

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## (2) グルホシネートのラットにおける2年間慢性毒性／発がん性併合試験

(毒性資料 No. 原体-33)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット (Han. Wister) 投与開始時 5.5週齢 1群雌雄各80匹

試験開始時体重 供試時 雄70～104g、雌 50～78g

慢性毒性群；雌雄各30匹：投与 52週後中間屠殺動物雌雄各10匹

投与104週後屠殺動物雌雄各20匹

発癌性群；雌雄各50匹：投与130週後に屠殺

試験期間：投与期間

慢性毒性群 52週間 (1983年7月11日～1984年7月11/12日)

104週間 (1983年7月11日～1984年7月10日-15日)

発癌性群 130週間 (1983年7月11日～1986年1月 6日-15日)

投与方法：検体の含有量が 0(第1群)、40(第2群)、140(第3群)及び500(第4群)ppmと

なるように飼料に均一混合し、ペレット状に調製し各群のラットに与えた。

飼料の調製は月2回の割合で行った。

用量設定根拠；

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の有無を1日2回、観察した。また、週に1回、触診を行い、動物及び器官について結節の有無を検査した。

慢性毒性群において、死亡率は検体投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。発癌性試験群の結果を表1に示す。投与130週後における140及び500ppm投与群の雌に死亡率が統計学的有意差を伴って増加した。

表1. 死亡数 (一群動物数：雌雄各 50 匹)

性別	群/投与用量(ppm)			
	0	40	140	500
雄	25	27	27	21
雌	15	23	27*	29*

\*: P < 0.05, Fisher 検定

検体投与に起因した毒性徴候はいずれの群にもみられず、また中枢神経への影響が示唆される中毒症状はみられなかった。

摂餌量及び体重変化；各動物の体重を、投与開始後13週間は毎週1回、その後は2週間毎に測定した。摂餌量は各ケージ毎に投与開始後13週間は毎週1回、その後は2週間毎に測定した。

検体投与による摂餌量および体重増加量への影響はみられなかった。摂餌量及び飼料中の検体濃度から算出した検体摂取量を表2に示す。

表2. 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)			40	140	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	慢性 毒性群	雄	2.1	7.6	26.7
		雌	2.5	8.9	31.5
検体摂取量 (mg/kg/日)	発癌性群	雄	1.9	6.8	24.4
		雌	2.4	8.2	28.7

血液学検査；投与後26、52、78及び104週目に、各群雌雄各10匹のラットの眼窩静脈叢から血液試料を採取し、次の検査項目について測定または算出した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、網状赤血球数、有核赤血球数、ハインツ小体、メトヘモグロビン、白血球数、白血球分画、赤血球形態、血液凝固（トロンボプラスチン時間、部分トロンボプラスチン時間）。

統計学的に有意差の認められた項目について結果を表3に示す。投与52週後の500ppm投与群雌雄ラットにおいて、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の軽度な減少がみられた。しかし、これらは軽度であり、また、その後の検査時点では認められず、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。その他の有意差がみられた項目は試験期間を通じて、一貫してみられたものはなく、また用量との関連もみられないことから、偶発的なものと考えられた。

血液生化学検査；上記の血液学検査と同時期に、同じ動物を対象として、その血漿を用いて次の検査項目について測定した。

糖、尿素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、クレアチニンキナーゼ、アルカリホスファターゼ(ALP)、γ-GTP、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、カルシウム、リン、ナトリウム、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### カリウム、塩素、総蛋白、蛋白電気泳動

また、対照群及び500ppm群の雌雄各10匹について投与43及び96週後に肝機能の指標として、プロモスルホフタレイン(BSP)排泄速度、腎機能の指標としてフェノールスルホフタレイン(PSP)排泄速度を測定した。統計学的に有意差の認められた項目について結果を表4に示す。いずれの変化も一時的であるか、対照群との差がわずかである、あるいは用量との関連性がないことから、毒性学的に意義のあると考えられる変化はみられなかった。

#### グルタミン酸の代謝に関する検査

本検体とグルタミン酸が化学構造上類似していることから、52週および104週後に各群雌雄10匹について、肝、腎及び脳中のアンモニア及びグルタミン合成酵素活性を測定した。また、投与後28、52～53、78及び104週目に血漿中及び尿中のアンモニアを測定した。さらに、130週後に各群雌雄10匹について肝及び血液中の還元型グルタチオン、酸化型グルタチオン、総グルタチオン量を調べた。

アンモニア及びグルタミン合成酵素活性について表5-1に示した。グルタミン合成酵素活性は、140及び500ppm投与群雌雄の肝臓で投与52週後に低下が、また、500ppm投与群雌の脳で投与52及び104週後に軽度の低下がみられた。しかし、その他のグルタミン合成酵素活性の有意差は、全て増加を示していた。

アンモニア濃度は血漿及びいずれの臓器においても、用量に関連した変化がみられなかったことから、検体投与に関連した影響はみられなかった。

グルタチオンについて表5-2に示した。投与130週後のグルタチオン濃度測定では雌の140及び500ppm投与群において肝組織中のグルタチオン濃度の減少が認められた。しかし、用量に関連した変化がみられなかったことから、検体投与による変化とは見なさなかった。

尿検査；投与後26、52、78及び104週目に、18時間の蓄積尿を採取し、次の項目について検査した。

尿量、比重、色調、外観、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、尿沈渣

いずれの投与群においても、投与に関連した変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

眼科学検査；投与開始前、投与12、24及び30ヶ月後に各群雌雄各10匹を用いて検査した。

投与に関連した変化はみられなかった。

聴覚検査；投与開始前、投与後6、12、18、24及び30ヶ月後に各群雌雄各10匹を用いて聴覚反射の有無を調べた。

投与に関連した変化はみられなかった。

歯・口腔粘膜検査；全動物について、投与開始後3ヶ月間隔で検査した。

いずれの検査時期及び全投与群とも、投与に関連した変化はみられなかった。

臓器重量；投与52週、104週及び130週後に屠殺したすべての動物について、副腎、脳、生殖器官、心、腎、肝、肺、下垂体、甲状腺、胸腺の各重量を測定し、さらに対体重比ならびに対脳重量比についても算出した。

表6に示すように、投与130週後の140ppm投与群の雄ラット及び500ppm投与群の雌雄ラットにおいて、腎の実重量及び対体重比が微かに増加した。しかし、腎の機能あるいは形態に、検体投与に関連したと考えられる変化はみられなかった。これ以外の変化は用量に関連していないことから、偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与52週、104週及び130週後に屠殺したすべての動物及び途中死亡例について肉眼的に検査した。

検体投与に関連したと考えられる所見はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物について、重量を測定した臓器を含む以下の臓器及び組織について、病理組織学的に検査した。

副腎、大動脈、骨、骨髄、脳、精巣上体、食道、眼球、ハーダー腺、心、腎、大腸、肝、肺、リンパ節、乳腺、卵巣、膾、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精のう、骨格筋、皮膚、小腸、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、及びすべての肉眼的病変部

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

各群における腫瘍発生について、付表7、8、9、10に示した。

非腫瘍性病変；認められた病変の種類、頻度及び程度は、検体投与群で増加がみられず、投与の影響は認められなかった。

腫瘍性病変；投与52週後に屠殺した動物においては、下垂体腺腫1個が500ppm投与群の雄ラットに観察されたのみであった。投与104週後及び130週後に屠殺した動物には、さまざまな腫瘍を観察した。これらの腫瘍の種類及び頻度は、検体投与群で増加がみられず、投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本検体の104週間慢性毒性試験及び130週間発がん性試験において、140ppmおよび500ppm投与群の死亡率の増加、ならびに腎重量の増加がみられることから、無毒性量は40ppm（雄、2.1mg/kg/日、雌、2.5mg/kg/日）であると判断される。また腫瘍をもつ動物数、腫瘍の性状、発癌部位、発生部位と用量との関連性から、本検体は発癌性を有する可能性はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表3. 血液学的検査結果

性別	雄						雌						
	40		140		500		40		140		500		
投与群 (ppm)	26	78	52	104	52	78	104	26	52	78	52	78	104
赤血球数											↓ 93		
ヘモグロビン量			↓ 94								↓ 97		
ヘマトクリット値			↓ 93		↓ 95						↓ 93		
MCHC					↑ 103		↑ 102			↑ 103	↑ 104	↑ 103	↑ 103
網状赤血球数					↓ 81				↓ 77				
白血球数		↓ 81											
好酸球数	↑ 200												
PT				↓ 94		↑ 105					↑ 102	↑ 106	
APTT					↓ 92				↓ 92		↓ 89		

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett-test) PT; プロトロンビン時間、APTT; 部分トロンボプラスチン時間

表4-1. 血液生化学検査結果 雄

性別	雄																	
	40				140			500										
投与群 (ppm)	26		52		78		104		104		26		52		78		104	
総ビリルビン					↑ 141													
直接ビリルビン			↓ 80															
コレステロール	↑ 126										↑ 121							
AST											↓ 84				↓ 77			
ALT																		↓ 87
LDH															↓ 48			
クレアチナーゼ				↓ 70			↓ 63								↓ 57			
カルシウム															↓ 97		↓ 96	
リン												↑ 105					↑ 117	
G-GT						↓ 52												
ナトリウム	↑ 102	↑ 101										↑ 101	↑ 102				↑ 101	
塩素												↑ 102						
タンパク電気泳動																		
α2-GLOB											↓ 73						↓ 77	
β-GLOB													↑ 107					
γ-GLOB																		

表4-2. 血液生化学検査結果 雌

性別	雌															
	40			140				500								
投与群 (ppm)	26		52		78		104		104		26		78		104	
コレステロール									↑ 128					↑ 137		
ALP			↓ 77													
グルコース								↑ 116	↑ 114							↑ 112
尿素																↓ 83
尿酸																↓ 77
クレアチナーゼ												↑ 279				
G-GT			↓ 84													
アミノ	↑ 104			↑ 104	↑ 105		↑ 104				↑ 105	↑ 104				
ナトリウム	↑ 101															
塩素								↓ 95								
タンパク電気泳動																
α1-GLOB																↓ 83
α2-GLOB				↓ 81	↓ 85											
SB-GLOB	↓ 92												↓ 90			

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett-test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表5-1. アンモニア及びグルタミン合成酵素活性

性別	雄									雌								
	40			140			500			40			140			500		
投与群 (ppm)	52	78	104	26	52	104	52	104	26	52	78	104	52	104	26	52	104	
アンモニア濃度	血漿		↓84		↑154	↑165				↑133		↓61						
	尿															↑159		
	腎		—	—			↑135			—	—	—			—		↑114	
	脳	↓86	—	—						—	—	—			—			
グルタミン合成酵素	肝		—	—	↓79		↓75			—	—	—	↓84	↑122	—	↓80		
	腎		—	—	↑118	↑146	↑134	↑160	—	↑151	—	↑135	↑161	↑169	—	↑192	↑192	
	脳		—	—						—	—	—	↓92		—			↓89

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett-test)

肝臓、腎臓及び脳の各試料は52及び104週に採取したため、この時期のみ検査を実施した。

表5-2. グルタチオン濃度(130週に実施)

性別	雄		雌	
	140	500	140	500
検査時期 (週)	130	130	130	130
肝中のグルタチオン	GSH			↓62
	GSSG	↓78	↓64	
	GSH+GSSG			↓69
				↓82
血中のグルタチオン	GSH		↓66	↓67
	GSSG		↑160	
	GSH+GSSG			↓73

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett-test)

表6. 臓器重量

性別	雄						雌			
	40		140		500		40	140		500
投与群 (ppm)	52	104	52	130	52	130	130	104	130	130
体重			↑113	↓88					↓90	
心臓	重量		↑117		↑116		↑108			
	対体重比			↑126			↑113			
	対脳重量比			↑115		↑114				
腎臓	重量		↑121	↑121	↑122	↑119	↑108			↑112
	対体重比			↑144		↑136	↑112		↑118	↑118
	対脳重量比			↑119	↑124	↑120	↑123			↑111
精巣	重量		↑119	↑118						
	対脳重量比		↑118	↑116						
副腎	重量		↑122							
	対脳重量比			↑119						
甲状腺	重量		↑121					↓75		
	対体重比							↓70		
	対脳重量比							↓74		
下垂体	対体重比	↑150								
	対脳重量比									
肺	重量							↑107		
	対体重比				↑116				↑109	

↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01 (Dunnett-test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表7. 臓器別腫瘍発生表 (投与52週後屠殺動物)

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
52週	被験動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	9	10	10	10
		腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0

表8. 臓器別腫瘍発生表 (投与104週及び130週後、死亡・切迫殺動物)

		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
	被験動物数	30	31	32	25	18	28	30	35	
死亡・切迫殺動物	肺	検査動物数	30	31	32	25	18	28	29	33
		気管支肺胞腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	1
	脾	検査動物数	29	31	30	25	18	27	28	33
		血管腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	肝	検査動物数	29	31	30	25	18	27	28	34
		肝細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎	検査動物数	30	31	30	25	18	27	29	34
		脂肪様腫瘍(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		腎芽腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	舌	検査動物数	30	31	31	24	18	26	27	33
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	胃	検査動物数	27	25	27	20	17	24	26	31
		癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	大腸	検査動物数	21	24	26	16	13	23	21	29
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵	検査動物数	24	29	30	22	17	25	26	33
		膵島腺腫(B)	1	0	1	1	0	1	0	0
膵島癌(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
死亡・ 切迫殺 動物	被験動物数	30	31	32	25	18	28	30	35	
	腸管膜	検査動物数	27	29	30	23	16	26	24	31
	リンパ節	血管腫(B)	0	1	2	2	0	0	0	0
	その他の	検査動物数	0	3	0	10	3	4	6	6
	リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	30	31	32	25	—	—	—	—
		ライディヒ細胞腫(B)	0	1	2	2	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	29	31	29	24	—	—	—	—
		癌(M)	0	1	2	1	—	—	—	—
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	18	28	30	35
		腺癌(M)	—	—	—	—	1	3	0	1
		扁平上皮癌(M)	—	—	—	—	0	0	1	0
		血管腫(B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
		平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	18	28	27	35
		莢膜-顆粒膜細胞腫(B)	—	—	—	—	0	2	1	1
	下垂体	検査動物数	28	28	30	23	17	27	28	34
		腺腫(B)	15	12	11	7	13	16	17	24
		癌(M)	0	1	0	0	0	0	1	0
上皮小体	検査動物数	19	25	23	13	16	24	27	30	
	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
甲状腺	検査動物数	24	27	27	20	17	26	23	32	
	C-細胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	1	
	C-細胞癌(M)	1	0	0	0	0	1	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
被験動物数		30	31	32	25	18	28	30	35	
死亡・ 切迫殺 動物	副腎	検査動物数	30	31	32	25	18	28	29	33
		髄質腫瘍 (B)	1	1	2	3	0	1	1	0
		髄質腫瘍 (M)	0	1	1	0	0	0	1	0
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	検査動物数	28	30	30	25	17	28	29	33
		神経鞘腫 (M)	1	1	0	2	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	3	0	1	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	1	0	1	0	0	0	1	0
		肉腫 (M)	0	1	1	1	1	1	0	1
		線維肉腫 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	29	29	29	23	16	27	27	35
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	8	10	8	15
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	眼	検査動物数	20	25	24	21	16	26	25	30
		神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	検査動物数	30	31	32	25	18	28	29	35
		顆粒細胞腫 (B)	3	0	3	2	0	1	0	0
		星状膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
稀突起膠細胞腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
血液リンパ 網内系	検査動物数	30	31	32	25	18	28	30	35	
	悪性リンパ腫 (M)	1	0	2	1	1	3	1	1	
	線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	
体腔	検査動物数	30	31	32	25	18	28	30	35	
	冬眠腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	1	0	
	中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表9. 臓器別腫瘍発生表 (投与104週後屠殺動物)

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
被験動物数		14	16	15	16	16	15	17	14	
最終屠殺動物	脾	検査動物数	14	16	15	16	16	15	17	14
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎	検査動物数	14	16	15	16	16	15	17	14
		尿細管腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵	検査動物数	14	16	15	15	16	14	16	14
		膵島腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸管膜リンパ節	検査動物数	14	16	15	16	15	15	16	14
		血管腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0
	精巣	検査動物数	14	16	15	16	—	—	—	—
		ライディット細胞腫(B)	0	2	1	0	—	—	—	—
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	16	15	17	14
		腺癌(M)	—	—	—	—	1	0	1	0
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	16	15	17	14
		莢膜-顆粒膜細胞腫(B)	—	—	—	—	1	1	0	1
	下垂体	検査動物数	14	16	15	15	16	15	17	14
		腺腫	2	0	2	3	4	3	5	4
	甲状腺	検査動物数	14	16	15	16	16	15	17	14
		C-細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	1	1	1
濾胞細胞腺腫(B)		1	0	0	0	0	0	1	0	
C-細胞癌(M)		0	1	0	0	0	1	0	0	
濾胞細胞癌(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
被験動物数		14	16	15	16	16	15	17	14	
最終屠殺動物	副腎	検査動物数	14	16	15	16	16	15	17	14
		髄質腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	14	16	15	16	16	15	16	13
		神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	14	16	14	16	16	15	17	13
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	3	2	5	5
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	検査動物数	14	16	14	15	16	15	17	14
		顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
血液リンパ網内系	検査動物数	14	16	15	16	16	15	17	14	
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	1	1	1	
体腔	検査動物数	14	16	15	16	16	15	17	14	
	冬眠腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表9. 臓器別腫瘍発生表（投与130週後屠殺動物）

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
被験動物数		25	23	23	29	35	27	23	21	
最終屠殺動物	肺	検査動物数	25	23	23	29	35	26	23	21
		気管支肺胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	脾	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		腺腫 (B)	0	0	0	2	1	2	0	0
	小腸	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
	大腸	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0
	膵	検査動物数	25	23	23	28	35	27	22	21
		膵島腺腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0
膵島癌 (M)		3	0	1	0	0	0	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性 別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
	被験動物数	25	23	23	29	35	27	23	21	
最終屠殺動物	腸管膜リンパ節	検査動物数	25	21	22	28	33	27	23	21
		血管腫(B)	1	0	3	3	1	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	その他のリンパ節	検査動物数	0	2	4	3	9	3	5	6
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	25	23	23	29	—	—	—	—
		ライディヒ細胞腫(B)	1	4	4	2	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	24	23	22	26	—	—	—	—
		癌(M)	0	1	0	0	—	—	—	—
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	35	27	23	21
		腺癌(M)	—	—	—	—	2	1	4	1
		平滑筋腫(B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	35	27	23	21
		莢膜-顆粒膜細胞腫(B)	—	—	—	—	2	0	1	1
	下垂体	検査動物数	25	23	21	28	34	25	23	20
腺腫		6	8	8	9	15	13	11	4	
上皮小体	検査動物数	22	17	22	20	31	25	19	20	
	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	1	0	
甲状腺	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21	
	C-細胞腺腫(B)	4	0	0	1	3	0	0	0	
	濾胞細胞腺腫(B)	0	2	0	0	2	0	0	1	
	C-細胞癌(M)	5	1	0	2	0	1	0	0	
	濾胞細胞癌(M)	0	0	2	2	0	0	0	2	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
被験動物数		25	23	23	29	35	27	23	21	
最終屠殺動物	副腎	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		髄質腫瘍 (B)	0	1	1	2	0	2	1	1
		髄質腫瘍 (M)	0	1	0	2	0	0	1	0
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	検査動物数	25	23	23	29	34	27	23	21
		神経鞘腫 (M)	1	3	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	2	1	0	0	0	1	0	0
		肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	2	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	1	0	1	1	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		顆粒細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛嚢腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	乳腺	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		線維腺腫 (B)	0	1	0	0	10	12	5	8
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハダ腺	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	検査動物数	25	22	23	29	35	27	23	21
		顆粒細胞腫 (B)	2	1	2	2	3	1	0	0
	血液リンパ網内系	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	1	3	2	3	0
		線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	体腔	検査動物数	25	23	23	29	35	27	23	21
		冬眠腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
線維腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表9. 臓器別腫瘍発生表 (投与104週及び130週後、全動物)

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
被験動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	
全動物	肺	検査動物数	70	70	70	70	70	68	69	68
		気管支肺胞腫 (M)	0	1	1	0	0	1	1	1
	脾	検査動物数	69	70	68	70	70	68	68	68
		血管腫 (B)	2	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝	検査動物数	69	70	68	70	70	69	68	69
		腺腫 (B)	0	0	0	2	1	2	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎	検査動物数	70	70	68	70	70	69	69	69
		脂肪様腫瘍 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		尿細管腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎芽腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	舌	検査動物数	69	70	69	68	70	68	67	68
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	胃	検査動物数	67	64	65	65	69	66	66	66
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	小腸	検査動物数	59	62	59	58	65	65	60	64
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
	大腸	検査動物数	61	63	64	61	65	65	59	64
平滑筋腫 (B)		0	0	1	0	1	1	0	0	
膵	検査動物数	64	68	68	65	69	67	64	68	
	膵島腺腫 (B)	2	1	1	3	0	1	0	0	
	膵島癌 (M)	3	1	1	0	0	0	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍 Fisher 検定 申請者実施



