試験において心臓・循環器系に対する影響を示したが、極めて高用量の投与の場合に限られており、通常の使用により本剤による中毒は発現しないと考えられる。

グリホサートは1980年9月に除草剤として農薬登録された。食品衛生法に基づく残留農薬基準が120種以上の作物に設定されている。一日摂取許容量 (ADI) は0.75 mg/

kg/day である。

問合せ

日本モンサント株式会社アグロサイエンス事業部テクノロ
ジー本部 規制・環境部
〒108-0073 東京都港区三田3-13-16 三田43 森ビル

- 2) H. Ritz & E. Budheler: "Current Concepts in Cutaneous Toxicity," Academic Press, pp.25-40, 1980
- 3) B. Magnusson & A. M. Kligman: *J. Invest. Dermatol.* **52**, 268-276 (1969)
- 4) U. S. Environmental Protection Agency: Label Review Manual 2nd ed. EPA Report 737-B-967-001 (1996)
- 5) G. M. Williams, R. Kroes & I. C. Monro: *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **31**, 117 (2000)

参 考 文 献

- 1) E. Buehler: *Arch. Dermatol.* **91**, 171 (1975)