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
	被験動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	
全動物	腸管膜リンパ節	検査動物数	67	66	67	67	65	68	63	66
		血管腫(B)	1	2	5	5	2	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	その他のリンパ節	検査動物数	0	5	4	10	13	18	15	17
		血管腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	70	70	70	70	—	—	—	—
		ライディット細胞腫(B)	1	7	7	4	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	68	70	66	66	—	—	—	—
		癌(M)	0	2	2	1	—	—	—	—
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	70	70	70	70
		腺癌(M)	—	—	—	—	4	4	5	2
		扁平上皮癌(M)	—	—	—	—	0	0	1	0
		血管腫(B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
		平滑筋腫(B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	70	70	67	70
		莢膜-顆粒膜細胞腫(B)	—	—	—	—	4	3	2	3
	下垂体	検査動物数	68	67	68	66	69	67	68	68
腺腫(B)		22	19	21	18	32	32	33	32	
癌(M)		0	1	0	0	0	0	1	0	
上皮小体	検査動物数	54	52	56	43	60	59	57	60	
	腺腫(B)	0	1	0	1	0	0	1	0	
	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
甲状腺	検査動物数	64	66	65	60	69	68	63	67	
	C-細胞腺腫(B)	6	2	0	1	3	1	1	2	
	濾胞細胞腺腫(B)	1	2	0	0	2	0	1	1	
	C-細胞癌(M)	6	2	0	2	0	3	0	0	
	濾胞細胞癌(M)	0	0	3	2	0	0	0	2	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍 Fisher 検定 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	40	140	500	0	40	140	500	
被験動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	
全動物	副腎	検査動物数	70	70	70	70	70	70	69	68
		髓質腫瘍(B)	1	2	3	5	0	3	2	1
		髓質腫瘍(M)	0	2	2	2	0	0	2	0
		皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	皮膚	検査動物数	68	69	68	70	68	70	68	68
		神経鞘腫(M)	2	5	0	2	0	1	1	0
		扁平上皮癌(M)	2	4	1	1	0	0	1	0
		乳頭腫(B)	3	1	1	0	0	1	1	0
		肉腫(M)	0	1	2	2	1	1	0	1
		線維肉腫(M)	1	1	3	2	0	0	0	0
		線維腫(B)	1	2	0	1	1	0	1	0
		皮脂腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
		顆粒細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		毛嚢腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	検査動物数	69	68	65	68	68	69	67	69
		線維腺腫(B)	0	1	0	0	21	24	18	29
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	1	0
	甲状腺	検査動物数	69	69	68	68	70	69	68	68
		腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼	検査動物数	60	63	62	65	68	68	65	65
		神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	検査動物数	70	69	70	70	70	70	69	70
		顆粒細胞腫(B)	5	2	5	4	3	2	0	0
		星状膠細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		稀突起膠細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血液 リンパ網 内系	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		悪性リンパ腫(M)	2	0	2	2	5	6	5	2
		線維性組織球腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	1
体腔	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	
	冬眠腺腫(B)	0	1	0	1	0	0	3	0	
	中皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍 Fisher 検定 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表9. 臓器別腫瘍発生表（投与104週及び130週後、全動物）

投与量 (ppm)	0	40	140	500	0	40	140	500
性 別	雄	雄	雄	雄	雌	雌	雌	雌
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
原発性良性腫瘍数	47	45	45	50	73	71	68	67
原発性悪性腫瘍数	17	26	19	20	13	20	21	11
原発性腫瘍総数	64	71	64	70	86	91	89	78
腫瘍を有する動物数 (%)	44 (55.0)	49 (61.3)	47 (58.8)	44 (55.0)	51 (63.8)	49 (61.3)	54 (67.5)	55 (68.8)
1個以上の原発性腫瘍を 有する動物数 (%)	14 (17.5)	17 (21.3)	14 (17.5)	16 (20.0)	27 (38.8)	29 (36.3)	24 (30.0)	21 (26.3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### (3) グルホシネートのラットを用いた混餌投与による2年間発がん性試験

(毒性資料 No. 原体-34)

試験機関：

報告書作成年： 1998年[GLP対応]

検体の純度：

試験動物： ウィスター系ラット HanIbm:WIST(SPF)

[試験開始時6週齢、体重 雄108~155g, 雌87~125g]

1群雌雄各60匹

投与期間： 24ヵ月(1994年4月~1996年4月)

#### 【試験目的】

1996年に米国EPAは、過去に実施された慢性・発がん性併合試験(毒性資料 No. 原体-33、1986年、0、40、140及び500ppm)において無毒性量は40ppm(エンドポイント:腎重量の増加)と得られたものの、ラットの長期投与における最大耐量(MTD)が得られていないとした。米国EPAはMTDを得るために追加試験が必要と判断したため、申請者は新たに本追加試験を実施したものである。

#### 【試験方法】

検体を0(対照群)、1000、5000及び10000ppmとなるように粉末飼料に混ぜ、1/10容の水を加えて混和しペレットに成型した後乾燥させ、24ヵ月間ラットに投与した。検体を混入した飼料は2週毎に調製した。

用量設定の根拠；

#### 【試験項目及び試験結果】

##### 1) 臨床症状

動物を少なくとも1日2回観察した。各個体の詳細な検査は週1回実施した。

その結果全ての用量群において投与に関連した変化は認められなかった。

一方、触診において雌の全投与群で腋窩領域(前肢と体幹の間)に結節が多く認められた。しかしこれらの結節の原発部位である臓器/組織はさまざまであった。病理組織学的検査ではいずれの臓器/組織においても腫瘍性病変の増加はみられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

なかったことから、この腋窩領域の結節の増加は偶発的なものと考えられた。

## 2) 死亡率(表 1)

本検体の投与により、死亡率に検体投与に関連した影響は認められなかった。

表 1 死亡率 (動物数 60 匹)

投与量 (ppm)		0	1000	5000	10000
死亡率 (%)	雄	27	18	15	20
	雌	28	23	27	28

Fisher-test、有意差なし。

## 3) 体重(表 2, 図 1a, 1b)

投与開始時から 13 週までは毎週、その後は 2 週間毎に生存動物の体重を測定した。また臓器の対体重比の計算のため、計画屠殺直前に体重を測定した。

雌雄とも投与開始から 4 週間まで、5000ppm 以上の投与群で対照群に比べ体重が低値を示し、統計学的有意差を伴っていた。これは後述するこれらの群での投与初期における摂餌量の低下によるものと考えられた。

その後もこれらの群の平均体重に散発的な有意差がみられたものの、25 週時にはそれらの平均体重はもはや統計学的有意差は認められなかった。

表 2 体重

性別		雄			雌		
用量 (ppm)		1000	5000	10000	1000	5000	10000
1 ~ 4 週	1 週	100	97	98	99	98	↓95
	2 週	98	↓91	↓88	99	↓95	↓89
	3 週	98	↓91	↓90	99	↓97	↓92
	4 週	99	↓94	↓93	101	98	↓95
25 週		101	95	102	103	99	102
51 週		100	94	101	105	99	104
77 週		99	92	98	103	96	100
103 週		97	90	95	105	93	102

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett test/Steel test)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図 1a. 体重(雄)

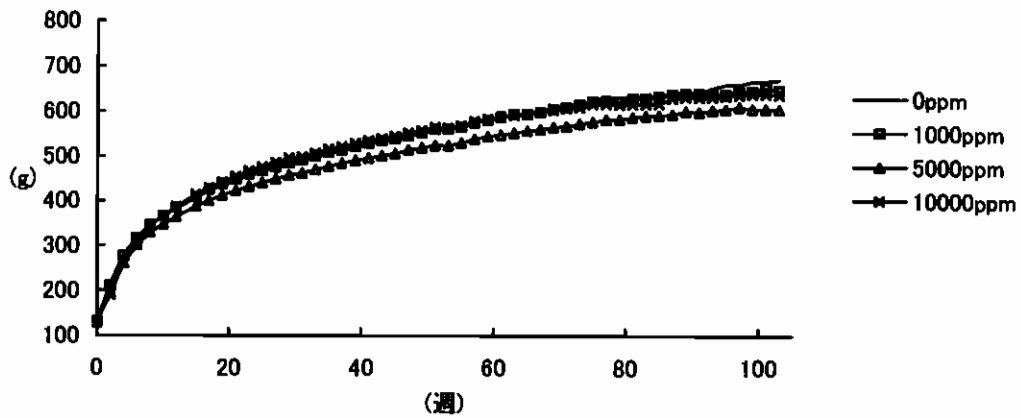
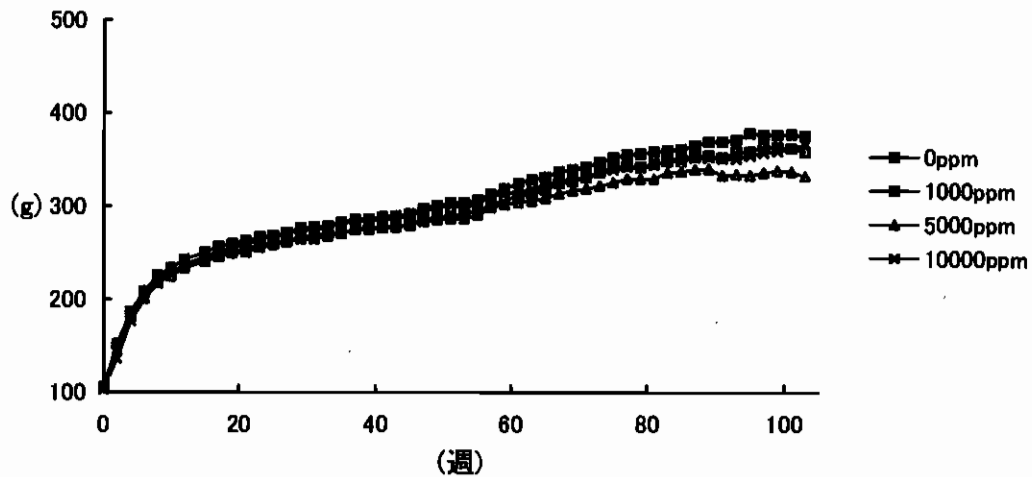


図 1b. 体重(雌)



#### 4) 摂餌量及び検体摂取量 (表 3, 4)

摂餌量を全例について 13 週目までは毎週 1 回、その後は 2 週毎に測定した。

雌雄の全投与群で、投与開始から 5 週目にかけて対照群に比べ低下し、統計学的有意差も認められた。これはラットの混餌飼料に対する嗜好性によるものと考えられた。しかし、その後においては統計学的有意差は認められなかった。

表 3 摂餌量

性別		雄			雌		
用量(ppm)		1000	5000	10000	1000	5000	10000
1 ~ 4 週	1 週	085	069	069	089	075	076
	2 週	98	088	085	99	094	090
	3 週	100	96	98	99	↓95	99
	4 週	102	100	103	100	094	97
1~25 週		99	93	100	100	94	97
27~51 週		103	98	106	103	97	103
53~77 週		102	98	106	104	98	104
79~103 週		100	97	105	103	96	103

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett test/Steel test)

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

また、検体摂取量を算定した結果を以下に示す。

表 4 検体摂取量(mg/kg/日)

投与量(ppm)		1000	5000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	45.4	228.9	466.3
	雌	57.1	281.5	579.3

5) 白血球分画 (表 5)

全動物について 52、78 及び 104 週時に非絶食、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し血液塗抹標本を作製し、対照群と 10000ppm 群についてのみ白血球分画を行った。

単球及び分葉核好中球に変動がみられたが、単球は検査時期に関連していないこと、分葉核好中球の変化は軽度であり、また雄のみであることから、偶発的なものと考えられた。

表 5 白血球分画 (10000ppm 群において有意差の認められた項目)

		検査時期		
		52 週	78 週	104 週
雄	分葉核好中球			↑119 a
	単球	↓50b	↑100	
雌	単球	↑150c	↑150c	

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を、

↑ ↓ : P<0.05 (Steel-test による)

各々 100 個の白血球中

a : 対照群 26 個に対して 31 個、b : 対照群 2 個に対して 1 個、c : 対照群 2 個に対して 3 個、

#### 6) 剖検 (表 6)

切迫屠殺・途中死亡動物及び最終計画屠殺動物の全動物を剖検した。

雄の投与群で下垂体の結節の発現率が統計学的有意差を伴って低下した。本所見は加齢性の変化であり、この頻度の低下は毒性作用とはみなさなかつた。本所見について雌では対照群との差異は認められなかつた。その他に投与との関連性のある変化は認められなかつた。

表 6 主な剖検所見

性別	雄				雌			
	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
下垂体/検査数	60	60	60	60	60	60	60	60
結節	18	↓8	↓9	↓9	30	28	29	25

↑ ↓ : P<0.05 (Fischer-Exact test による)

#### 7) 臓器重量 (表 7)

全例の副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺、下垂体、精巣及び卵巣の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

その結果、対照群と比べ雌雄ともに腎臓重量が実重量、対体重比及び対脳重量比のいずれもが用量に関連して増加し投与によるものと考えられた。

その他の変動は軽度であり、雄あるいは雌の一方のみにみられ、また、用量との関連性もみられなかつた。本検体を用いたその他の長期試験において毒性に顕著な性差は認められず、上記の変化が片性のみに認められたことから、これらの変化は偶発的なものと考えられた。



表7 臓器重量 (有意差の認められた臓器)

性別 投与量 ppm		雄			雌		
		1000	5000	10000	1000	5000	10000
体 重			↓ 89			↓ 93	
腎 臓	実重量	↑ 118	↑ 113	↑ 127	↑ 118	↑ 115	↑ 122
	対体重比	↑ 128	↑ 126	↑ 135	113	↑ 124	↑ 118
	対脳重量比	118	↑ 124	↑ 125	↑ 116	↑ 115	↑ 122
脳	対体重比		↑ 111				
心	対体重比			↑ 111			
甲状腺	対体重比	↑ 114		↑ 111			
肝臓	実重量				↑ 112		
	対体重比			↑ 113			
精巣	対体重比		↑ 113				

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett 検定),

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。

#### 8) 病理組織学的検査 (表 8~13)

途中死亡した動物や切迫屠殺動物、及び最終屠殺動物について以下の臓器、組織の病理標本を作成した。染色はヘマトキシリンエオジンで行った。

副腎、大動脈、脳、腸管(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、精巣  
 上部、食道、眼球、外涙腺、大腿骨(骨髄を含む)、膝関節、ハーダー氏腺、  
 咽頭、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜及び顎下)、乳腺、視神経、  
 卵巣、輸卵管、脾臓、脳下垂体、前立腺、唾液腺(舌下及び顎下)、坐骨神経、  
 骨格筋、皮膚、脊髄(3部位)、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体)、  
 舌、気管、膀胱、子宮、膈、異常部位

#### 8-1) 非腫瘍性病変 (表 8)

10000ppm 雌雄及び 5000ppm 雌で眼の網膜萎縮に統計学的に有意な増加がみられた。しかし 10000ppm 雌を除き背景データ範囲(雄 0-20%、雌 0-38.3%)内であった。また、本所見は飼育時の光源との距離が短いと多発する事が知られているが、本試験条件下では、所見を呈した動物のケージと光源との位置関係には関連性はみられず、発生機序は不明であった。

腎臓の皮髄境界部鉍質沈着が雌の全投与群で、腎杯部鉍質沈着が雌の 5000ppm 以上の群で対照群にくらべ低下した。これらは加齢性の変化として知られており、これらの発生の低下と検体投与との関連性は不明であった。また、腎臓におけるこれらの所見の発生頻度は背景データの範囲(腎杯部;雄 0-62.9%、雌 0-96%、皮髄境界部 雄 0-4.3%、雌 0-94%)内であったことからこれらの所見の毒性学的に意義はないと考えられた。

表 8 主な非腫瘍性病変

性別	雄				雌				背景データ	
	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000		
用量(ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000		
臓器/所見									雄 雌	
死亡・屠殺	腎臓 検査数	16	11	9	12	17	14	16	17	
	腎杯部鉍質沈着	4	1	1	0	5	7	5	4	
	皮質髓質鉍質沈着	0	0	0	0	11	6	5	3	
	眼 検査数	16	11	9	12	17	14	16	17	
最終屠殺	網膜萎縮	0	0	1	0	0	0	3	4	
	腎臓 検査数	44	49	51	58	42	46	44	43	
	腎杯部鉍質沈着	6	9	4	5	21	16	11	10	
	皮質髓質鉍質沈着	0	0	0	0	23	16	11	14	
	眼 検査数	44	49	51	58	41	46	43	42	
全動物	網膜萎縮	4	3	3	12	3	2	16	25	
	腎臓 検査数	60	60	60	60	59	60	60	60	
	腎杯部鉍質沈着	10	10	5	5	26 (44.1%)	23 (38.3%)	16* (26.7%)	14* (23.3%)	0~ 0~ 62.9% 96%
	皮質髓質鉍質沈着	0	0	0	0	34 (57.6%)	22* (36.7%)	16** (26.7%)	17** (28.3%)	0~ 0~ 4.3% 94%
	眼 検査数	60	60	60	60	58	60	59	59	
	網膜萎縮	4	3	4	12* (20%)	3	2	19* (32.2%)	29* (49.2%)	0~ 0~ 20% 38.3%

統計処理; Fisher exact test (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)

8-2) 腫瘍性病変 (表 11~13)

腫瘍の発現率、種類、良悪、部位について分類した。

途中死亡・切迫屠殺動物、最終屠殺動物及び全動物の剖検では、良性腫瘍、悪性腫瘍、又は悪性腫瘍と良性腫瘍の双方を有する動物の数(表 9)については雌雄共に試験群と対照群の間で差は認められなかった。

また、腫瘍を有する動物の経時的発生(表 10)には雌雄ともに用量に関連した影響は認められなかった。

いずれの腫瘍性病変も検体投与に関連した発生率の上昇および早期化を示すことはなかった。下垂体の腺腫が雄 5000ppm 以上の群及び雌の 5000ppm 群で統計学的有意差を伴って対照群と比べ低下した。これらは加齢性的変化として知られており、これらの発生の低下と検体投与との関連性は不明であった。また、下垂体における腺腫の発生頻度は背景データ(雄:14.3~100%, 雌:34.3~83.3%)の範囲内であったことからこれらの所見の毒性学的に意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

申請者注

雄の 10000ppm 群で皮膚/皮下組織における毛包腫が全動物中 4 例で認められたため、毛包由来腫瘍(毛母腫、毛包上皮腫、毛包腫及び角化棘細胞腫)をまとめて統計検定(Fisher 検定(片側))を以下の通り行った。その結果、統計学的有意差は認められなかった( $p < 0.05$ )。従って本剤投与に起因して毛包系腫瘍の頻度が増加したとは考えられなかった。

	性別	雄			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000
全動物	皮膚/皮下組織	60	60	60	59
	毛母腫(b)	0	1	0	1
	毛包上皮腫(b)	0	0	1	0
	毛包腫(b)	0	0	1	4
	角化棘細胞腫(b)	2	2	2	1
	合計	2	3	4	5

b: 良性腫瘍, Fisher 検定 (片側) 統計学的に有意差なし

アンダーライン: 1 例に毛包腫と角化棘細胞腫の両腫瘍が認められたため、合計は 5 例となった。

表 9 良性/悪性腫瘍を有する動物数及び腫瘍数

性別 用量 (ppm) 動物数	雄				雌			
	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	途中死亡動物							
試験動物数	16	11	9	12	17	14	16	17
腫瘍を有する動物数	15	9	8	11	17	14	15	16
良性腫瘍を有する動物数	12	8	5	8	14	13	11	15
悪性腫瘍を有する動物数	5	2	4	4	9	4	7	6
良悪腫瘍を有する動物数	2	1	1	1	6	3	3	5
良性腫瘍数	14	10	10	9	17	16	25	26
悪性腫瘍数	6	2	4	4	9	4	7	7
腫瘍総数	20	12	14	13	26	20	32	33
	最終解剖動物							
試験動物数	44	49	51	48	43	46	44	43
腫瘍を有する動物数	29	35	28	33	34	35	38	37
良性腫瘍を有する動物数	28	30	25	30	33	34	35	35
悪性腫瘍を有する動物数	1	7	7	6	8	10	8	8
良悪腫瘍を有する動物数	0	2	4	3	7	9	5	6
良性腫瘍数	39	43	34	41	52	66	58	56
悪性腫瘍数	1	9	8	7	10	12	9	7
腫瘍総数	40	52	42	48	62	78	67	63
	全動物							
試験動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍を有する動物数	44	44	36	44	51	49	53	53
良性腫瘍を有する動物数	40	38	30	38	47	47	46	50
悪性腫瘍を有する動物数	6	9	11	10	17	14	15	14
良悪腫瘍を有する動物数	2	3	5	4	13	12	8	11
良性腫瘍数	53	53	44	50	69	82	83	82
悪性腫瘍数	7	11	12	11	19	16	16	14
腫瘍総数	60	64	56	61	88	98	99	96

\*対の臓器での両側に腫瘍ある場合は、この表では 2 つとして計算している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 10 腫瘍を有する動物の経時的発生数—腫瘍を有する動物—

性別	雄				雌			
用量 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
週								
1 - 13	0	0	0	0	0	0	0	0
14 - 26	0	0	0	0	0	0	0	0
27 - 39	0	0	0	0	2	0	0	1
40 - 52	0	0	0	1	0	1	0	0
53 - 65	2	0	2	0	1	1	0	1
66 - 78	1	1	0	0	2	1	1	5
79 - 91	4	3	3	5	5	6	6	2
92 - 104	8	5	3	5	7	5	8	7
105 - 109	29	35	28	33	34	35	38	37
1 - 109	44	44	36	44	51	49	53	53

以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間飼料混入投与による発がん性試験における本剤の影響として、5000ppm 以上の群の雌雄で投与開始時の摂餌量低下による一時的な体重増加の抑制がみられた。また、雌雄の全投与群において腎臓重量(実重量、対体重比及び脳重量比)が増加した。また病理組織学的検査において 10000ppm 雌で眼の網膜萎縮の増加がみられた。以上のことから、本試験条件下において、グルホシネートの雌雄ラットに対する無毒性量は、飼料中濃度 1000 ppm (雄 : 45.4mg/kg/日, 雌 : 57.1mg/kg/日) を下回ると判断された。この結果は以前に実施された慢性・発がん性併合試験(毒性資料 No. 原体-33)では、140ppm 以上において腎臓重量が増加し無毒性量が 40ppm であったことと矛盾しない。また本検体は発がん性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 11-1 腫瘍性病変（途中死亡・切迫屠殺）

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
	所見\検査動物数								
途 中 ・ 切 迫 屠 殺	<b>脳</b>	16	11	9	12	17	14	16	17
	星状膠細胞腫 (b)	1	0	1	0	0	0	0	0
	顆粒細胞腫 (b)	0	0	2	0	0	0	0	0
	細網症 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	シュワン細胞腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>心臓</b>	16	11	9	12	17	14	16	17
	良性中皮腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	<b>十二指腸</b>	16	10	8	12	17	14	14	17
	腺癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	<b>空腸</b>	16	9	8	12	16	14	14	17
	腺癌 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>結腸</b>	16	11	9	12	17	14	16	17
	平滑筋腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	<b>肝臓</b>	16	11	9	12	17	14	16	17
	肝細胞癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	<b>膵臓</b>	16	11	9	12	16	14	15	17
	島細胞腺腫 (b)	3	1	1	2	0	0	0	0
	島細胞癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	<b>腎臓</b>	16	11	9	12	17	14	16	17
	腎芽細胞腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	<b>卵巣</b>	/	/	/	/	15	14	14	17
	顆粒膜細胞腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	<b>子宮</b>	/	/	/	/	17	14	16	17
	腺癌 (m)	/	/	/	/	3	1	3	0
	間質ポリープ (b)	/	/	/	/	1	1	2	1
	<b>下垂体</b>	16	11	9	12	17	14	16	17
	前葉腺腫 (b)	10	7	2	5	11	11	9	14
	中葉腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	前葉癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0

m ; 悪性腫瘍, b ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 11-2 腫瘍性病変 (途中死亡・切迫屠殺 続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
	所見\検査動物数								
途中 ・ 切迫 屠殺	甲状腺	16	11	9	12	15	14	16	15
	C細胞腺腫(b)	0	0	1	0	0	0	1	1
	濾胞細胞腺腫(b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	16	11	9	12	15	14	16	15
	腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎髄質	16	11	9	12	17	14	16	17
	褐色細胞腫(b)	0	1	0	0	1	0	0	0
	血液網内系	16	11	9	12	17	14	16	17
	組織球性白血病(m)	0	0	1	0	1	0	0	3
	リンパ芽球性リンパ腫(m)	0	1	0	0	1	1	3	1
	脾臓	16	11	9	12	17	14	16	17
	血管腫(b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間リンパ節	16	10	9	11	15	14	16	17
	血管腫(b)	1	0	1	2	0	0	0	0
	乳腺	13	9	9	3	17	14	16	17
	腺癌(m)	0	0	0	0	3	1	0	1
	腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌肉腫(m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維腺腫(b)	0	0	0	0	3	4	7	7
	皮膚/皮下組織	16	11	9	11	17	14	16	17
	基底細胞癌(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫(b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	シュワン細胞腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺扁平細胞癌(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌(m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳	0	0	0	0	1	0	0	0
	神経冠腫瘍(b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	体腔	1	0	4	2	3	5	2	1
骨化性肉腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0	
シュワン細胞腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0	

m ; 悪性腫瘍, b ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12-1 腫瘍性病変 (最終屠殺)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
	所見\検査動物数								
最終 屠殺	脳	44	49	51	48	42	46	44	43
	星状膠細胞腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	顆粒細胞腫 (b)	1	2	2	1	0	2	1	0
	肺	44	49	51	48	42	46	44	43
	肺泡/細気管支腺腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	舌	44	49	51	48	42	46	44	43
	扁平上皮乳頭腫 (b)	0	1	0	0	0	1	0	0
	空腸	44	49	51	48	42	46	44	43
	平滑筋腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	2
	結腸	44	49	51	48	42	46	44	43
	腺癌 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	44	49	51	48	42	46	44	43
	肝細胞癌 (m)	1	0	2	0	3	3	3	0
	肝細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	1
	脾臓	44	49	51	48	42	46	44	43
	島細胞腺腫 (b)	1	3	0	2	0	3	1	2
	島細胞癌 (m)	1	1	0	1	1	1	0	0
	腎臓	44	49	51	48	42	46	44	43
	尿細管細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管細胞腺癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	44	49	51	48	/	/	/	/
	良性ライディッヒ細胞腫瘍 (b)	0	2	0	3	/	/	/	/
	卵巣	/	/	/	/	43	46	44	43
	顆粒膜細胞腫 (b)	/	/	/	/	1	0	1	1
	顆粒膜-卵胞膜細胞腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	黄体腫 (b)	/	/	/	/	0	0	0	1
	莢膜腫瘍 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	子宮	/	/	/	/	42	46	44	43
	腺癌 (m)	/	/	/	/	2	1	3	1
	腺腫 (b)	/	/	/	/	0	1	1	0
	扁平上皮細胞癌 (m)	/	/	/	/	2	0	0	0
	間質ポリープ (b)	/	/	/	/	3	7	3	6
	下垂体	44	49	51	48	42	46	44	43
前葉腺腫 (b)	14	13	11	8	27	25	16	21	
中葉腺腫 (b)	0	0	0	0	0	1	3	0	
甲状腺	44	49	50	48	43	46	44	43	
C細胞腺腫 (b)	3	3	2	6	2	3	5	1	
濾胞細胞腺腫 (b)	0	2	0	1	0	0	0	0	

m ; 悪性腫瘍, b ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12-2 腫瘍性病変（最終屠殺 続き）

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
	所見\検査動物数								
最 終 屠 殺	上皮小体	43	48	50	48	42	45	43	43
	腺腫 (b)	3	0	2	0	0	0	0	1
	副腎皮質	44	49	51	48	42	46	44	43
	腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎髄質	44	49	51	48	42	46	44	43
	褐色細胞腫 (b)	2	1	3	0	1	1	1	0
	悪性褐色細胞腫 (m)	0	1	1	1	0	0	0	0
	血液網内系	44	49	51	48	43	46	44	43
	組織球性白血病 (m)	0	0	1	3	0	0	1	0
	リンパ芽球性リンパ腫 (m)	0	2	1	0	0	1	0	1
	リンパ球性リンパ腫 (m)	0	0	1	0	0	1	1	2
	形質細胞リンパ腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	44	47	50	48	43	46	44	42
	胸腺腫 (b)	0	0	1	0	0	0	1	0
	リンパ節	18	21	23	26	10	17	20	16
	血管肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間リンパ節	44	49	51	48	43	45	44	43
	血管腫 (b)	9	9	5	8	0	0	1	1
	リンパ管腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	唾液腺	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	41	41	48	46	42	46	44	43
	腺癌 (m)	0	0	0	0	4	6	3	2
	線維腺腫 (b)	0	1	0	0	13	17	17	17
	皮膚/皮下組織	44	49	51	48	42	46	44	43
	基底細胞癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腫瘍 (b)	0	0	0	0	0	1	0	1
	線維腫 (b)	2	1	1	0	0	0	0	1
	血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (b)	2	2	2	1	0	0	1	0
	脂肪腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	毛母腫 (b)	0	1	0	1	0	0	0	0
シュワン細胞腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0	
皮脂腺細胞腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0	
皮脂腺扁平細胞癌 (m)	0	0	2	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 (m)	0	2	0	1	0	0	0	0	
扁平上皮乳頭腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0	
毛包上皮腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0	
毛包腫 (b)	0	0	1	4	1	0	0	0	

m ; 悪性腫瘍, b ; 良性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12-3 腫瘍性病変（最終屠殺 続き）

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
	所見\検査動物数								
最 終 屠 殺	眼	44	49	51	48	42	46	44	43
	虹彩の平滑筋腫(b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	耳	0	0	1	1	1	1	3	0
	神経冠腫瘍(b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫(b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	体腔	7	5	3	5	4	7	4	1
	血管肉腫(m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫(b)	0	0	0	1	1	0	0	0
	中皮腫(m)	0	0	1	0	0	0	0	0

m ; 悪性腫瘍, b ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-1 腫瘍性病変 (全動物)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
	所見\検査動物数								
全 動 物	<b>脳</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	星状膠細胞腫 (b)	1	0	1	0	0	0	0	1
	顆粒細胞腫 (b)	1	2	4	1	0	2	1	0
	細網症 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	シュワン細胞腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>心臓</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	良性中皮腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	<b>肺</b>	60	60	60	60	59	60	60	59
	肺泡/細気管支腺腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	<b>舌</b>	60	60	60	60	59	60	60	58
	扁平上皮乳頭腫 (b)	0	1	0	0	0	1	0	0
	<b>十二指腸</b>	60	59	59	60	59	60	58	60
	腺癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	<b>空腸</b>	60	58	59	60	58	60	58	60
	腺癌 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	2
	<b>結腸</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	腺癌 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	<b>肝臓</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	肝細胞癌 (m)	1	0	2	0	3	3	4	0
	肝細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	1
	<b>膵臓</b>	60	60	60	60	58	60	59	60
	島細胞腺腫 (b)	4	4	1	4	0	3	1	2
	島細胞癌 (m)	1	2	0	1	1	1	0	0
	<b>腎臓</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	腎芽細胞腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	1
	尿細管細胞腺癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	<b>精巣</b>	60	59	60	60	/	/	/	/
	良性ライディッヒ細胞腫瘍 (b)	0	2	0	3	/	/	/	/

m; 悪性腫瘍, b; 良性腫瘍 Fisher 検定; \*: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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-2 腫瘍性病変 (全動物 続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
	所見\検査動物数								
全 動 物	<b>卵巣</b>	/	/	/	/	58	60	58	60
	顆粒膜細胞腫 (b)	/	/	/	/	1	0	2	1
	顆粒膜-卵胞膜細胞腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	黄体腫 (b)	/	/	/	/	0	0	0	1
	莢膜腫瘍 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	<b>子宮</b>	/	/	/	/	59	60	60	60
	腺癌 (m)	/	/	/	/	5	2	6	1
	腺腫 (b)	/	/	/	/	0	1	1	0
	扁平上皮細胞癌 (m)	/	/	/	/	2	0	0	0
	間質ポリープ (b)	/	/	/	/	4	8	5	7
	<b>下垂体</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	前葉腺腫 (b)	24	20	13*	13*	38	36	25*	35
	中葉腺腫 (b)	0	0	0	0	0	1	3	1
	前葉癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	<b>甲状腺</b>	60	60	59	60	58	60	60	58
	C細胞腺腫 (b)	3	3	3	6	2	3	6	2
	濾胞細胞腺腫 (b)	0	2	1	1	0	0	0	0
	<b>上皮小体</b>	59	59	59	60	57	59	59	58
	腺腫 (b)	3	0	2	0	0	0	1	1
	<b>副腎皮質</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	<b>副腎髄質</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	褐色細胞腫 (b)	2	2	3	0	2	1	1	0
	悪性褐色細胞腫 (m)	0	1	1	1	0	0	0	0
	<b>血液網内系</b>	60	60	60	60	60	60	60	60
	組織球性白血病 (m)	0	0	2	3	1	0	1	3
	リンパ芽球性リンパ腫 (m)	0	3	1	0	1	2	3	2
	リンパ球性リンパ腫 (m)	0	0	1	0	0	1	1	2
	形質細胞リンパ腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	<b>脾臓</b>	60	60	60	60	59	60	60	60
	血管腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	<b>胸腺</b>	60	58	58	60	58	59	59	57
	胸腺腫 (b)	0	0	1	0	0	0	1	0
<b>リンパ節</b>	21	22	25	29	16	20	25	23	
血管肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0	

m ; 悪性腫瘍, b ; 良性腫瘍 Fisher 検定; \*: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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-3 腫瘍性病変 (全動物 続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	5000	10000	0	1000	5000	10000
	所見\検査動物数								
全 動 物	腸間リンパ節	60	59	60	59	58	59	60	60
	血管腫 (b)	10	9	6	10	0	0	1	1
	リンパ管腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	唾液腺	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	54	50	57	49	59	60	60	60
	腺癌 (m)	0	0	0	0	7	7	3	3
	腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維腺腫 (b)	0	1	0	0	16	21	24	24
	皮膚/皮下組織	60	60	60	59	59	60	60	60
	基底細胞癌 (m)	1	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腫瘍 (b)	0	0	0	0	0	1	0	1
	線維腫 (b)	2	2	1	0	0	0	0	1
	血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (b)	2	2	2	1	0	0	1	1
	脂肪腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	毛母腫 (b)	0	1	0	1	0	0	0	0
	シュワン細胞腫 (m)	1	1	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺細胞腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮脂腺扁平細胞癌 (m)	0	0	2	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (m)	0	2	1	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	毛包上皮腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛包腫 (b)	0	0	1	4	1	0	0	0
	眼	60	60	60	60	58	60	59	59
	虹彩の平滑筋腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	耳	0	0	1	1	2	1	3	0
	神経冠腫瘍 (b)	0	0	0	1	1	0	0	0
	脂肪腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	体腔	8	5	7	7	7	12	6	2
	血管肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪腫 (b)	0	0	0	1	1	0	0	0	
中皮腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨化性肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0	
シュワン細胞腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0	

m ; 悪性腫瘍, b ; 良性腫瘍 Fisher 検定; \*: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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### (4) グルホシネートのマウスにおける2年間発癌性試験

(毒性資料 No. 原体-35)

試験機関: [GLP対応]

報告書作成年: 1986年

検体の純度:

供試動物: NMRIマウス (KFM-Han)、1群雌雄各60匹、

投与開始時 5.5週齢、体重 雄 18~27g、雌 15~24g

投与後52週目(1984年9月3日及び4日)に各群雌雄各10匹を中間屠殺し、104週目の試験終了時に全生存動物を屠殺し、各検査を行った。

試験期間: 投与期間 104週間 (1983年9月5日~1985年9月2日, 4日)

投与方法: 検体の含有量が0(第1群)、20(第2群)、80(第3群)及び160(雄)/320(雌)(第4群)ppmとなるよう飼料に混和し、ペレット状に調製した飼料を各マウスに与えた。飼料の調製は、月2回の割合で行った。

用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態及び生死の有無を、1日2回観察した。また週に1回、触診により組織及び器官について結節の有無を検査した。

いずれの投与群においても、検体投与に起因した臨床症状は何ら認められなかった。

104週までの死亡数を以下に示す。160ppm群の雄で死亡数の統計学的に有意な増加がみられた。その他の投与群では死亡率の増加はみられなかった。

表1. 死亡数 (一群動物数: 雌雄各 50 匹)

性別	群/投与用量(ppm)				
	0	20	80	160	320
雄	26	29	31	38*	
雌	42	39	35		44

\*:  $P < 0.05$ , Fisher 検定

体重変化; 各動物の体重を、1~3ヶ月間は週1回、それ以後は月2回測定した。

中間屠殺群では160ppm群雄において、投与開始後3週目から33週目にかけて体重増加の抑制がみられた。その他の投与群では、検体投与に起因した体重変化はみられなかった。

104週屠殺群では160ppm群の雄において、試験期間を通じて体重増加の抑制

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

がみられ、320ppm群の雌においても7週目から31週目の間に、体重増加の抑制がみられた。その他の投与群ではいずれも順調な体重増加を示した。

摂餌量；各動物の摂餌量を、1～3ヶ月間は週1回、それ以後は、月2回の割合で測定した。この値から各群の平均摂餌量を計算した結果、摂餌量に投与の影響はみられなかった。摂餌量及び飼料中の検体濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量を以下に示す。

表 2. 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)			20	80	160	320
検体摂取量 (mg/kg/日)	52 週 屠殺	雄	3.2	13	25	
		雌	4.4	17.9		69.2
検体摂取量 (mg/kg/日)	104 週 屠殺	雄	2.8	10.8	22.6	
		雌	4.2	16.2		64

血液学検査；投与52週及び 104週目に、各群雌雄各 5 匹の眼窩静脈叢より採血し次の検査項目について測定または算出した。

RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、血小板数、網状赤血球数、有核赤血球数、ハイイツ小体、メトヘモグロビン、WBC、白血球分画及び赤血球形態  
52週及び 104週目のいずれの投与群においても、検体投与に起因した毒性的変化はみられなかった。各項目に認められた数値の変動は、いずれも生理学的な正常範囲内にあると考えられた。

血液生化学検査；投与52週及び104週目に、各群雌雄各5匹の眼窩静脈叢より採血し次の検査項目について測定した。

糖、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、 $\gamma$ -GPT、ナトリウム、カリウム、塩素、アルブミン、総蛋白、還元型グルタチオン(GSH)、酸化型グルタチオン(GSSG)、総グルタチオン(GSH+GSSG)

統計学的有意差の認められた項目については表3 に示す。104週目に雌で総コレステロール値の低下が全投与群でみられたが、これは対照値が比較的高値であったことによるものであり、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。その他の変動はいずれも両検査時期では一貫してみられず、用量との関連性もなく、投与に起因したものとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

眼検査；投与開始前、投与後6、12、18及び24ヶ月目に各群雌雄各10匹を用いて検査した。

いずれの投与群においても、検体投与に起因した変化はみられなかった。

聴覚検査；投与開始前、投与後6、12、18及び24ヶ月目に各群雌雄各10匹を用いて検査した。

各検査時期及び各投与群とも、検体投与による影響と考えられる異常はみられなかった。

歯及び口腔粘膜検査；全例について投与開始後3ヶ月間は週1回、その後は月2回の割合で検査した。

検体投与に起因した異常は、みられなかった。

臓器重量；投与後52週目の中間屠殺例、途中死亡例及び試験終了時(104週目)の全生存例を対象として剖検した後、脳、心、肝、腎、脾、副腎、甲状腺、胸腺、生殖器の各重量を測定し、さらに対体重比及び対脳重量比についても算出した。

104週目において雌の全投与群で肝実重量及び対体重比が対照群に比べて、有意に減少した(20ppm、80ppm、320ppm投与群で肝実重量はそれぞれ68、72、66%、対体重比はそれぞれ66、65、63%)。しかし、対脳重量比では20ppm群で有意な低下がみられたが、80ppm以上に有意な低下は認められなかった。病理組織学的検査において何ら変化が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。その他の臓器重量についても、用量に関連した変化ではなかったり、実重量及び対体重比の両方に有意差を伴ったものではなく、関連する病理所見は認められないことから、検体投与による変化とは考えられなかった。

性別		雄		雌			
検査時期		52週	104週	52週	104週		
投与群 (ppm)		20	80	80	20	80	320
甲状腺	実重量			↑167			
	対体重比				↓68	↓72	↓66
肝臓	実重量				↓66	↓65	↓63
	対体重比		↑135				
	対脳重量比				↓72		
脾臓	実重量			↓33			
	対体重比				↓32		
	対脳重量比				↓36		
脳	対体重比					↓86	
心臓	対体重比	↑120					↓78

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Dunnett-test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与52週目の中間屠殺例、試験終了時の全生存例及び途中死亡例について肉眼的に検査した。

途中死亡例、計画屠殺例における肉眼的病理検査において、検体投与に起因した毒性変化は示唆されなかった。

病理組織学的検査；全動物について、各重量測定臓器の他に以下の臓器、組織について病理組織学標本を作製し検鏡した。

大動脈、骨、骨髄、精巣上体、食道、眼球、脊髄、ハーダー腺、大腸、肺、リンパ節、乳腺、膵、副甲状腺、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精、骨格筋、皮膚、小腸、胃、舌、気管、膀胱、子宮、及び肉眼的病変部

各群における腫瘍発生について表4、5、6、7及び8に示した。中間屠殺例、途中死亡例及び試験終了時の屠殺例のいずれの投与群において認められた腫瘍性病変の種類及び出現頻度は各検体投与群と対照群においてほぼ同様に認められ、いずれの変化も用量との関連性が認められず、検体投与に起因した病変ではなかった。

本検体の104週間混餌投与による影響として、最高用量である雄の160ppm投与群および雌の320ppm投与群で、試験期間を通じて体重増加の抑制がみとめられたので、無毒性量は雌雄とも80ppm(雄11mg/kg/日、雌16mg/kg/日)であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表3. 血液生化学検査所見

性 別		雄			雌		
投与群 (ppm)		20	80	160	20	80	320
52週目	糖			↑167			↑138
	AST						↑241
	アルブミン						↓84
	総蛋白						↓88
104週目	全血中; GSSG		↑150				
	GSH			↓58			
	GSSG+GSH			↓69			
	肝臓; GSH	↑197					
	コレステロール				↓59	↓59	↓56
	Na					↑105	
	K					↓75	

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett-test)

表4 臓器別腫瘍発生表 (腫瘍数 52週目中間屠殺動物)

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	20	80	160	0	20	80	320
被験動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
ハタゲ腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
血液リンパ網内系	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	悪性リンパ腫(M)	0	1	2	0	1	1	3	3
肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	気管支肺胞腫(M)	1	1	1	1	0	1	1	0
精 巢	検査動物数	10	10	10	10	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞腫(B)	0	0	1	0	—	—	—	—
子 宮	検査動物数	—	—	—	—	10	10	10	10
	平滑筋腫(B)	—	—	—	—	1	1	0	0
	がん(M)	—	—	—	—	0	1	0	0

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表5-1 臓器別腫瘍発生表 (104週計画屠殺動物-死亡・切迫屠殺動物)

性 別		雄				雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	80	160	0	20	80	320	
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	被験動物数	26	29	31	38	42	39	35	44	
	体 腔	検査動物数	1	2	1	0	6	3	7	3
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳	検査動物数	26	29	31	38	42	39	35	44
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハ-タ-腺	検査動物数	26	29	31	38	42	39	35	44
		腺腫 (B)	5	1	7	3	3	1	2	0
		腺癌 (M)	0	2	0	1	1	1	0	0
	血液リンパ 網内系	検査動物数	26	29	31	38	42	39	35	44
		悪性リンパ腫 (M)	4	7	5	8	15	17	16	19
	肝	検査動物数	26	29	31	38	42	39	35	44
		腺腫 (B)	3	4	3	8	0	0	0	0
		肝癌 (M)	2	1	1	2	0	1	0	0
		血管腫 (B)	0	1	1	2	0	1	0	1
		血管内皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	26	29	31	38	42	39	35	44
		気管支肺胞腫瘍 (M)	10	7	12	11	9	6	9	7
		血管内皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳 腺	検査動物数	3	0	1	3	38	38	32	44
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	3	2
		腺表皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
		紡錘細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵 巣	検査動物数	—	—	—	—	41	38	35	44
		莢膜/顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	2	2	3	2
		卵管腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		黄体腫 (B)	—	—	—	—	1	0	1	1
		多形性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
		セルトリ-細胞腫 (B)	—	—	—	—	1	0	1	1
	膵	検査動物数	26	29	31	38	42	36	35	42
膵島腺腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
血管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1	
上皮小体	検査動物数	15	25	21	25	35	28	22	30	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表5-2 臓器別腫瘍発生表（つづき、104週計画屠殺動物-死亡・切迫屠殺動物）

性 別		雄				雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	80	160	0	20	80	320	
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	被験動物数	26	29	31	38	42	39	35	44	
	下垂体	検査動物数	26	28	31	37	40	37	35	38
		腺腫(B)	0	1	0	0	6	4	2	3
	精のう	検査動物数	26	29	31	38	—	—	—	—
		未分化型肉腫(M)	0	0	0	1	—	—	—	—
	皮膚	検査動物数	25	29	31	38	42	38	35	42
		線維肉腫(M)	2	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	検査動物数	26	29	30	37	—	—	—	—
		ライディット細胞腫(B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	甲状腺	検査動物数	26	29	31	37	41	37	34	44
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	0
	舌	検査動物数	26	29	31	38	42	39	35	44
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	41	39	35	44
		平滑筋腫(B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		血管腫(B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		間質細胞肉腫(M)	—	—	—	—	1	1	1	1
		血管内皮腫(M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		線維腫(B)	—	—	—	—	1	0	0	0

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表6-1 臓器別腫瘍発生表 (104週目 最終屠殺動物)

性 別		雄				雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	80	160	0	20	80	320	
最終屠殺動物	被験動物	24	21	19	12	8	11	15	6	
	副腎皮質	検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		良性腫瘍 (B)	3	0	0	0	0	0	1	0
	副腎髄質	検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		良性腫瘍 (B)	0	1	0	1	1	1	0	0
		腫瘍 (M)	0	3	1	1	0	0	0	0
	精巣上体	検査動物数	24	21	18	11	—	—	—	—
		未分化型肉腫 (M)	0	0	0	1	—	—	—	—
		ライディット細胞腫 (B)	0	0	0	1	—	—	—	—
	ハタゲ腺	検査動物数	24	20	19	12	8	11	15	6
		腺腫 (B)	4	2	3	2	1	0	0	0
		腺癌 (M)	3	0	1	0	0	0	0	0
	血液リンパ網内系	検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		悪性リンパ腫 (M)	4	5	1	1	5	1	8	5
		肥満細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎	検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝	検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		腺腫 (B)	5	1	8	3	0	0	0	0
		癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	1
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	肺	検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		気管支肺胞腫瘍 (M)	12	12	13	5	3	1	5	1
	乳 腺	検査動物数	1	1	0	1	8	11	15	6
		腺表皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
	卵 巢	検査動物数	—	—	—	—	8	11	14	6
		莢膜/顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	4	1
		卵管腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		黄体腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		セルトリ-細胞腫 (B)	—	—	—	—	1	2	1	1
膵	検査動物数	24	21	19	12	7	11	14	6	
	膵島腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	
	外分泌腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表6-2 臓器別腫瘍発生表 (つづき、104週目 最終屠殺動物)

性 別		雄				雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	80	160	0	20	80	320	
最終屠殺動物	被験動物数	24	21	19	12	8	11	15	6	
	下垂体									
		検査動物数	24	21	18	8	8	10	14	6
		腺腫(B)	0	0	0	0	2	6	5	1
	精のう									
		検査動物数	24	21	19	12	—	—	—	—
		平滑筋腫(B)	1	1	0	0	—	—	—	—
		顆粒細胞腫(B)	0	2	0	0	—	—	—	—
		癌(M)	0	1	0	0	—	—	—	—
	皮膚									
		検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸									
		検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		ポリープ(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌(M)	0	0	0	1	1	0	0	0
	脾									
		検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣									
		検査動物数	24	21	19	12	—	—	—	—
		ライディヒ細胞腫(B)	1	2	0	1	—	—	—	—
	甲状腺									
		検査動物数	24	21	19	11	8	10	15	6
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	舌									
		検査動物数	24	21	19	12	8	11	15	6
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
子宮										
	検査動物数	—	—	—	—	8	11	15	6	
	血管腫(B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	癌(M)	—	—	—	—	0	1	0	0	
	平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	0	0	1	1	

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表7-1 臓器別腫瘍発生表 (104週計画屠殺全動物)

性 別		雄				雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	80	160	0	20	80	320	
全 動 物	被験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	副腎皮質	検査動物数	50	49	50	50	50	49	49	50
		良性腫瘍(B)	3	0	0	0	0	0	1	0
	副腎髄質	検査動物数	50	50	50	49	49	49	49	50
		良性腫瘍 (B)	0	1	0	1	1	1	0	0
		腫瘍 (M)	0	3	1	1	0	0	0	0
	体 腔	検査動物数	2	3	1	1	6	4	9	3
		線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣上体	検査動物数	50	0	49	49	—	—	—	—
		未分化型肉腫(M)	0	0	0	1	—	—	—	—
		ライディヒ細胞腫(B)	0	0	0	1	—	—	—	—
	ハタゲ腺	検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	8	3	10	5	4	1	2	0
		腺癌(M)	3	2	1	1	1	1	0	0

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍 統計学的有意差なし (Fisher 検定、申請者実施)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表7-2 臓器別腫瘍発生表 (つづき、104週計画屠殺全動物)

性 別		雄				雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	80	160	0	20	80	320	
全動物	被験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	血液リンパ網内系	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性リンパ腫(M)	8	12	6	9	20	18	24	24
		肥満細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫(B)	8	5	11	11	0	0	0	0
		癌(M)	2	2	2	2	0	1	0	1
		血管腫(B)	1	1	1	2	0	1	1	1
		血管内皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		気管支肺胞腫瘍(M)	22	19	25	16	12	7	14	8
		血管内皮腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳 腺	検査動物数	4	1	1	4	46	49	47	50
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	3	2
		腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	2
		紡錘細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵 巢	検査動物数	—	—	—	—	49	49	49	50
		莢膜/顆粒膜細胞腫(B)	—	—	—	—	2	2	7	3
		卵管腺腫(B)	—	—	—	—	0	0	1	1
		黄体腫(B)	—	—	—	—	1	0	2	1
		多形性肉腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
	睪	検査動物数	—	—	—	—	2	2	2	2
		検査動物数	50	49	50	50	49	47	49	48
		睪島腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	1	0
		外分泌腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	上皮小体	検査動物数	30	40	36	36	39	33	33	36
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍 統計学的有意差なし (Fisher 検定、申請者実施)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表7-3 臓器別腫瘍発生表 (つづき、104週目 全動物)

性 別		雄				雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	80	160	0	20	80	320	
全 動 物	被験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	下垂体	検査動物数	50	49	49	45	48	47	49	44
		腺腫(B)	0	1	0	0	8	10	7	4
	精のう	検査動物数	50	50	50	50	—	—	—	—
		平滑筋腫(B)	1	1	0	0	—	—	—	—
		顆粒細胞腫(B)	0	2	0	0	—	—	—	—
		癌(M)	0	1	0	0	—	—	—	—
	皮膚	検査動物数	49	50	50	50	50	49	50	48
		線維肉腫(M)	2	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	小腸	検査動物数	48	47	44	47	48	47	49	46
		ポリープ(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌(M)	0	0	0	1	1	0	0	0
	脾	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	50	50	49	49	—	—	—	—
		ライディット細胞腫(B)	2	2	0	2	—	—	—	—
	甲状腺	検査動物数	50	50	50	48	49	47	49	50
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	3	0	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	舌	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	49	50	50	50
		平滑筋腫(B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		血管腫(B)	—	—	—	—	1	0	1	0
		間質細胞肉腫(M)	—	—	—	—	1	1	1	1
		癌(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
		平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	0	0	1	1
		血管内皮腫(M)	—	—	—	—	1	0	0	0
線維腫(B)	—	—	—	—	1	0	0	0		

(M) ; 悪性腫瘍、(B) ; 良性腫瘍 統計学的有意差なし (Fisher 検定、申請者実施)。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表8 腫瘍発生分布表

投与群 (ppm)	雄				雌			
	対照群	20	80	160	対照群	20	80	320
性別								
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍動物数 (%)	43 (71.7)	36 (60.0)	43 (71.7)	33 (55.0)	36 (60.0)	38 (63.3)	44 (73.3)	43 (71.7)
1個以上の原発性腫瘍 を有する動物数 (%)	16 (26.7)	14 (23.3)	19 (31.7)	16 (26.7)	14 (23.3)	14 (23.3)	19 (31.7)	13 (21.7)
原発性総腫瘍数	67	59	63	55	61	61	78	59
原発性良性腫瘍	26	17	23	21	22	24	29	14
原発性悪性腫瘍数	41	42	40	34	39	37	49	45

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 12. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

### (1) グルホシネートのラットを用いた繁殖毒性試験

(毒性資料 No. 原体-36)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：

供試動物：ウイスター系ラット (Kfm, WIST, outbred, SPF, Han)

P世代 1群 雌雄各30匹 投与開始時7週令 体重；雄130～177g、雌 112～149g

投与期間：P世代には交配前80日間、さらに交配期間、妊娠期間及び授乳期間を通じて混餌投与した。F<sub>1</sub>世代には離乳後から交配前 101日間、さらに交配期間、妊娠期間、授乳期間を通じてP世代と同様に投与した。F<sub>2</sub>世代は離乳後屠殺し、検査に供したため、投与は行わなかった。

試験期間：1984年3月6日～1985年5月17日

投与方法：検体を0、40、120 及び360ppmとなるように混合してペレット状に調製した飼料を自由に与えた。

用量設定根拠；

試験方法、試験項目及び結果：

一般症状および死亡率；全動物を対象にして投与期間を通じて、一般状態および生死の有無を1日2回の割合で観察した。

検体投与に関連した症状の変化あるいは死亡はみられなかった。P世代の120ppm群の雄1例が急激な体重減少を示し、F<sub>1</sub>Bを得るための交配後8日目に死亡した。また、P世代の40ppm群の雌1例はF<sub>1</sub>B児を分娩中に死亡した。これらの死亡は、いずれも用量との関連がなく、F<sub>1</sub>世代親動物に死亡はみられないことから、偶発的な変化と考えられた。

体重変化；交配前の期間は雌雄とも週1回の割合で測定した。交配後は雌については妊娠0、7、14、21日目及び分娩後1、4、7、14、21日目に、雄については週1回体重を測定した。

いずれの世代、いずれの時期においても、投与群と対照群の体重及び増体重は類似しており、検体投与の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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

摂餌量；体重測定時に摂餌量についても測定した。また体重当たりの相対摂餌量を算出した。

360ppm群のP及びF<sub>1</sub>母動物の授乳期間中の摂餌量ならびに相対摂餌量の有意な減少が認められた。その他の世代では、いずれの時期においても投与群と対照群の摂餌量に差異は認められなかった。

摂餌量及び飼料中の検体濃度から算出した、1日あたりの平均検体摂取量を以下に示す。

性別 (ppm)	P世代			F <sub>1</sub> B世代		
	40	120	360	40	120	360
雄	2.7	8.1	24	2.7	8.1	24
雌	4.2	12	36	3	12	33

交尾および妊娠の確認；同一投与群ごとに雌雄1対1でP世代は最高9日、F<sub>1</sub>世代は最高10日間同居させ、毎日、膣栓の有無あるいは膣垢検査によって交尾の有無を確認した。交尾を確認した日を妊娠0日とした。妊娠の確認は、分娩児の有無及び着床痕の有無で判定した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び分娩時期の観察に基づき次の指標を算出した。

また、交配期間、妊娠期間、妊娠状態、分娩状態、出生児の発育、授乳/哺育状態、児動物の発育及び行動、奇形/異常について、観察した。

交尾確認の日を妊娠0日と起算し、その後児動物が最初に観察される日までの日数を妊娠期間とした。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠母動物数}}{\text{交尾した雄動物数}} \times 100$$

$$\text{受胎率} = \frac{\text{妊娠母動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存児を分娩した母動物数}}{\text{妊娠母動物数}} \times 100$$

$$\text{離乳時の生存率} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{生存児数}} \times 100$$

その結果、全ての世代の360ppm群で生産児数の減少がみられ、 $F_1A$ 、 $F_1B$ および $F_2B$ では統計学的有意差を伴っていた。この所見は投与に関連したものと考えられた。しかし、交尾率、受胎率、妊娠率、出産率および妊娠期間には検体投与に起因した変化はみられなかったことから、生産児数の減少は着床後早期に及ぼす影響と考えられた。

死産児数、哺育期間中の生存率および性比に対照群と投与との差はみられなかった。

分娩後の児動物の生存率は全群で同様であり、臓器重量、肉眼的検査および病理検査にも変化はみられず、検体投与による影響はみられなかった。

**臓器重量**；P及び $F_1$ のすべての親動物および1腹あたり雌雄動物各1匹の児動物を対象として、剖検後、脳、精巣、卵巣、心、腎、肝、副腎、脾、子宮、脳下垂体、胸腺(児動物のみ、採取可能な場合)また2回目の交配において雌を妊娠させられなかった雄についてはこれらに加えて前立腺、精のうについて各々の重量を測定した。

その結果、腎臓の実重量の増加がP及び $F_1$ 世代雄の120ppm以上の群、及び $F_1$ 世代の雌の360ppm群で、腎臓の対体重比の増加がP世代雌及び $F_1$ 世代雄親動物で統計学的有意差を伴って認められた。しかし、病理組織学的検査で腎臓に所見はみられず、また、これらの増加の程度は用量との関連性がないことから検体投与との関連性はないものと考えられた。

**肉眼的病理検査**；Pおよび $F_1$ の全親動物及び児動物を対象に肉眼的検査を実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

**病理組織学的検査**；対照群および360ppm群のすべての $F_1B$ 親動物及び1腹あたり雌雄各1匹の $F_2B$ 児動物を対象に以下の臓器について病理組織学的検査を実施した。

副腎、骨(脊椎)、骨髄、脳(大脳、小脳、脳幹)、精巣上体、眼球、腎、肝、肺、リンパ節(下顎、腸間膜)、乳腺、卵巣、副甲状腺、下垂体、前立腺、唾液腺、精のう、皮膚、小腸、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、子宮  
また、2回目の交配において雌を妊娠させられなかったP世代雄は、精巣、精巣上体、精のう及び前立腺について顕微鏡的に検査した。

投与に関連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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
P	生育 (80日) 交配前期間 (F1A用)		体重、摂餌量を週 1回測定。(雄については交配期間を除き 全期間週 1回測定)
P	交配 (最高9日)	雌雄 1 対 1 で交配。交尾は膣栓の有無あるいは膣垢検査により確認 (妊娠0日)	交配期間、交尾率を記録
	妊娠 (21-23日)		妊娠 0、7、14、21日目に母動物の体重及び摂餌量を測定。 受胎率、妊娠率、分娩期間及び妊娠期間の記録。
	出産		出産状況の観察。出産児数、死産児数、同腹児体重、性別、外表異常および発育状態の観察。
	哺育 (21日)		哺育1、4、7、14、21日目に母動物の体重、摂餌量および児動物の体重を測定。 哺育0、21日目に児動物の性比を記録。
	離乳		1腹あたり雌雄各1匹の児動物を14日目に選び臓器重量を測定。 すべての児動物は離乳後に屠殺し、肉眼的病理検査を実施。
F <sub>1</sub> A	交配前期間 (F <sub>1</sub> B用) (10日)		
	交配 (最高9日)		(P世代に準ずる)
	妊娠 (21-23日)		(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育 (21日)		(P世代に準ずる)
F <sub>1</sub> B	離乳		(P世代に準ずる)
	生育 (101日)		
	交配 (最高10日)		(P世代に準ずる)
	妊娠 (21-23日)		(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
F <sub>2</sub> A	哺育 (21日)		すべてのF <sub>1</sub> 親動物について肉眼的病理検査を実施し、臓器重量を測定。対照群及び最高用量群のすべての親動物については 病理組織学的検査を実施。 1腹あたり雌雄各1匹の児動物を14日目に選び臓器重量を測定し、これらの動物のうち対照群及び最高用量群については病理組織学的検査を実施。 すべての児動物は離乳後屠殺し肉眼的病理検査を実施。
	離乳		
	交配前期間 (F <sub>2</sub> B用)		
	交配 (最高9日)		(P世代に準ずる)
	妊娠 (21-23日)		(P世代に準ずる)
F <sub>2</sub> B	出産		(P世代に準ずる)
	哺育 (21日)		(P世代に準ずる)
	離乳		(P世代に準ずる)
			すべてのF <sub>1</sub> 親動物について肉眼的病理検査を実施し、臓器重量を測定。対照群及び最高用量群のすべての親動物については病理組織学的検査を実施。 すべての児動物は離乳後屠殺し 肉眼的病理検査を実施。1腹あたり雌雄各1匹の児動物を14日目に選び臓器重量を測定し、これらの動物のうち対照群及び最高用量群については病理組織学的検査を実施。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結果：

世代		親：P 児：F <sub>1</sub> A、F <sub>1</sub> B				親：F <sub>1</sub> 児：F <sub>2</sub> A、F <sub>2</sub> B				
投与量 (ppm)		対照群	40	120	360	対照群	40	120	360	
動物数	雄	30	30	30	30	26	26	26	26	
	雌	30	30	30	30	26	26	26	26	
親	一般状態及び体重変化		影響はみられなかった。							
	死亡数		0	雌1a	雄1b	0	0	0	0	0
	摂餌量	雄	影響はみられなかった。							
		雌				↓c				↓d
	肉眼的病理検査		影響はみられなかった。							
	病理組織学的検査		-	-	-	-	影響なし	-	-	影響なし
	腎重量	実重量	雄		↑107	↑107			↑114	↑112
			雌							↑110
		対体重比	雄						↑115	↑110
			雌			↑105	↑106			
動物	A	交尾率 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100
		妊娠率 (%)	90.0	93.3	96.7	96.7	96.2	96.2	100	96.2
		受胎率 (%)	90.0	93.3	96.7	96.7	96.2	96.2	100	96.2
		妊娠期間 (日)	21.9	22.0	21.9	22.0	21.9	22.0	22.1	22.1
		出産率 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100
	B	交尾率 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100
		妊娠率 (%)	96.7	93.3	96.7	100	96.2	96.2	96.2	100
		受胎率 (%)	96.7	93.3	96.7	100	96.2	96.2	96.2	100
		妊娠期間 (日)	21.7	21.9	21.8	22.0	21.8	21.8	21.9	22.1
		出産率 (%)	100	96.4	100	100	100	100	100	100

↑↓: (Dunnett test P<0.05) - : 検査せず

a: F<sub>1</sub>b児を分娩中に死亡。 b: 顕著な体重減少を示し、F<sub>1</sub>B児を得るための交配後 8日目に死亡した。

c: 哺育期間に対照群に対してF<sub>1</sub>A児哺育期間 ; 89.6%、F<sub>1</sub>B児哺育期間 ; 83.3%の低下

d: 哺育期間に対照群に対してF<sub>2</sub>A児哺育期間 ; 85.7%、F<sub>2</sub>B児哺育期間 ; 87%の低下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

世代		親：P 児：F <sub>1</sub> A、F <sub>1</sub> B				親：F <sub>1</sub> 児：F <sub>2</sub> A、F <sub>2</sub> B						
投与量 (ppm)		対照群	40	120	360	対照群	40	120	360			
動物数	雄	30	30	30	30	26	26	26	26			
	雌	30	30	30	30	26	26	26	26			
動物	児	生産児数*	11.2	11.6	10.6	8.8*	10.8	10.9	10.7	9.6		
		死産児数*	0.03	0.04	0.03	0.13	0	0.04	0	0		
		生存率	4日目 (%)	99.3	99.4	99.0	99.2	96.9	97.4	99.3	93.5	
			離乳時 (%)	98.7	97.9	98.4	98.8	96.5	97.1	98.9	91.8	
		生存児体重	影響はみられなかった。									
		性比(雄/雌)	0.92	1.12	1.10	1.17	1.07	1.06	0.85	1.10		
		肉眼的病理検査	影響はみられなかった。									
	臓器重量	影響はみられなかった。										
	動物	B	生産児数*	11.7	11.6	11.3	↓7.4	11.2	11.8	11.9	↓8.2	
			死産児数*	0	0	0	0	0	0.04	0	0.11	
			生存率	4日目 (%)	98.2	99.0	99.7	99.1	99.3	99.7	98.6	99.1
				離乳時 (%)	97.1	97.9	98.2	99.1	98.2	98.0	97.9	98.6
			生存児体重	影響はみられなかった。								
			性比(雄/雌)	0.93	0.95	1.03	1.07	1.04	0.86	1.07	1.23	
肉眼的病理検査			影響はみられなかった。									
臓器重量	影響はみられなかった。											

↑: P<0.05 (Dunnett test) \* -: 腹毎。

以上の結果から、親世代ではP世代及びF<sub>1</sub>世代の360ppm投与群で哺育期間中に摂餌量の低下が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は120ppm (P: 雄 8.1、雌 12 mg/kg、F<sub>1</sub>: 雄 8.1、雌 12mg/kg) と判断された。また、360ppm投与群でF<sub>1</sub>A、F<sub>1</sub>BおよびF<sub>2</sub>Bの生産児数に有意な減少がみられたことから、繁殖に対する無毒性量は120ppm (P: 雄 8.1、雌 12mg/kg、F<sub>1</sub>: 雄 8.1、雌 12mg/kg) 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## (2) 催奇形性

### (2)-1 グルホシネートのラットにおける催奇形性試験

(毒性資料No.原体-37、38)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：第一試験1985年(資料No.37)

第二試験1985年(資料No.38)

検体の純度：第一試験 ， 第二試験

試験動物：ウイスター系ラットHoe:Wiskf(SPF)、妊娠雌 20匹/群

試験供試時 約70日齢、体重 第一試験;193±12g、第二試験; 186±11g

試験期間：第一試験 1980年3月 5日～6月 3日 検体の投与期間 10日間

第二試験 1981年6月22日～9月15日 検体の投与期間 10日間

試験方法：交尾確認（膣垢中に精子検出）の日を妊娠第1日とした、1日1回、強制経口投与した。妊娠21日目に全てのラットを屠殺して以下の各項目について観察または検査した。

検体は蒸留水に溶解し、体重1kg当り5mLの容量で投与した。対照群は蒸留水を投与した。

投与量；第一試験 0、10、50、250 mg/kg/日

第二試験 0、0.5、2.24、10 mg/kg/日

用量設定根拠；

試験項目：母動物の一般状態は毎日観察した。摂餌量および体重は週に1回、及び最終投与後1日目にも測定した。

妊娠21日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数および胎盤重量を検査、測定した。さらに、母動物の臓器を肉眼的



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

に検査し、心、肝、腎、脾および副腎の重量を測定した。

胎児は個体別に体重および体長を測定し、性別及び外表異常の有無を観察した。

各同腹児群毎に生存胎児の約半数ならびに子宮内で死亡していた全胎児をアルコール液で固定し、アリザリンレッドSで染色後、骨格異常の有無を検査した。残り半数の胎児はブアン液で固定し、Wilson(1965)の粗大切片法によって内臓異常を検査した。

試験結果：結果を表1（第一試験）及び表2（第二試験）に示す。

第一試験；

母動物 一般状態では、最低用量である10mg/kgまで以下の表に示す頻度で症状が観察された。これらの症状のみられた250mg/kg群の1例は妊娠17日目の朝に死亡して発見された。50mg/kg群で4例、250mg/kg群で8例に認められた腔出血は、子宮内死亡胎児及び流産と関連したものと考えられたため、直ちに屠殺し剖検した。

臨床所見（全動物数：20）

臨床所見	用量(mg/kg/日)			
	0	10	50	250
死亡	0	0	0	1
腔出血のため屠殺	0	0	4	8
不穏な動き (motorial unrest)	0	1	3	4
活動性の亢進 (Hyperactivity)	0	1	5	1
粗毛 (Bristled fur)	0	0	3	9
弛緩状態 (Flabbiness)	0	0	2	7
背部屈曲 (Arching of the spine)	0	0	1	5
うずくまり (Squatting)	0	0	2	1
化膿様流涙 (Purulent lachrimation)	0	0	0	1
口周囲の血痕 (blood around the mouth)	0	0	0	3

妊娠21日目まで生存胎児を有していた母動物の摂餌量及び体重には投与による影響はみられなかった。

子宮内発育

妊娠21日目まで生存胎児を有していた母動物の子宮内所見では死亡胎児数が250mg/kg群で有意に増加していたが、その他の黄体数、着床数、吸収胚数に影響はみられなかった。

胎児 生存胎児の観察では体重、身長等の発育、外表異常、ならびに骨格の異常について、所見を有する児動物数の増加は認められなかった。

内部臓器検査では対照群を含む全群に腎盂あるいは尿管の拡張がみられ、腎盂及び尿管の両部位に拡張がみられた児動物数については250mg/kg群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

で統計学的に有意差な増加がみられた。本所見は胎児毒性を示すものと考えられるが、催奇形性を示唆するものとは考えられなかった。

以上の結果から、第一試験における母動物及び胚/胎児の両方に対する無影響量は10mg/kg/日以下であると考えられた。

#### 第二試験；

母動物 全ての投与群において、行動及び一般状態における変化は認められなかった。母動物の摂餌量及び体重増加にも投与による影響は認められなかった。

#### 子宮内発育

母動物の子宮内所見では投与各群の黄体数、着床数及び生存胎児数に影響はみられず、子宮内死亡胎児の増加はみられなかった。

胎児 生存胎児は、体重及び体長は対照群に比較してほぼ同等であり、発育に影響はみられなかった。胎児の形態学的観察（外表、内臓及び骨格）では、各投与群のいずれにおいても奇形出現頻度の増加はみられなかった。

以上の結果から、第二試験における母動物及び胚/胎児の両方に対する無毒性量は10mg/kgと考えられた。

第一試験及び第二試験の結果、母動物における臨床症状が第二試験ではみられないことから、10 mg/kg/日は、母動物に対する無毒性量と考えられた。

また、第一試験において10 mg/kg群の胎児でみられた腎盂及び尿管の拡張例の合計頻度18.4%は、本試験機関が所有する自然発生率0~17.5% (1979年~1983年)をわずかに上回る程度の発生率であり、また、第二試験では10 mg/kg/日投与群の胎児にはみられなかったことから、10 mg/kg/日は胚芽および胎児に対する無毒性量と考えられた。

結論として第一試験および第二試験の結果にもとづき、ラットにおける母動物および胚/胎児に対する検体の無毒性量は、10mg/kg/日と考えられる。また催奇形性は、陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1 (第一試験の結果)

群 (投与量 mg/kg/日)		0	10	50	250	
供試妊娠動物数		20	20	20	20	
母動物	一般状態	0	#所見あり	所見あり	所見あり	
	死亡	0	0	0	1	
	切迫屠殺動物数	0	0	4	↑8	
	早産動物数	0	0	1	0	
	全胎児死亡・流産動物数	0	0	3	↑8	
	検査対象妊娠動物数	20	20	16	11	
	体重増加 (妊娠 0~21日)	123	121	120	112 <sup>4)</sup>	
	摂餌量		影響なし	影響なし	影響なし	
	黄体数 (一腹当たり平均)	12.6	13.0	13.3	13.4	
	着床数 (一腹当たり平均)	11.9	11.9	12.6	12.8	
吸収胚数 (一腹当たり平均)	0.60	0.55	0.81	0.91		
死亡胎児数 (一腹当たり平均)	0	0	0	↑1.09		
生存胎児数 (一腹当たり平均)	11.3	11.3	11.8	10.8		
生存胎児	検査胎児数	226	227	200 <sup>2)</sup> *	143 <sup>3)</sup> *	
	性別 (雄/雌: %)	54/46	53/47	47/53	53/47	
	体重 (平均 g)	3.29	3.41	3.20	3.19	
	体長 (平均 cm)	3.57	3.66	3.53	3.49	
	胎盤重量 (平均 g)	0.53	0.51	0.47	0.48	
	外表 <sup>1)</sup> 畸形	0	0	0	0	
	骨格 <sup>1)</sup> 検査胎児数	117	119	109 <sup>2)</sup> *	86 <sup>3)</sup> *	
	異常	肩甲骨短小屈曲	0	1 (0.8)	0	0
	変異	腰肋骨	44(37.6)	32(26.9)	40(36.7*)	14*(16.3*)
		頸肋骨	0	0	1 (0.9*)	1 (1.2*)
	肥厚・波状肋骨	3 (2.6)	4 (3.3)	3 (2.8*)	0	
	胸椎体の分節	0	0	0	1 (1.2*)	
	腰椎体の位置変異及び分節	0	0	0	1 (1.2*)	
	胸骨分節の断裂 異形成 非対称 癒合	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.8*)	1 (1.2*)	
	頭骨	26(22.2)	23(19.3)	19(17.4*)	19(22.1*)	
	胸骨核	6 (5.1)	6 (5.0)	4 (3.7*)	7 (8.1*)	
	恥骨	0	0	0	1 (1.2*)	
	第5中手骨	41(35.0)	39(32.8)	43(39.4*)	32(37.2*)	
	内臓 <sup>1)</sup> 剖検検査胎児数(骨格検査胎児数)	117	119	109 <sup>2)</sup> *	86 <sup>3)</sup> *	
	異常	後頭部、右後肢または左後肢に血腫	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.9*)	0
		腹腔にうっ血	0	0	1 (0.9*)	0
		腎盂拡張	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.9*)	0
	粗大切片標本検査胎児数	109	108	91	57	
	異常	肝の左葉に血腫	0	1 (0.9)	0	0
		腎盂拡張	10 (9.1)	17(15.7)	19(20.8)	8(14.0)
		腎盂・尿管拡張	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (4.4)	↑9(15.7)
		尿管拡張	0	0	0	1 (1.7)
	変異	肺、心の位置変異	1 (0.9)	0	0	0

1) 当該異常を有する胎児を示し、( )内はその検査胎児数に対する比率 (%)を示す。

2) 1母動物に由来する同腹児の発育障害胎児(小型児)12例(すべて生存胎児)についても集計に含めた。

3) 2母動物に由来する同腹児の発育障害胎児(小型児)計24例(生存胎児4例及び死亡胎児20例)も集計に含めた。

4) 死亡胎児のみ有していた母動物1例は集計に含めていない。

↑;P < 0.05, ↑↑;P < 0.01 (Fisher検定、Goodman' simultaneous comparison)

\* 発育障害胎児(小型児)を含めた値

# 10mg/kg群の一般症状の変化を示した例数は2例のみであり、第二試験では同じ用量でなら症状が認められなかったことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2 (第二試験結果)

群 (投与量 mg/kg/日)		0	0.50	2.24	10	
供試妊娠動物数		20	20	20	20	
母動物	一般状態		影響なし	影響なし	影響なし	
	死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	
	早産動物数	0	0	0	0	
	全胎児死亡・流産動物数	0	0	0	0	
	検査対象妊娠動物数	20	20	20	20	
	体重増加 (妊娠 0~21日)	123	135	130	125	
	摂餌量		影響なし	影響なし	影響なし	
	黄体数 (一腹当たり平均)	13.1	12.8	14.3	13.8	
	着床数 (一腹当たり平均)	12.3	12.6	12.6	12.2	
	吸収胚数 (一腹当たり平均)	0.25	0.35	0.70	0.80	
死亡胎児数 (一腹当たり平均)	0	0.05	0	0		
生存胎児数 (一腹当たり平均)	12.0	12.3	11.9	11.4		
検査胎児数		241	246 <sup>2)</sup> *	238	227	
性別 (雄/雌: %)		51/49	52/48	53/47	51/49	
体重 (平均 g)		3.27	3.35	3.32	3.42	
体長 (平均 cm)		3.64	3.61	3.58	3.65	
胎盤重量 (平均 g)		0.49	0.48	0.49	0.51	
外表 <sup>1)</sup>	奇形 血腫を伴う肢形成不全	0	0	0	2(0.9)	
生存胎児	検査胎児数		123	128 <sup>2)</sup> *	126	117
	奇形	後肢の形成不全	0	0	0	2(1.7) <sup>3)</sup>
	変異	腰肋骨	50(40.7)	39(30.5)*	47(37.3)	38(32.5)
		頸肋骨	0	0	0	1(0.9)
		胸椎体の分節	0	0	1(0.8)	1(0.9)
		肥厚・波状肋骨	7(5.7)	1(0.8)	2(1.6)	4(3.4)
		胸骨分節の断裂・変異形成・非対称	0	0	1(0.8)	3(2.6)
	化骨遅延	頭骨	31(25.2)	29(22.8)	32(25.4)	23(19.7)
		胸骨核	1(0.8)	7(5.5)	3(2.4)	4(3.4)
		第5中手骨	40(32.5)	42(32.8)*	45(35.7)	28(23.9)
胎児	内臓 <sup>1)</sup> 剖検検査胎児数		123	128 <sup>2)</sup> *	126	117
	異常	頭部及び頸部に血腫	0	0	1(0.8)	0
		体腔に血液	1(0.8)	1(0.8)	2(1.6)	1(0.9)
		腎盂拡張	0	2(1.6)	1(0.8)	0
		尾に円形の血腫	0	0	1(0.8)	0
	粗大切片標本検査胎児数		118	118	112	110
	奇形	口蓋裂	0	0	0	1(0.9)
		胃破裂	0	0	1(0.9)	0
		横隔膜ヘルニア	1(0.9)	0	0	0
	異常	肝の左葉に血腫	0	0	1(0.9)	0
腎盂拡張		2(1.7)	1(0.9)	2(1.7)	0	
腎盂・尿管拡張		2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)	0	
尿管拡張		0	1(0.9)	0	0	

1) 当該異常を有する胎児を示し、( )内はその検査胎児数に対する比率 (%)を示す。

2) 0.5mg/kg群の死亡胎児1例も集計に含めた。

3) 外表検査で所見が認められた胎児と同一

\* 発育障害胎児(小型児)を含めた値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### (3) グルホシネートのラットを用いた胎児及び生後発達に対する毒性試験

(毒性資料 No. 原体-39)

試験機関：

報告書作成年：1986年 [G L P 対応]

#### 【試験目的】

検体の純度 :  
試験動物 : ウィスター系 Hoe WISKf (SPF) ラット、 1 群交尾雌 20 匹  
(妊娠 0 日雌体重 ; 175 ~ 223g)  
試験期間 : 1985 年 11 月 ~ 1986 年 2 月  
投与期間 ; 10 日間 (妊娠 7 ~ 16 日)

#### 【試験方法】：

検体を蒸留水に溶解し、母動物に妊娠 7 日目から 16 日目までの 10 日間、投与容量 5 mL/kg で 0 (溶媒対照群)、0.5、2.24、10.0 mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与した。無処理の雌雄各 1 匹のラットを一晚同居させ交配させた。交尾の確認は交配の翌朝に採取した膣スメアの精子検査により行った。交尾が観察された雌を、無作為に対照群と投与群に配分した。精子が確認された日を妊娠 1 日とし、自然分娩させた。

#### 投与用量設定の理由：

#### 試験項目：

##### 母動物について

妊娠及び哺育期間 一般症状は毎日観察した。体重は妊娠 1 日から最終投与日まで毎週測定した。さらに分娩後にも測定した。摂餌量は交配後から屠殺まで毎日測定した。全母動物は自然分娩させた。分娩時に妊娠期間を求め生産児数及び死産児数も計数した。

屠殺時(分娩後 21 日後) 児動物を 21 日間哺育させた後、全母動物を屠殺し肉眼的病理検査を行った。心臓、肝臓、腎臓及び脾臓の各臓器重量を測定した。腎臓については縦方向に切開して腎盂拡張の有無を観察した。

## 児動物について

出生時 性別を判定し、体重を測定し外表奇形を観察した。

哺育期間(21日間) 一般症状を観察した。体重測定は出生時、4日目、7日目、以降週一回測定し、各時点での生存率も算出した。また、発育に関する指標として耳介の伸展、眼瞼開裂、切歯萌出、毛生を認めた日を記録した。

屠殺時(生後21日目) 肉眼的病理検査を行い、心臓、肝臓、腎臓及び脾臓の各臓器重量を測定した。腎臓については縦方向に切開して腎盂拡張の有無を観察した。外表異常を有した胎児についてのみ骨染色による骨格検査を行った。

## 【試験結果】

0.5及び2.24mg/kg群の母動物各1例は妊娠24日までに分娩しなかったため、翌25日目に屠殺した。剖検の結果、0.5mg/kg群の1例は空の着床痕のみが、2.24mg/kg群の1例は2個の吸収胚と正常な大きさまで生育した死亡胎児が1例みられた。これらは何らかの原因で妊娠が正常に維持できなかったためと考えられるが、発生頻度に用量との関連がないことから、投与に関連したものとは考えなかった。本試験の目的が児動物の発達に対する影響を観察することであることから、これらの母動物は以降の評価系から除外した。

### 1. 母動物に対する所見

母動物の妊娠期間は全群で差異はみられず(22.4~22.6日)、本試験機関におけるラットの背景データ(22.4~23.1日)と同様であった。一般症状観察において10mg/kg群の母動物2例に側臥位(lateral position)がみられたが、いずれも一日(投与7日目[妊娠13日目]、投与終了後3日目[妊娠19日])のみに観察され、試験期間を通じて一貫した症状ではなかった。本検体の経口投与後の吸収が速やかであることが知られていること(代謝資料1)からも、本所見の発現は投与によるものとは考えられなかった。その他の所見として、対照群を含め脱毛が散見されたが発生頻度に統計学的有意差は認められず、偶発的なものと考えられた。

摂餌量及び投与期間中における体重増加に検体による影響はみられなかった。

剖検時に腎盂拡張(片側性あるいは両側性)を示した動物が対照群、0.5、2.24及び10.0mg/kg群でそれぞれ1、3、2及び2例認められたが統計学的有意差は認められず投与に関連する変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2. 分娩に関する所見

出生児動物数、死産胎児数に対照群と各投与群の間で有意な差はみられなかった。妊娠期間、胎児の性比も全群で同等であった。

## 3. 児動物の哺育期間中の発育に対する所見

哺育期間中、全試験群の児動物の一般症状、体重推移に差異はみられなかった。10mg/kg 群の生存率がわずかに低下(対照群 97.7%, 10mg/kg 群 94%)したが、統計学的有意差は伴わず、背景データ(94.4%~99.1%)とほぼ同等であり、投与の影響とは見なさなかった。

発育に関する指標として耳介の展開、眼瞼開裂、切歯萌出、毛生を認めた日は対照群を含む全群で同様であった。

21 日間の哺育期間終了時の剖検において、腎盂の軽度拡張が対照群を含む全群に見られたが、統計学的有意差あるいは用量相関性は認められなかったことから検体投与との関連はないものと考えられた。

外表異常として2.24mg/kg群の雌児動物1例に小顎症がみられた。この児動物は分娩直後に死亡し、骨格検査では第7右肋骨の肥厚が観察された。

10mg/kg群の児動物1例では水頭症がみられ、骨格検査では前頭骨及び頭頂骨の突出が確認された。これらの異常を有する児動物も、発生頻度に用量との関連がみられず、投与に関連するものとは考えられなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ラットに 10mg/kg までの用量で投与したとき、母動物の一般観察項目、分娩、出生児動物の発育に何ら投与に関連する影響は認められなかった。したがって、母動物及び児動物における無毒性量は 10.00mg/kg/日であった。また、児動物の発達に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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与用量 (mg/kg/day)		0	0.50	2.24	10.00	
交配動物数		25	21	21	21	
受胎動物数		20	20	20	20	
生児を分娩した動物数 a		20	19	19	20	
母動物 a	一般症状	脱毛 2	脱毛 1、立毛 2	脱毛 2、立毛 2	脱毛 5、立毛 1、横臥 2	
	体重 c	--	--	--	--	
	摂餌量 c	--	--	--	--	
	剖検:腎盂拡張(両/片側)	1	3	2	2	
	臓器重量(心, 肝, 腎, 脾) c	--	--	--	--	
	妊娠期間(日)	22.4	22.6	22.6	22.4	
	分娩時	出生児動物数★(総数) d	12.4 (248)	12.2 (232)	12.1 (230)	12.2 (244)
		死亡胎児数★(総数) d	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (2)	0.1 (2)
		出生児動物 雄の割合 (%)	50.0	43	53	54
	児動物 b	体重 出生時 c	5.62	5.67	5.69	5.72
4日後 c		8.8	9.1	9.2	9.2	
7日後 c		12.3	12.9	12.8	12.7	
14日後 c		22.5	23.4	23.6	23.7	
21日後 c		34.0	35.6	35.1	35.9	
21日後生存率 (%) e		97.7	97.4	97.1	94.0	
21日後生存児動物数		242	227	224	229	
剖検:腎盂拡張(両/片側)		1	3	2	2	
臓器重量(心, 肝, 腎, 脾) c		--	--	--	--	
外表異常 小顎症		0	0	1	0	
水頭症	0	0	0	1		
内臓異常 腎盂拡張	5	4	2	4		

★: 児動物数/妊娠動物あたり -: 異常なし

a: 生児を分娩した母動物数 b: 出生生存児動物

c: Nemenyi/Dunnett 検定 d: Goodman 検定 e: Permutation 検定 いずれも有意差なし。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2)-2 グルホシネートのウサギにおける催奇形性試験

(毒性資料No.原体-40)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度

供試動物：未経産ヒマラヤウサギHoe:HIMK(SPFWiga)

6～7ヶ月齢 15匹/群 試験開始時体重 2547±203g

試験期間：投与期間 13日間 (1983年9月5日～11日9日)

試験方法：供試雌動物を、雄動物と交尾させ、精子が膣スメア中に検出された日を妊娠0日とした。下記の投与量に応じて検体を毎日蒸留水に溶解し、体重1kgあたり5mLの定容量で妊娠ウサギに妊娠7日目から19日目の間、毎日1回胃カテーテルを用いて強制経口投与した。妊娠29日にすべてのウサギを屠殺して以下の各項目について観察または検査した。

投与量：0 (蒸留水)、2、6.3、20 mg/kg/日

用量設定根拠；

観察・検査項目：

母動物；動物の行動及び一般状態は毎日観察し、体重は最初の3週間は毎週、それ以後は9日毎に測定した。妊娠29日にすべての雌ウサギを麻酔薬(T61-Hoechst<sup>®</sup>)の静脈注射によって屠殺し、帝王切開して黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数及び胎盤重量を検査し、測定した。さらに、母動物は帝王切開後に解剖し、その内臓を肉眼的に検査し、心、肝、腎および脾の各重量を測定した。

胎児；帝王切開で得た生存胎児は体重測定後、外表異常を検査し、次いで温度32℃、相対湿度60%の保育器内で24時間観察した。この期間中の死亡例は記録し、生存例はクロロホルムで屠殺して体長を測定し性別を確認した。母動物毎に生存胎児の約半数と早産胎児、流産あるいは子宮内死亡胎児をアルコール液に固定し骨格をアリザリンレッド Sで染色後、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児と3匹の未熟な胎児はブアン液で固定し、粗大

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

切片標本 (Wilson1965) を作製して内臓異常の有無を検査した。

結果および考察：結果を表に示す。

母動物；妊娠29日目に生存胎児を有していなかった母動物が20mg/kg群で4例、6.3 mg/kg群で1例みられた。20 mg/kg群の1例は投与開始10日目に痙攣がみられ切迫屠殺した。また、同群では妊娠20日目に早産した1例、帝王切開時に全胎児が死亡していた1例、着床痕のみが認められた1例がみられた。6.3 mg/kg群では1例が妊娠29日目に早産して死亡した。この動物については偶発的な変化と考えられた。

摂餌量の低下が20mg/kg群で妊娠第2週(対照群の39%、統計学的有意差なし)及び第3週(対照群の61%、統計学的に有意)、6.3mg/kg群で第2週(対照群の63%、統計学的有意差なし)及び第3週(対照群の85%、統計学的に有意)に認められた。平均体重は20 mg/kg群で妊娠20及び29日(いずれも対照群の94%)に低下し、統計学的有意差を伴っていた。6.3 mg/kg群では体重に変化はみられなかった。したがって、6.3mg/kg群でみられた摂餌量の低下は体重低下を伴わなかったことから、毒性とは考えなかった。

2.0 mg/kg群の母動物には何ら投与による影響は認められなかった。

#### 子宮内発育

妊娠29日目まで生存胎児を有していた母動物の子宮内観察所見では、投与による影響はみられなかった。

胎児；胎児の体重、体長、性比、外表、内臓及び骨格検査において投与による影響はみられなかった。

以上の結果より、検体の20mg/kg/日を妊娠ウサギに投与したときに摂餌量の低下及び体重の低下がみられたことから、母動物に対する無毒性量は 6.3 mg/kg/日と判断される。また、20mg/kg群で胚死亡の増加がみられたことから、胚/胎児に対する無毒性量も6.3 mg/kg/日と判断される。本剤に催奇形性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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果

群 (投与量 mg/kg/日)	0	2.0	6.3	20.0			
供試妊娠動物数	15	15	15	15			
母動物	一般状態 (飲水量/糞便の減少)	1	4	2	7		
	切迫屠殺動物数	0	0	0	1		
	早産動物数	0	0	1	1		
	全胎児死亡・流産動物数	0	0	0	2		
	検査対象妊娠動物数	15	15	14	11		
	体重増加 (妊娠 0~29日) (g)	327	245	287	206		
	摂餌量	所見なし	所見なし	妊娠第3週に低値	妊娠第3週に低値		
	黄体数 (一腹当たり平均)	7.9	8.3	8.2	8.2		
	着床数 (一腹当たり平均)	7.3	7.1	6.9	7.1		
	吸収胚数 (一腹当たり平均)	0.60	0.47	0.36	0.64		
死亡胎児数 (一腹当たり平均)	0	0.20	0.29	0.55			
生存胎児数 (一腹当たり平均)	6.7	6.4	6.2	5.9			
検査胎児数	101	99 <sup>2)</sup>	98 <sup>3)</sup>	91 <sup>4)</sup>			
性別 (雄%)	46	57	51	43			
体重 (平均 g)	42.1	41.8	42.7	40.4			
体長 (平均 cm)	9.5	9.4	9.6	9.3			
胎盤重量 (平均 g)	5.55	5.60	5.76	5.20			
24時間後の生存率 (%)	93.6	88.1	97.8	90.3			
胎児	外表 <sup>1)</sup> 奇形	0	1 (1.9)	0	0		
	脳ヘルニア	0	1 (1.9)	0	0		
	検査胎児数	53	54 <sup>2)</sup>	55 <sup>3)</sup>	62 <sup>4)</sup>		
	骨格 <sup>1)</sup>	奇形	0	1 (1.9)* <sup>5)</sup>	0	0	
		異常	頭頂骨の小裂	0	0	1 (1.8)	1 (1.6)
			第2脊椎右背面脊椎弓の断裂	0	1 (1.9)	0	0
			胸骨分節の癒合、異形成、位置異常	4 (7.6)	3 (5.5)	1 (1.8)	1 (1.6)
			尾椎骨の癒合	0	1 (1.9) <sup>5)</sup>	0	0
	変異	頸肋骨	2 (3.8)	0	5 (9.1)	0	
		腰肋骨	3 (5.7)	2 (3.7)	3 (5.5)	4 (6.5)	
内臓 <sup>1)</sup>	剖検検査胎児数(骨格検査用)	53	54 <sup>2)</sup>	55 <sup>3)</sup>	62 <sup>4)</sup>		
	異常	肺中間葉下部形成不全/肺癒着	5 (9.4)	7 (13.0)	12 (21.8)	9 (14.5)	
		心嚢内血液	0	1 (1.9)	0	0	
		腹腔内血液	0	0	3 (5.5)	0	
		胃内 体液充満及び膨張	0	1 (1.9)	0	1 (1.6)	
		腎下方、横方変位	0	1 (1.9)	3 (5.5)	0	
	粗大切片標本検査胎児数	48	45	43 <sup>2)</sup> *	29		
	異常	胃横変位、体液充満膨張	2 (4.2)	2 (4.4)	2 (4.7)	1 (3.5)	
両側性腎盂拡張		0	0	0	1 (3.5)		
腎下方、横方変位		3 (6.3)	1 (2.2)	4 (9.3)	3 (10.3)		

1): 当該異常を有する胎児を示し、( )内はその検査胎児数に対する比率 (%) を示す。

2): 3例、3): 11例、4): 26例の小型児、早産した生存胎児及び死亡胎児も集計に含めた。

5): 外表検査で所見が認められた胎児と同一。

Fisher test 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 13. 変異原性

#### (1) 遺伝子突然変異原性

##### (1)-1 グルホシネートを用いたDNA修復試験 (Rec-assay)

(毒性資料No.原体-41)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験期間：1981年3月17日～1981年4月24日

試験方法：枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H-17) 及び欠損株 (M-45) を用い、賀田らの方法に従ってDNA の損傷の誘発性を検査した。溶媒には蒸留水を用いた。結果の判定は、阻止帯の長さの差が3mmを越える場合を陽性とした。

試験結果：

薬 物	濃 度 ( $\mu$ g/well)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)	
		M-45	H-17		
グルホシネート	0	0	0	0	
	50	0	0	0	
	100	0	0	0	
	500	4.5	4.5	0	
	1000	7	7	0	
	5000	9.3	9	0.3	
	10000	9	9	0	
陰性 対照	HCl	1N, 50 $\mu$ l	14	13.8	0.2
	NaOH	1N, 50 $\mu$ l	8	8	0
	KM	50	9.5	9.5	0
陽性対照AF-2	5	12.3	6.8	5.5	

KM : Kanamycin

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

検体は、50-10000  $\mu$ g/wellの濃度でH-17株とM-45株間の生育阻止帯の長さの差が0.5mm 以内であった。一方、陽性対照のAF-2では両株の間に、明らかな生育阻止の差が生じた。

結 論：以上の結果より、検体にはDNA 損傷誘発性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(1)-2 グルホシネートの復帰変異原性試験

(毒性資料No.原体-41)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験期間：1981年3月17日－1981年4月24日

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA100、TA1537、TA1538及びTA98の5株ならびにトリプトファン要求性の *Escherichia coli* WP2 hcr<sup>-</sup> を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検査した。検体を溶解させるため蒸留水を用いた。

試験菌に対して毒性を示す 1000  $\mu$ g/プレートを最高濃度とした。

試験結果：次表に結果を示す。代謝活性化を含め、試験菌に対して毒性を示す濃度すなわち1000  $\mu$ g/plate を含む6濃度において、いずれも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照はいずれの試験菌株においても、復帰変異コロニー数が顕著に増加した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 細菌を用いた復帰変異性試験の結果

薬 剤	濃 度 ( $\mu$ g/プレート)	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート*					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照 (DMSO)	0	—	23	9	88	10	17	21
グノホシネート	0	—	31	8	103	10	12	24
	5	—	32	9	106	8	16	29
	10	—	29	8	99	10	17	26
	50	—	31	7	83	9	9	16
	100	—	26	5	58	8	8	16
	500	—	1	2	8	5	1	3
	1000	—	0	0	0	3	0	0
溶媒対照 (DMSO)	0	+	27	10	119	14	40	44
グノホシネート	0	+	33	13	105	17	37	47
	5	+	35	10	91	17	49	40
	10	+	27	13	137	15	40	44
	50	+	30	8	92	16	25	40
	100	+	25	7	78	12	25	29
	500	+	4	1	20	12	9	6
	1000	+	1	0	0	5	0	0
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	59		251		
		0.1	—					352
	2AA	0.5	—			108		22
		2	—		8		9	
		80	—	26				
	ENNG	5	—		78			
	9AC	80	—				871	
2NF	2	—					382	
2AA	0.5	+			302		173	
	2	+		112		121		
	80	+	1086					

\*: 数値は2つのプレートの平均値を示す

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

ENNG : 1-ethyl-2-nitro-3-nitrosoguanidine

9AC : 9-aminoacridine

2NF : 2-nitrofluorene

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(1)-3 グルホシネートの細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)

(毒性資料No.原体-42)

試験機関

報告書作成年 2001 年 [GLP 対応]

検体の純度： (グルホシネートアンモニウムとして)

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 株 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) と大腸菌 *E. coli* 1 株 (WP2uvrA) を用い、アロクロール 1254 で誘導した雄ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いてプレート法で変異原性を検索した。(但し試験 2 の S9 mix の存在下ではより感受性の高いプレインキュベーション法で実施)。

検体は滅菌蒸留水で溶解、調製し、処理容量は 0.1 ml/プレートとした。試験 1 では 0.08~250 µg/プレートの 6 濃度で実施した。試験 2 では試験 1 の結果からサルモネラ 4 菌株については 6.25~200 µg/プレート、大腸菌 WP2uvrA については 3.125~100 µg/プレートの各々 6 濃度で実施した。各用量 3 枚のプレートを用いた (溶媒対照のみ 5 枚のプレート)。陽性対照試験および溶媒対照試験も同時に実施した。37℃で 72 時間培養後、復帰変異コロニーを計数した。なお試験 2 の S9 mix の存在下のプレインキュベーション法では、プレート播種前に菌株懸濁液に検体及び S9 mix を加え 37℃で 1 時間振盪培養した。

溶媒対照に比し 2~3 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められ、再現性のある正の濃度反応関係がある場合に変異原性を有すると判定した。

濃度設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結果：試験1の結果を表2、試験2の結果を表3に示した。

2回の独立した復帰突然変異試験の結果、S9 mixの有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの処理濃度においても再現性のある復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では、明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上、グルホシネートは代謝活性化を含む本試験条件下において復帰突然変異誘発性を有しないと考えられる。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1 復帰突然変異試験成績 (濃度設定試験：プレート法)

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート
			TA100
溶媒対照 (蒸留水)	0.1 ml	—	126
検 体	1.6		145
	8		132
	40		103
	200		72
	1000	b 5	
陽性対照 $\text{NaN}_3$	2		685
溶媒対照 (蒸留水)	0.1 ml	+	136
検 体	1.6		131
	8		141
	40		150
	200		84
	1000	b 6	
陽性対照 2-AA	5		1989

(表中の値は3枚のプレートの平均値、但し溶媒対照のみ5プレートの平均値)

$\text{NaN}_3$  : アジ化ナトリウム, 2-AA : 2-アミノアントラセン

b : 抗菌作用あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2 復帰突然変異試験成績 (試験 1: プレート法)

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (蒸留水)	0.1 ml	-	136	20	12	29	16
検 体	0.08		129	17	9	37	21
	0.4		141	23	12	36	17
	2		130	18	10	37	23
	10		158	18	12	25	16
	50		136	23	7	22	16
	250		86	6	b	14	13
陽性対照 NaN <sub>3</sub>	2	+	826	710	1049	1477	329
NF	5						
9-AA	50						
NQO	2						
溶媒対照 (蒸留水)	0.1 ml	+	162	20	16	38	19
検 体	0.08		153	19	17	39	16
	0.4		167	25	14	32	17
	2		163	21	13	37	24
	10		167	19	11	41	9
	50		158	19	6	31	11
	250		75	5	4	14	11
陽性対照 2-AA	5	+	2504	230	601	562	540
	10						
B(a)P	10						

(表中の値は 3 枚のプレートの平均値、但し溶媒対照のみ 5 プレート平均)

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム, NF: ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン, NQO: 4-ニトロキノリン 1-オキシド

2-AA: 2-アミノアントラセン, B(a)P: ベンゾ(a)ピレン

b: 抗菌作用あり、空欄: 未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3 復帰突然変異試験成績 (試験 2 : S9 mix 非存在下 : プレート法、  
S9 mix 存在下 : プレインキュベーション法)

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (蒸留水)	0.1 ml	-	101	27	18	32	21	
検 体	3.125				24			
	6.25		114	28	14	36	23	
	12.5		132	26	19	29	15	
	25		134	46	14	31	20	
	50		104	37	17	16	18	
	100		97	33	11	20	17	
200	58		22		11	15		
陽性対照				765	671		1382	
NaN <sub>3</sub>	2							
NF	5							
9-AA	50						185	
NQO	2			1148				
溶媒対照 (蒸留水)	0.1 ml	+	116	24	26	42	19	
検 体	3.125				14			
	6.25		112	21	17	43	15	
	12.5		102	27	19	34	13	
	25		101	19	21	22	24	
	50		94	14	7	17	27	
	100		94	16	11	14	23	
200	48		6		14	9		
陽性対照				201	84			100
2-AA	5							
	10			161				
B(a)P	10				208			

(表中の値は 3 枚のプレートの平均値、但し溶媒対照のみ 5 プレート平均)

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム, NF : ニトロフルオレン

9-AA : 9-アミノアクリジン, NQO : 4-ニトロキノリン 1-オキシド

2-AA : 2-アミノアントラセン, B(a)P : ベンゾ(a)ピレン

b : 抗菌作用あり、空欄 : 未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### (1) -4 グルホシネートのマウスリンパ球細胞を用いた突然変異原性試験

(毒性資料No.原体-43)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験期間：1984年8月20日～1984年10月16日

目的及び原理：本試験の目的は検体について、マウスリンパ球細胞のチミジンキナーゼ(TK)座に正突然変異を誘発する能力があるかどうかを評価することである。評価はTK変異株(TK<sup>-/-</sup>)のみがチミジン類似物質(TFT)の存在下で増殖できるという性質を利用して行う。TFTの存在下では正常なTK(TK<sup>+/-</sup>)はTFTをリン酸化し、取り込んだ結果DNA合成を阻害し、細胞死をひきおこすが変異したTK(TK<sup>-/-</sup>)はチミジンを經由しない新生合成経路によってDNA合成を行うため、生存することができるという原理から、コロニーを形成する細胞をTK<sup>-/-</sup>に変異したものと判断するものである。

試験方法：継代培養したマウスリンパ球細胞L5178Y TK<sup>+/-</sup>を用いた。

検体の溶媒は滅菌脱イオン水を用いた。試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性試験から、本試験の濃度は非代謝活性化法及び代謝活性化法の両試験共に5000  $\mu$ g/ml までとした。試験とも2回実施した。全コロニー数と変異株の全コロニー数から、突然変異誘発頻度を算出した。

試験結果：結果を表に示す。1回目の非代謝活性化試験では、5000  $\mu$ g/ml 群のうち、突然変異誘発頻度の1データが陽性と陰性の境界線上にあったため、その再現性を確認する目的で2回目の試験を行ったところ、2回目の試験では突然変異誘発頻度は溶媒対照と同程度であった。また、代謝活性化試験では1回目の試験では変異原性は認められなかったが、溶媒対照群の突然変異誘発頻度にバラツキがあった。2回目の試験の結果も突然変異誘発頻度に増加はみられず、溶媒対照群でのバラツキはみられなかった。

一方、陽性対照のEthylmethanesulfonate及び3-Methylcholanthreneは、突然変異誘発頻度を著しく増加させた。

以上の結果より、本試験条件下において検体のマウスリンパ球細胞を用いた突然変異性は陰性であり、変異原性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 マウスリンパ球細胞を用いた突然変異原性試験結果（第2回目の試験結果）

(平均値)

S-9 mixの有無	薬物	濃度 (μg/ml)	変異体の全コロニー数	全コロニー数	相対増殖度 (%)	突然変異誘発頻度 (×10 <sup>-6</sup> )
-	陰性対照 (滅菌脱イオン水)	0	69.5	626.0	100.0	22.2
	グルボシネート	500	77.5	518.5	89.7	30.1
		2000	91.0	684.0	96.1	26.6
		3000	74.5	614.5	76.4	24.2
		4000	86.5	639.0	78.9	27.2
		4500	70.0	588.5	81.9	23.5
		5000	106.0	650.7	67.9	32.5
	陽性対照 EMS	0.25 *	790.5	399.0	53.5	396.2
		0.40 *	1111.0	367.0	37.3	609.2
+	陰性対照 (滅菌脱イオン水)	0	108.5	523.5	100.0	41.7
	グルボシネート	300	138.5	568.5	84.3	48.6
		1000	150.0	581.5	87.7	52.8
		2000	96.5	565.5	106.7	34.5
		3000	118.0	501.0	80.8	47.3
		4000	122.5	586.0	85.7	41.8
		5000	140.5	604.5	77.0	46.5
	陽性対照 MCA	2.5	572.0	437.0	48.0	262.0
		4.0	673.0	365.0	36.8	369.9

\* : μl/ml

相対増殖度：培養期間およびクローニング期間を通じて示された溶媒対照に対する検体投与群の増殖の割合；  
 [培養時における溶媒対照の平均増殖度に対する検体投与群の割合(%) ] × [溶媒対照の平均平板効率に対する検体投与群の割合(%) ] ÷100

培養時における増殖度：培養期間中の増殖率；  
 [1日目の細胞数/播種した細胞数(3×10<sup>5</sup>) ] × [2日目の細胞数/1日目に調整した容量密度 (約3×10<sup>5</sup>) ]

平板効率：クローニング用培地でのコロニーの増殖率(%)；  
 [全コロニー数/播種した細胞数(600)] ×100 %

突然変異誘発頻度：変異体コロニーの誘発の頻度；  
 (変異株の全コロニー数/全コロニー数) × [変異体誘発培地に播種した細胞数(3×10<sup>6</sup>)/クローニング用培地に播種した細胞数(600)]

EMS：Ethylmethanesulfonate

MCA：3-Methylcholanthrene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(1)-5 グルホシネートの哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験  
(HGPRT 前進突然変異試験)

(毒性資料No.原体-44)

試験機関：

報告書作成年：1989 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験方法：チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化系 (フェノバルビタールと  $\beta$ -ナフトフラボンで誘導したラット S9 mix) の存在下および非存在下で、HGPRT 遺伝子座の遺伝子前進突然変異試験を実施した。検体は培養液に希釈、調製し、S9 mix の非存在下で 625~10000  $\mu\text{g/mL}$ 、S9 mix 存在下で 1250~8000  $\mu\text{g/mL}$  の濃度範囲で試験を実施した。検体処理は 37°C、3 時間とした。検体処理後、細胞を再播種して 6 日または 9 日間培養した。同時に一部の細胞を播種し、生存率を求めた。その後、6-チオグアニンを含む選択培地に再播種し、さらに少なくとも 6 日培養後に Giemsa 染色し突然変異コロニーを計数した。各用量 5 枚のプレートを用いた。同時に 6-チオグアニンを含まない培地に細胞を播種し、コロニー形成率を求めた。試験は再現性をみるため試験日を変えて 2 回実施した。その結果、用量相関性があり再現性のある突然変異誘発頻度の増加 (溶媒対照の 5 倍以上) がみられた場合を変異原性陽性と判定した。

濃度設定根拠：

結果：1 回目の試験結果を表 2 に、2 回目の結果を表 3 に示した。

2 回の試験共、S9 mix の非存在下では最高濃度 (10000  $\mu\text{g/mL}$ ) の生存率が溶媒対照の 60%と軽度の細胞毒性を示した。一方、S9 mix 存在下では最高濃度 (8000  $\mu\text{g/mL}$ ) の生存率は溶媒対照の約 10%と強い毒性がみられた。

独立した 2 回の突然変異試験の結果、S9 mix の有無にかかわらず突然変異誘発頻度の用量相関性のある明らかな増加は認められず、用量間には有意な差は認められなかった。

一方、陽性対照群では、突然変異誘発頻度の有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上、グルホシネートは、哺乳動物細胞を用いての代謝活性化を含む本試験条件下において遺伝子突然変異誘発性を有しないと考えられる。

表 1. 予備試験成績（細胞毒性の確認）

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	S9 Mix の有無	相対的生存率 (%)
溶媒対照	0	-	100
検 体	39.1		99
	313		98
	625		98
	1250		89
	2500		77
	5000		74
	10000		62
溶媒対照	0	+	100
検 体	39.1		109
	625		95
	1250		97
	2500		86
	5000		75
	10000		0

表 2. 突然変異試験成績 (1 回目試験)

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	S9Mix の 有無	相対的 生存率 (%)	相対的コロニ ー形成率 (%)		平均突然変異誘発 頻度 ( $\times 10^{-6}$ )		
				6 日後	9 日後	6 日後	9 日後	
溶媒対照	0	-	100	100	100	28.3	25.5	
検 体	625		96	90	95	31.3	34.4	
	1250		87	94	97	10.8	25.4	
	2500		76	93	104	32.8	27.5	
	5000		63	93	98	28.4	31.2	
	10000		60	78	85	25.9	19.3	
陽性対照 (EMS)	5 (mM)		82	89	87	720.0	635.3	
	10 (mM)		48	73	85	1391.2	1356.3	
溶媒対照	0		+	100	100	100	32.5	31.2
検 体	1250			107	88	101	40.5	27.5
	2500	99		85	102	37.2	34.0	
	5000	86		93	94	25.5	26.9	
	6000	76		96	102	18.4	22.6	
	7000	50		97	101	49.0	34.2	
	8000	12		68	105	17.4	24.1	
陽性対照 (DMBA)	5	59		80	92	334.4	436.1	
	10	19		68	92	1211.5	992.1	

表 3. 突然変異試験成績 (2 回目試験)

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	S9Mix の 有無	相対的 生存率 (%)	相対的コロニ ー形成率 (%)		平均突然変異誘発 頻度 ( $\times 10^{-6}$ )		
				6 日後	9 日後	6 日後	9 日後	
溶媒対照	0	-	100	100	100	7.6	18.6	
検 体	625		93	95	97	2.3	7.2	
	1250		88	102	102	10.7	13.7	
	2500		76	103	105	6.4	8.9	
	5000		67	89	99	7.3	16.4	
	10000		60	79	98	2.8	21.4	
陽性対照 (EMS)	5 (mM)		72	98	91	427.5	633.3	
	10 (mM)		51	73	89	1116.4	1265.1	
溶媒対照	0		+	100	100	100	4.5	10.8
検 体	1250			107	95	104	2.4	11.6
	2500	102		98	108	13.8	17.8	
	5000	92		99	105	2.3	6.9	
	6000	82		99	103	20.5	11.7	
	7000	49		89	94	7.6	2.6	
	8000	10		73	94	3.1	2.5	
陽性対照 (DMBA)	5	59		86	94	468.4	556.8	
	10	25		83	92	954.1	1032.7	

EMS : エチルメタンサルホネート

DMBA : ジメチルベンズアントラセン



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(1) - 6 グルホシネートのSaccharomyces cerevisiaeを用いた遺伝子変換

- DNA修復試験

(毒性資料No.原体-45)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験期間：1984年5月10日～1984年5月14日

目的及び原理：本試験は酵母Saccharomyces cerevisiaeの異なる染色体上に存在する Ade 2及び Trp 5 の遺伝子座において誘発された遺伝子変換について検討することを目的とする。

使用酵母菌株は対立遺伝子をヘテロにもつ二倍体であり、Ade 2 及びTrp 5 はアデニン及びトリプトファンを生育の際に必要な遺伝子である。

従って、それぞれアデニンあるいはトリプトファンを含む選択培地で増殖させた場合、前者で増殖したコロニー数からTrp 5 における変換変異の誘発性を、後者で増殖したコロニー数からAde 2 の変換変異の誘発性を判定するものである。

試験方法：試験菌株は、酵母Saccharomyces cerevisiae D4を用いた。

本試験の濃度は予備試験にもとづき、少なくとも30%の生存率を示す濃度を最高濃度として、非代謝活性化法ならびに代謝活性化法の両試験共に、1000、2500、5000、10000  $\mu\text{g/ml}$ とした。検体を溶解させるために滅菌脱イオン水を使用した。

検定に用いる酵母は前培養処理を施し完全増殖培地と選択培地に播いた。完全培地のプレートは希釈した菌懸濁液中の全菌数を計数し、選択培地では変換変異した菌数を希釈液より計数した。

選択培地はアデニンを含む最小培地とトリプトファンを含む最小培地とし、それぞれに生育したコロニー数と完全培地に生育したコロニー数の比を求めて前者をtrp 5 遺伝子座における変換変異体頻度、後者をade 2 遺伝子座における変換変異体頻度として表わした。

試験結果：結果を表に示す。陰性対照群と検体処理群との間に変換変異体頻度に関し有意な差は見られなかった。一方、陽性対照群は陰性対照に比較し、有意に変換変異体頻度を増加させた。

検体は、代謝活性化の有無にかかわらず Saccharomyces cerevisiae 株に遺伝子変換を誘発させず、本試験条件下で変異原性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 *Saccharomyces cerevisiae* を用いた遺伝子変換-DNA修復試験結果

S-9 mixの有無	薬物	濃度 μg/ml	完全培地における 生育コロニー数	相対生存率 (%)	選択培地における 生育コロニー数		変換変異体頻度 ( $\times 10^{-5}$ )	
					+ ade	+ trp	trp 5 遺伝子座	ade 2 遺伝子座
-	陰性対照 (滅菌脱イオン水)	0	90.50	100	20.50	20.50	2.27	2.27
	グルホシネート	1000	94.00	100	22.25	23.00	2.37	2.45
		2500	101.25	100	22.00	24.25	2.17	2.40
		5000	70.25	78	15.75	18.50	2.24	2.63
		10000	29.25	32	4.75	5.75	1.62	1.97
	陽性対照 MMS	84.5	95.25	100	↑63.75	↑70.25	6.69	7.38
+	陰性対照 (滅菌脱イオン水)	0	86.50	100	22.75	21.25	2.63	2.46
	グルホシネート	1000	92.50	100	22.50	21.25	2.43	2.30
		2500	88.25	100	19.75	14.75	2.24	1.67
		5000	78.25	90	19.00	10.25	2.43	1.31
		10000	58.75	68	16.25	13.75	2.77	2.34
	陽性対照 CP	259	97.75	100	↑ 53.75	↑ 58.75	5.50	6.01

生育コロニー数は4枚のプレートの平均値

↑ : P < 0.01、 ↑↑ : P < 0.001 ( $\chi^2$ 検定)

変換変異体頻度 trp 5 遺伝子座 : +ade 選択培地における平均生育コロニー数と完全培地上における平均生育コロニー数を $10^4$ 倍した値の比

ade 2 遺伝子座 : +trp 選択培地における平均生育コロニー数と完全培地上における平均生育コロニー数を $10^4$ 倍した値の比

MMS : Methylmethanesulfonate

CP : Cyclophosphamide

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(1) - 7 グルホシネートのSchizosaccharomyces pombeを用いた

in vitro遺伝子突然変異原性試験

(毒性資料No.原体-46)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験期間：1984年4月5日～1984年4月9日

目的及び原理：半数体酵母の変異株 (Schizosaccharomyces pombe) は変異が誘発された株のコロニーと変異が誘発されない株のコロニーを色で判別できる性質を有している。この性質を利用して、検体の遺伝子突然変異誘発性を検討した。

試験方法：試験菌株は、酵母Schizosaccharomyces pombe (SP ade 6-60/rad 10-198、h-)を用いた。

本試験の濃度は予備試験にもとづき、菌の生存率が少なくとも50%を示す濃度を最高濃度とし、非代謝活性化法ならびに代謝活性化法の両試験共に125、250、500及び1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とした。検体の溶媒には滅菌脱イオン水を用いた。

検定に使用する酵母は、培養処理を施して生理食塩液の懸濁液とした。

菌懸濁液及び検体溶液を混合したそれぞれの試験溶液を4時間振盪培養後希釈してプレートに播き4日間インキュベート後、全コロニー数及び変異コロニー数を計測した。

全コロニー数と変異コロニー数の比を求めて変異の出現頻度とした。

試験結果：次表に結果を示す。検体の最高濃度 (1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) におけるSchizosaccharomyces pombeの生存率は、代謝活性化系の非存在下では86%、存在下では91%であった。

検体の突然変異の出現頻度は、すべての濃度群において陰性対照と比較して、有意な差は認められなかった。

一方、陽性対照のDimethylnitrosamine 及び Methylmethanesulfonateでは、突然変異の出現頻度が有意に増加した。

以上より、検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、Schizo-saccharomyces pombe に遺伝子突然変異を誘発させず、本試験条件下で変異原性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 Schizosaccharomyces pombe を用いたin vitro遺伝子突然変異原性試験結果

S-9 mixの有無	薬物	濃度 μg/ml	相対生存率 (%)	変異コロニー数	全コロニー数	変異誘発頻度(×10 <sup>-4</sup> )
-	陰性対照 (滅菌脱イオン水)	0	100	9	57435	1.57
	ゲルボシネート	125	100	9	57715	1.56
		250	100	6	61810	0.97
		500	100	8	59710	1.34
		1000	86	10	49175	2.03
	陽性対照 MMS	84.5	40	47	22855	↑20.56
+	陰性対照 (滅菌脱イオン水)	0	100	8	61320	1.30
	ゲルボシネート	125	97	10	59325	1.69
		250	100	9	62055	1.45
		500	96	8	58625	1.36
		1000	91	5	55720	0.90
	陽性対照 DMNA	375	59	21	36330	↑5.78

相対生存率 : (各濃度の生存率×100)÷対照の生存率  
 変異コロニー数 : 14枚のプレートの白色コロニー数の平均値  
 全コロニー数 : 4枚のプレートの平均コロニー数×10  
 変異頻度 : 全コロニー数と変異コロニー数の比  
 ↑: P< 0.001 (χ<sup>2</sup>検定)  
 MMS : Methylmethanesulfonate  
 DMNA : Dimethylnitrosamine

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## (2) 染色体異常誘発性

### (2)-1 グルホシネートの培養ヒトリンパ球細胞を用いた

#### in vitro 染色体異常誘発性試験

(毒性資料No.原体-47)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験期間：1984年4月18日～1984年7月16日

試験方法：健康な男性から採取した血液から得たリンパ球細胞を試験に用いた。

本試験の濃度は、予備試験の結果にもとづき、非活性化ならびに活性化法とも、0、1、10、100 及び1000  $\mu$ g/mlとし、検体の溶媒に滅菌脱イオン水を用いた。

各濃度で約100個の分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ、切断、断片、欠失、内部交換、対称相互交換、ならびに非対称相互交換に分類し計測し、これらの計数値をもとにギャップを含む総染色体異常およびギャップを除く総染色体異常の各々の出現頻度を計算した。

試験結果：結果を表に示す。検体投与群の染色体異常の出現頻度は、代謝活性化の有無に関係なく、またギャップを含めた場合、含めない場合及び検体のいずれの濃度においても溶媒対照と比較した結果、有意差はなかった。

一方、陽性対照として用いたMitomycin C及びCyclophosphamideでは顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果から、本試験条件下では、染色体異常誘発性はなく、検体の変異原性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 培養ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	処理 時間	回収 時間	観察 細胞 数	S-9 mix の有無	異常を有する細胞数							ギャップを 含む総異常 出現頻度(%)	ギャップを 除く総異常 出現頻度(%)		
						G	B	F	D	IC	sIC	aIC				
溶媒対照(水)	0	3	23	97	-	1	0	1	0	0	0	0	2(2.06)	1(1.03)		
ゲルボシネート	1			99		1	0	1	0	0	0	0	0	2(2.02)	1(1.03)	
	10			99		1	0	0	0	0	0	0	0	1(1.01)	0	
	100			99		0	0	1	0	0	0	0	0	1(1.01)	1(1.01)	
	1000			91		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
陽性対照(MMC)	2			106		4	2	0	0	0	0	14	20	↑40(37.74)	↑36(34.00)	
溶媒対照(水)	0			102		+	1	0	0	0	0	0	0	0	1(0.98)	0
ゲルボシネート	1			102			1	0	0	0	0	0	0	0	1(0.98)	0
	10			100			2	0	0	0	0	0	0	0	2(2.00)	0
	100			99			1	0	0	0	0	0	0	0	1(1.01)	0
	1000			91			1	0	0	0	0	0	0	0	1(1.10)	0
陽性対照(CP)	35			99			10	2	3	0	0	2	12		↑29(29.30)	↑19(19.20)

G (gap) : ギャップ  
 B (break) : 切 断  
 F (fragment) : 断 片  
 D (deletion) : 欠 失  
 IC (intrachange) : 内部交換  
 sIC (symmetric interchange) : 対称相互交換  
 aIC (asymmetric interchange) : 非対称相互交換

MMC : Mitomycin C、CP : Cyclophosphamide  
 ↑ :  $P < 0.001$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## (2)-2 グルホシネートのヒト末梢血培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(毒性資料No.原体-48)

試験機関：

報告書作成年：1990 年 [G L P 対応]

検体の純度：

試験方法：ヒトのリンパ球を用い、染色体異常誘発性を薬物代謝酵素系（フェノバルビタールとβ-ナフトフラボンで誘導したラット S9 mix）の存在下および非存在下で検索した。検体の溶媒は培養液とした。

S9 mix 非存在下では検体処理開始から 24 時間培養後に染色体標本を作製した。S9 mix 存在下では検体を 2 時間処理し、検体処理後新しい培地に交換して、検体処理開始から 12 及び 24 時間培養後に染色体標本を作製した。試験濃度は S9 mix の非存在下、存在下共に 46.4-10000 µg/mL とした。溶媒対照ならびに陽性対照（MMC：マイトマイシン C (-S9) 及び CPA：シクロホスファミド (+S9)) を同時に試験した。

標本作製前 3 時間にはコルヒチン処理を行った。すべて各濃度あたり 2 系列で培養した。各 3 濃度の標本を評価の対象として選抜し、1 濃度あたり 200 個の分裂中期像を観察した。そしてギャップを除く構造異常を有する細胞の出現頻度が用量相関的に増加した場合、変異原性陽性と判定した。

濃度設定根拠：

結果：S9 mix 非存在下における試験結果を表 1 に、S9 mix 存在下での結果を表 2 に示した。

S9 mix 非存在下 24 時間処理では 10000 µg /mL で分裂指数の明らかな低下がみられた（溶媒対照の 17%）。一方、S9 mix 存在下では最高濃度で分裂指数の低下傾向（溶媒対照の 40~65%）がみられたものの評価しうる範囲であった。この分裂指数の結果から、S9 mix 非存在下では 1000, 2150 及び 4640 µg /mL 区、S9 mix 存在下では 2150, 4640 及び 10000 µg /mL 区の各 3 濃度を染色体異常の標本観察の対象として選抜した。

標本観察の結果、S9 mix 非存在下での 24 時間処理及び培養、S9 mix 存在下での 2 時間処理及び 12、24 時間培養のいずれの条件においても、ギャップを除く構造異常を有する細胞の出現頻度の増加は全く認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

一方、陽性対照として用いた MMC (-S9) および CPA (+S9) は構造的染色体異常の明らかな増加を誘発した。

以上、グルホシネートは代謝活性化を含む本試験条件下でのヒトのリンパ球に対して、染色体異常誘発性を有さないと考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 染色体異常試験結果 — S9 mix 非存在下 (非代謝活性化)

薬剂	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	処理時間	標本作製時間	S9 mix の有無	分裂指数 (%)#	観察細胞数	ギャップ	構造異常の分類						構造異常 頻度 (%)		
								染色体型		染色分体型		切断	その他	ギャップ		
								欠失	置換	欠失	置換			含む	含まない	
溶媒対照	0				100	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	
検体	46.4	24	24	—	157											
	100				143											
	215				63											
	464				130											
	1000				123	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	
	2150				60	200	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0	
	4640				57	130	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	
10000	17															
陽性対照 (MMC)	0.3				30	145	6	0	0	11	5	6	0	15.9 **	13.8 **	

MMC : マイトマイシン C, CPA : シクロホスファミド

分裂指数 (%) # : 溶媒対照に対する%

Fisher 直接確率計算法 \*\* :  $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2 染色体異常試験結果 - S9 mix 存在下 (代謝活性化)

薬剤	濃度 (µg/mL)	処理時間	標本作製時間	S9 mixの有無	分裂指数 (%)#	観察細胞数	ギャップ	構造異常の分類						構造異常頻度 (%)				
								染色体型		染色分体型		切断	その他	ギャップ				
								欠失	置換	欠失	置換			含む	含まない			
溶媒対照	0				100	200	0	0	0	1	0	2	0	1.5	1.5			
検体	46.4	2	12	+	113													
	100																	
	215							104										
	464							100										
	1000							109										
	2150							91	200	1	0	0	1	0	0	0	1.0	0.5
	4640							57	200	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0
	10000							65	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
陽性対照 (CPA)	15 30							17 17	128	1	0	0	8	1	3	0	10.2 **	9.4 **
溶媒対照	0				100	200	0	0	0	2	0	0	0	1.0	1.0			
検体	46.4	2	24	+	91													
	100							100										
	215							100										
	464							82										
	1000							109										
	2150							84	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	4640							98	200	0	0	0	1	0	1a	1a	1.0	1.0
	10000							40	179	0	0	0	0	0	1	0	0.6	0.6
陽性対照 (CPA)	15							13	114	4	0	0	11	2	3	0	16.7 **	13.2 **

MMC : マイトマイシン C, CPA : シクロホスファミド a : 同一の細胞と考えられる。

分裂指数 (%) # : 溶媒対照に対する%

Fisher 直接確率計算法 \*\* : 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### (3) グルホシネートのラット肝初代培養細胞を用いた不定期DNAの合成試験

(毒性資料No.原体-49)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験期間：1984年7月24日～1984年10月2日

目的及び原理：本試験はラット肝初代培養細胞を用いて不定期DNA合成能を測定し、検体によるDNAの損傷性を検討することである。ラット肝から分離された新しい肝細胞は少数の細胞のみがS期に入るため、培地に<sup>3</sup>Hチミジンが加えられていても核DNAにとりこまれる放射能はわずかであるかまたは全く取り込まれない。検体の添加によって損傷を受けている場合は修復反応をおこすために、DNAの合成がおこる。この際のDNAへの<sup>3</sup>Hチミジンの取り込み量を定量することによって不定期DNA合成能を判定した。

試験方法：フィッシャー F344/DuCrj 系成熟雄ラットの肝初代培養細胞を用いた。検体の溶媒として滅菌脱イオン水を用いた。検体濃度は肝細胞の生存率から5240 μg/mlまでとした。結果は核あたりの粒子数を計測し、平均核粒子数が6.63以上、または、20以上の粒子を含む核が少なくとも10%以上のどちらか一つを満たし、用量依存性があれば陽性とした。

試験結果：結果を表に示す。検体は26.2～5240 μg/mlの濃度範囲で核あたりの粒子数を増加させなかった。一方、陽性対照の2-Acetylaminofluoreneは核あたりの粒子数を著しく増加させた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体の初代ラット肝培養細胞を用いた不定期DNA合成能は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	UDS銀粒子数 /核	6ヶ以上の銀粒 子を有する核 の平均 (%)	20ヶ以上の銀 粒子を有する 核の平均 (%)	2時間後の 生存率 (%)
陰性対照 滅菌脱イオン水	0	0.63	0.0	0.0	100.0
ケルホシネート	26.2	0.49	0.0	0.0	ND
	52.4	0.64	0.7	0.0	108.1
	105	0.57	0.0	0.0	103.8
	262	0.58	0.0	0.0	102.7
	524	0.69	0.0	0.0	88.0
	1050	0.67	0.0	0.0	65.2
	2620	0.47	0.0	0.0	53.3
	5240	0.56	0.7	0.0	39.5
陽性対照 2-AAF	0.1	14.28	80.7	26.7	79.0

UDS : カバーガラス3枚の核当たりの銀粒子数の平均値 (150 細胞)

生存率 : 単位面積あたりの処理群の生存細胞数 / 陰性対照群の生存細胞数 X 100 (%)

2-AAF : 2-Acetylaminofluorene

ND : 測定せず

陰性対照群の細胞質の平均銀粒子数 = 1.74

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### (4) グルホシネートのマウスにおける小核試験

(毒性資料 No. 原体-50)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年： 1986 年

検体の純度 :

試験系 : NMRI系マウス、 1群雌雄各5匹

(試験開始時: 7~8 週齢、体重 雌 23~34g 雄 21~29g)

試験期間 : 投与後 24、48、72 時間

#### 【試験方法】

検体の投与量は、雌雄 3 匹からなる群に 200, 250, 300, 350 および 400mg/kg を経口投与した予備試験に基づいた。400 mg/kg 体重の濃度で経口投与したところ、一部に死亡例がみられた。従って、本試験の最高投与用量として 350 mg/kg 体重を選択した。

検体を脱イオン水に溶解して、1 群雌雄各 5 匹のマウスに 100、200、あるいは 350mg/kg を 1 回経口投与し、24、48、72 時間後に屠殺し、大腿骨の骨髄を摘出した。

陽性対照として脱イオン水に溶解したシクロホスファミドの50mg/kgを検体と同様に腹腔内投与した。24時間後に屠殺し、大腿骨の骨髄を摘出した。

投与容量は、全投与群ともに10mL/kgとした。

Schmidの方法を用いて検査用の塗抹標本を作製した。標本を染色後、光学顕微鏡を用いて評価した。1動物につき1000個の多染性赤血球を観察し、同時に正染性赤血球数も観察した。

#### 【試験結果】

##### 1) 一般症状及び剖検

350 mg/kg 群では、30 匹中雌 2 匹が死亡したため、350 mg/kg 体重の用量で投与した別の雌 2 匹と交換した。

剖検では 350 mg/kg 体重群の 30 匹中 4 匹で腸管内の黄色(泡状)液体が認められた。

## 2) 突然変異誘発性

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE% (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE)% (平均値±SD)	
24時間	陰性対照	0	雄	5	0.34±0.05	103±11	
			雌	5	0.08±0.13	131±16	
	検体	100	雄	5	0.36±0.23	109±10	
			雌	5	0.22±0.11	137±21	
		200	雄	5	0.24±0.17	101±10	
			雌	5	0.08±0.08	129±6	
		350	雄	5	0.20±0.07	91±22	
			雌	5	0.16±0.15	129±26	
	陽性対照 シクロホスファミド <sup>®</sup>	50	雄	5	6.46±1.34 ↑*	92±9	
			雌	5	3.14±0.56 ↑*	88±15 ↑*	
48時間	陰性対照	0	雄	5	0.32±0.13	84±24	
			雌	5	0.20±0.16	117±7	
	検体	100	雄	5	0.34±0.13	108±15	
			雌	5	0.16±0.15	103±21	
		200	雄	5	0.30±0.12	108±10	
			雌	5	0.22±0.13	112±22	
	350	雄	5	0.32±0.23	96±10		
		雌	5	0.22±0.13	126±15		
	72時間	陰性対照	0	雄	5	0.24±0.09	101±18
				雌	5	0.14±0.05	144±19
検体		100	雄	5	0.24±0.13	117±18	
			雌	5	0.12±0.13	122±24	
		200	雄	5	0.32±0.16	89±14	
			雌	5	0.24±0.11	58±15 ↓*	
350		雄	5	0.38±0.13	83±24		
		雌	5	0.34±0.15	72±15 ↓*		

MNPCE% : 1000個の多染性赤血球あたりの小核を有する細胞数 (%表示)

PCE : 多染性赤血球    NCE : 正染性赤血球数

PCE/(PCE+NCE) % :

1000個の多染性赤血球あたりの正染性赤血球数をもとにした、多染性赤血球の割合 (%表示)

\* : Wilcoxonの順位和検定で有意差あり ( p < 0.05)

検体投与群の小核を有する多染性赤血球の発現頻度はいずれの屠殺時期においても、正常値の範囲内にあった。200及び350 mg/kg体重群では、72時間屠殺時の雌のみで多染性赤血球/正染性赤血球の比に統計学的有意な減少が認められた。

シクロホスファミドは雌雄とも小核を有する多染性赤血球数の有意な増加を誘発し、試験系の感受性が確認された。

要約すると、グルホシネートは小核を有する多染性赤血球数の増加を誘発せず本検体は小核試験で変異原性を有さないと考えられる。

#### 14. グルホシネートの生体の機能に及ぼす影響

(毒性資料No.原体-51)

試験機関： [GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験期間：1985年7月30日～1985年11月28日

##### (1) 中枢神経系に対する作用

###### i) 雌雄マウスの全身症状の多元観察

試験動物：ICR系マウス 体重；雄 約30～40 g, 雌；約20～30 g 1群雌雄各3匹

試験方法：検体を生理食塩液に溶解し、0、200、400、800及び1600 mg/kgを経口投与し、Irwinの方法に従って全身症状を多元観察した。

試験結果：雄マウスに800mg/kg以上、雌マウスに400mg/kg以上の検体を投与すると、投与8時間以降で痙攣を主徴とする種々の興奮性の神経症状が観察された。続いて認知力、運動性、姿勢、筋緊張、反射、自律神経症状の項目に異常が観察された。異常症状を発現した動物の大部分は死亡した。生存個体の症状は投与2～3日後には正常に回復した。雄マウスの400mg/kg以下及び雌マウスの200mg/kg以下の投与群では明確な症状は認められなかった。

表1 雌雄マウスの全身症状の多元観察\*

項	目	グルホシネートの用量(mg/kg、経口投与)			
		200	400	800	1600
雄マウス 全身症状	死亡数/供試動物数	0/3	0/3	2/3	3/3
	症状発現	—	±	++	+++
雌マウス 全身症状	死亡数/供試動物数	0/3	2/3	2/3	3/3
	症状発現	—	++	++	+++

\*：対照群あるいは投与前と比較した時のグルホシネートによる作用発現の程度  
作用程度 —：作用なし ±：作用発現が疑われるが明確ではないもの  
++：中等度 +++：高度

###### ii) 雄ウサギの全身症状の多元観察

試験動物：日本白色種ウサギ雄 体重 2.5～3.5kg 1群3匹

試験方法：検体を生理食塩液に溶解し、0、2.5、10及び40mg/kgを静脈内投与し、全身症状を多元観察した。

試験結果：40mg/kgを投与すると投与8時間以降で痙攣を主徴とする神経症状が観察され、3例中2例が死亡した。生存個体は3日目には回復した。10mg/kg以下の投与群では、明確な症状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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2 雄ウサギの全身症状の多元観察\*

項	目	グルホシネートの用量(mg/kg、静脈内投与)		
		2.5	10	40
全身症状	死亡数/供試動物数	0/3	0/3	2/3
	症状発現	—	±	+++

\*: 対照群あるいは投与前と比較した時のグルホシネートによる作用発現の程度  
作用程度 — : 作用なし ± : 作用発現が疑われるが明確ではないもの +++ : 高度

iii) 雄マウスのヘキソバルビタール睡眠時間に対する影響

試験動物：ICR系マウス雄 体重 30～40 g 1群10匹

試験方法：検体を生理食塩液に溶解し、0、200、400、800 及び 1600mg/kgを経口投与し、24時間後に、ヘキソバルビタールの水溶液 100mg/kgを皮下投与して睡眠時間を測定した。

試験結果：800mg/kg投与群において有意な睡眠時間の延長が認められた。なお1600mg/kg投与群では死亡及び正向反射の消失のため、投与例数が1例となり、正確な評価が不可能になったため、評価しなかった。

表3 雌雄マウスのヘキソバルビタール睡眠時間に対する影響

項	目	グルホシネートの用量(mg/kg、経口投与)			
		200	400	800	1600
雄マウスの ヘキソバルビタール 睡眠時間 に対する影響	供試動物数	10	10	10(8 <sup>a</sup> )	10(1 <sup>a</sup> )
	対照群に対する 百分率	98	112	149	—

a) : 検体の投与による死亡、正向反射の消失のため、( )内の動物数がヘキソバルビタール投与例数となった。1600 mg/kg投与群では、投与例数が1となり、正確な評価が不可能なため評価しなかった。

iv) 雄ウサギの脳波に対する影響

試験動物：日本白色種ウサギ雄 体重 約 2.5～3.5kg, 1群3匹

試験方法：検体を生理食塩液に溶解し、0、2.5、10及び40mg/kgを静脈内投与し、脳波を測定した。

試験結果：10mg/kg以上の投与群の投与4時間以降で痙攣を示唆する異常脳波が観察された。異常脳波を発現し生存した個体は投与4日目までにほぼ正常に回復した。



表4 雄ウサギの脳波に対する影響 \*

項	目	グルホシネートの用量(mg/kg、静脈内投与)		
		2.5	10	40
脳波に 対する影響	死亡数/供試動物数	0/3	1/3	2/3
	異常脳波の発現	-	+	++

\*: 対照群あるいは投与前と比較した時のグルホシネートによる作用発現の程度  
作用程度 - : 作用なし + : 軽微 ++ : 中等度 +++: 高度

v) 雄ウサギの体温に対する影響

試験動物：日本白色種ウサギ雄 体重 約 2.5～3.5 kg, 1群3匹

試験方法：検体を生理食塩液に溶解し、0、2.5、10および40mg/kgを静脈内投与し、体温を測定した。

試験結果：40mg/kg投与群の3例中2例の個体に、投与1日目に1～2℃の体温上昇が観察された。10mg/kg以下の投与群には検体に起因すると思われる変化は認められなかった。

表5 雄ウサギの体温に対する影響\*

項	目	グルホシネートの用量(mg/kg、静脈内投与)		
		2.5	10	40
体温に対する 影響	死亡数/供試動物数	0/3	0/3	2/3
	体温上昇	-	-	+

\*: 対照群あるいは投与前と比較した時のグルホシネートによる作用発現の程度  
作用程度 - : 作用なし + : 軽微

(2) 呼吸、循環器系に対する作用

雄ウサギの呼吸、血圧、心電図に対する影響

試験動物：日本白色種ウサギ雄 体重 2.5～3.5 kg, 1群3匹

試験方法：検体を生理食塩液に溶解し、ウレタン麻酔下のウサギに0、2.5、10及び40mg/kgを静脈内投与し、呼吸数、血圧、および心電図(心拍数)を測定した。

試験結果：付表1に結果を示した。40mg/kg投与群にのみ呼吸数の減少及び呼吸振幅の増大が観察された。その他の項目には検体に起因すると思われる明確な変化は認められなかった。

表6 雄ウサギの呼吸、循環器系に対する作用\*

項 目		グルホシネートの用量(mg/kg、静脈内投与)		
		2.5	10	40
呼吸、 血圧、 心電図 に対する影響	死亡数/供試動物数	0/3	0/3	0/3
	呼 吸	-	-	+
				(呼吸数減少、 呼吸振幅増大)
	血 圧	-	-	-
	心 電 図	-	-	-

\*：対照群あるいは投与前と比較した時のグルホシネートによる作用発現の程度  
作用程度 -：作用なし +：軽微

(3) 骨格筋に対する作用

雄ウサギの前脛骨筋収縮に対する影響

試験動物：日本白色種ウサギ雄 体重 約2.5～3.5 kg, 1群4匹

試験方法：検体を生理食塩液に溶解し、ウレタン麻醉下のウサギに0、2.5、10及び40mg/kgを静脈内投与し、筋収縮を測定した。

試験結果：筋直接刺激、神経刺激による筋収縮には、検体に起因すると思われる変化は認められなかった。

(4) 血液に対する作用

雄ウサギの血液に対する影響

供試動物：日本白色種ウサギ雄 体重 約 2.5～3.5 kg, 1群4匹

①溶血作用：

試験方法；雄ウサギの赤血球を用いて試験管内溶血試験を行った。

検体は生理食塩液に溶解し、終濃度 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、および $10^{-3}$  g/mlを適用し溶血の有無を観察した。

試験結果；検体に起因すると思われる変化は認められなかった。一方、陽性対照の蒸留水およびサポニンは著明な溶血作用を示した。

②血液凝固に対する作用：

試験方法；雄ウサギの血漿を用いて試験管内凝固試験を行った。

検体は生理食塩液に溶解し、終濃度 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、及び $10^{-3}$  g/mlを適用し、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間を測定した。

試験結果；検体に起因すると思われる変化は認められなかった。一方、陽性対照のヘパリンでは濃度に依存して、プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間が延長した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(5) 輸精管、回腸に対する影響

雄モルモットの摘出輸精管、回腸に対する影響

試験動物：Hartley系モルモット雄 体重 約 450~700g 1群4匹

試験方法：雄モルモットの輸精管と回腸を摘出しマグヌス管に懸垂した。

検体はKrebs Ringerに溶解し、終濃度 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、及び $10^{-3}$ g/mlを適用し、輸精管収縮は等尺性、回腸運動は等張性に記録した。

試験結果：

①輸精管に対する影響；

検体に起因すると思われる変化は認められなかった。

一方、ノルアドレナリンとHigh  $K^+$ 刺激による輸精管収縮に対する影響は $10^{-3}$ g/mlの濃度においてのみ有意な増強が認められた。

②回腸に対する影響；

$10^{-3}$ g/mlの濃度においてのみ緩徐な筋緊張の上昇と自動運動の亢進が認められた。一方、アセチルコリン、ヒスタミン、High  $K^+$ 刺激による回腸収縮に対する影響は、検体に起因すると思われる変化は認められなかった。

表7 輸精管、回腸に対する影響\*

項 目	グルホシネートの濃度 (g/ml 静脈内投与)		
	$10^{-5}$	$10^{-4}$	$10^{-3}$
モルモット 単独作用 (4)	—	—	—
輸精管			
ノルアドレナリン収縮に対する影響 (6)	—	—	++ (増強)
High $K^+$ 収縮に対する影響 (4)	—	—	+ (増強)
モルモット 単独作用 (4)	—	—	+
回腸			筋緊張の上昇 自動運動行進
アセチルコリン収縮に対する影響 (4)	—	—	—
ヒスタミン収縮に対する影響 (4)	—	—	—
High $K^+$ 収縮に対する影響 (4)	—	—	—

\*：対照群あるいは適用前と比較した時のグルホシネートによる作用発現の程度  
作用程度 —：作用なし +：軽微 ++：中等度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 総括

以上の試験結果の総括を付表1、2および3に示す。

本検体の大量をマウス（経口）及びウサギ（静脈内）に投与した結果、痙攣を主徴とする神経症状、睡眠時間の延長、異常脳波、体温の上昇、呼吸数の減少ならびに呼吸振幅の増大が認められた。これらの動物のほとんどは死亡した。しかし、生存例では3～4日目には回復した。その他、特記すべき一般薬理作用は認められなかった。いずれの項目においても明らかな閾値が得られた。

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 Irwin法	マウス	経口 (生理食塩液)	0、200、 400、800、 1600	雌雄 各3匹	雄800 雌400	雄400 雌200	投与8時間以降で痙攣等の神経症状。生存個体の症状は投与2～3日後には正常に回復。
	雄ウサギ	静脈内 (生理食塩液)	0、2.5、 10、40	1群3 匹	40	10	40mg/kg投与8時間以降で痙攣等の神経症状。生存個体は3日目には回復。
中枢神経系 睡眠に対する影響	雄マウス	経口 (生理食塩液)	0、200、 400、800、 1600	1群10 匹	800	400	800mg/kg投与群において有意な睡眠時間の延長。
中枢神経系 脳波に対する影響	雄ウサギ	静脈内 (生理食塩液)	0、2.5、 10、40	1群3 匹	10	2.5	10mg/kg以上の投与で4時間以降痙攣を示唆する異常脳波。生存個体は投与4日目までに正常に回復。
中枢神経系 体温に対する影響	雄ウサギ	静脈内 (生理食塩液)	0、2.5、 10、40	1群3 匹	40	10	40mg/kg群で3例中2例に1～2℃の体温上昇。
呼吸、循環器系に対する作用	雄ウサギ	静脈内 (生理食塩液)	0、2.5、 10、40	1群3 匹	40	10	40mg/kg群のみ呼吸数の減少、呼吸振幅の増大。
骨格筋に対する作用	雄ウサギ	静脈内 (生理食塩液)	0、2.5、 10、40	1群4 匹	-	40	検体に起因すると思われる変化なし。
血液に対する作用	雄ウサギの赤血球	In vivo	10 <sup>5</sup> 、10 <sup>4</sup> 、10 <sup>3</sup> g/ml	-	-	10 <sup>3</sup>	検体に起因すると思われる変化なし。
輸精管、回腸に対する影響	雄モルモットの摘出輸精管、回腸	In vivo	10 <sup>5</sup> 、10 <sup>4</sup> 、10 <sup>3</sup> g/ml	-	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	輸精管；ノアドレナリン、高K <sup>+</sup> による収縮を増強。回腸に対する影響；10 <sup>-3</sup> g/mlのみ筋緊張の上昇と自動運動の亢進。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 15. 解毒及び治療

### グルホシネートのラットにおける解毒試験

(毒性資料No.原体-52)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

検体の純度:

試験動物: ウィスター系ラットWISKf (SPF)、1群雌雄各10匹

体重: 雄 189-227g (平均 206g)、雌 167-197g (平均 183g)

試験期間: 14日間観察

試験方法: ラットにおける急性経口毒性試験のLD50値を参考にし、完全致死量である3200mg/kg(雄)および2200mg/kg(雌)をラットに単回経口投与した。

解毒剤は検体投与後、以下の時間に腹腔内投与した。

群 (mg/kg)		投与後の間隔				
雄	0	3	4	7	8時間	1日
1	3200 <sup>a)</sup>	—	—	—	—	—
2	3200	×	×	×	—	2×
3	3200	—	—	—	+	+*
雌	0	3	4	7時間	1日	
1	2200 <sup>a)</sup>	—	—	—	—	
2	2200	×	×	×	×	
3	2200	—	—	+	+*	

×: フェノバルビタールナトリウム (20mg/kg、体重) (2群)

\*: 硫酸アトロピン (10mg/kg、体重) (3群)

+: 2PAMヨウ素 (75mg/kg、体重) (3群)

a): グルホシネートの投与量 (mg/kg)

投与後、中毒の臨床症状について経時的に観察し、死亡率及び死亡時間を記録した。14日間の観察期間中、動物は一週毎に体重測定した。

中毒症状を示して死亡した動物は剖検し、肉眼的に観察した。14日間の観察終了後、生存例についても屠殺し、剖検後、肉眼的に検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：

死亡率及び死亡時間：

群	検体投与量 (mg/kg)	解毒剤 (投与量 mg/kg)	死亡率 (%)	死亡時間
雄	1	—	100	1-7日
	2	フェノバルビタール(20)	10	2日
	3	硫酸アトロピン(10) +2PAM (75)	90	68分-1日
雌	1	—	90	1-7日
	2	フェノバルビタール(20)	0	—
	3	硫酸アトロピン(10) +2PAM (75)	80	1-3日

中毒症状：1群：検体のみ経口投与した結果、振戦、強直性痙攣、跳躍痙攣、回転性攣縮、ストラウプの挙尾反応、血涙、流涎、下痢及び歯の磨耗が観察された。

2群：フェノバルビタールナトリウムを投与したラットは安定した情動行動がみられ、痙攣はみられなかった。

3群：硫酸アトロピンおよび2PAMヨウ素の併用投与した結果、1群の項目に示した中毒症状に加えて、興奮、前肢の痙攣、眼球突出、攣縮性の呼吸及び痛覚消失が認められた。

体重変化：生存例、特にフェノバルビタールナトリウム投与群の体重増加は雌雄ともに順調であった。

肉眼的病理検査：1および3群において、中毒症状を示して死亡した動物の剖検所見は肝の退色、腸の血管拡張、副腎の暗褐色化、小腸の退色化、肝のうっ血であった。2群の雄の死亡した1例に、肝の退色、結合組織の赤色化を認めた。生存例においては特記すべき変化はみられなかった。

以上のように、検体の完全致死量(雄：3200mg/kg、雌：2200mg/kg)を単回経口投与した後、フェノバルビタールナトリウムおよび硫酸アトロピンとPAMの併用を腹腔内投与した結果、硫酸アトロピンとPAMの併用で解毒効果を示さなかったが、フェノバルビタールナトリウム投与により、明らかな死亡率の低下が確認された。

## 16. その他

### 発達神経毒性試験

#### グルホシネートのラットにおける発達神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-53)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体の純度 : グルホシネート : 水溶液  
試験動物 : SD ラット 1群雌各 25 匹  
試験開始時 ; 雌 10 週齢  
投与期間 : 妊娠 6 日～分娩後 21 日間(2002 年 4 月～5 月)

#### 【投与方法】

検体を有効成分として 0(対照群)、200、1000 及び 4500ppm の濃度で飼料に混入し、妊娠 6 日～分娩後 21 日まで摂食させた。膣栓、あるいは膣スメアに精子を確認した日を妊娠 0 日とした。

投与用量設定の根拠；

#### 【試験項目及び結果】

[母動物]

#### 臨床観察及び死亡

1) 全動物について生死の確認及び臨床観察を 1 日 2 回行った。

死亡例は見られなかった。4500ppm 群の P 世代の雌で主として妊娠 8-13 日目に淡色便がみられたが分娩 2 日目以降は全群でこの所見はみられなかった。その他の所見はみられなかった。

投与用量 (ppm)	0	200	1000	4500
淡色の便 (回数/見られた例数)	0/0	3/2	11/4	39/8

## 2) 体重及び摂餌量

体重及び摂餌量は妊娠 0 日及び妊娠 6 日から分娩 21 日まで毎日測定した。

4500ppm では有意な母動物の体重（妊娠 7 日～授乳 14 日）、体重増加量（妊娠 6-9、15-20、6-20 日）及び摂餌量（妊娠 6-9、9-12、15-20、6-20 日、授乳 1-3、4-7、7-11、11-14、14-21、1-21 日）の低下が見られた。1000ppm の母動物においても妊娠 6-20 日に平均体重増加量、摂餌量が低下した。200ppm の母動物では平均体重増加量、摂餌量が妊娠 6-9 日に低下したが、投与開始時の餌の嗜好性の低下によるものと考えられた。

検体の平均摂取量を以下に示す。（有効成分換算値、mg/kg/日）

群	妊娠期間	哺育期間
1 (0 ppm)	-	-
2 (200 ppm)	14	36
3 (1000 ppm)	69	176
4 (4500 ppm)	292	756

## 3) 詳細な状態観察(FOB)

妊娠 6 日及び 13 日、分娩後 10 及び 21 日に全ての母動物について以下の項目を観察した。投与による影響は認められなかった。

観察項目；ケージからの取り出し易さ、虹彩対光反射、流涙/血涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼下垂、呼吸の状態、赤色/痂皮性の沈着物、粘膜/眼/皮膚の色調、眼球突出、運動性、筋肉の張力、痙攣/振せん、歩行異常、身づくろい、興奮、異常常同/行動、排尿/脱糞、動物の取り扱い易さ、後退り

## 4) 妊娠及び分娩に関する項目

妊娠期間、生存胎児数、性比に検体投与の影響はみられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与用量 (ppm)	0	200	1000	4500
交配動物数	25	25	25	25
受胎動物数	25	24	24	25
妊娠率 (%)	100.0	96.0	96.0	100.0
生存児を有する動物数	23	24	24	22
流産	0	0	0	0
全吸収胚雌数	0	0	0	0
着床数★	16.5	16.0	15.7	16.7
分娩胎児数★	15.3	15.0	14.9	15.6
黄体数と着床数の差★	1.3	1.1	0.8	1.0
生存胎児数★	15.3	15.0	14.9	15.6
雄の割合 (%)	50.3	52.7	50.4	50.5

★：1匹の妊娠動物あたり

#### 5) 剖検

分娩後 21 日目に全母動物を屠殺し剖検した。

投与に関連した所見はみられなかった。

#### [児動物]

#### 臨床観察及び死亡

- 1) 分娩後生死を観察した。分娩後 4 日までに死亡した児動物は性別判定後、胃内の母乳の有無を調べた。分娩後 4 日目に各腹雌雄 5 匹ずつに調整し余剰の児動物を屠殺した。各腹で雌雄各 5 匹に満たない場合は合計 10 匹になるよう調整した。

F1 世代児動物の各腹毎の生存児数(生存児数%/母動物数)

投与用量 (ppm)	0	200	1000	4500
分娩後 0 日	98.7/25	98.2/24	98.7/24	96.5/25
分娩後 0~1 日	96.7/25	97.8/24	99.0/24	↓87.9/25
分娩後 1~4 日	95.2/25	98.8/24	95.9/24	91.2/23
分娩後 4~7 日(選抜後)	91.7/24	95.4/24	91.7/24	98.2/22
分娩後 7~14 日(選抜後)	99.5/22	99.6/23	98.6/22	96.8/22
分娩後 14~21 日(選抜後)	100/22	100/23	100/22	100/22
分娩~分娩後 4 日(選抜前)	93.7/25	94.9/24	93.6/24	79.7/25
分娩後 4 日(選抜後)~21 日	91.3/24	95.0/24	90.4/24	95.9/22

↓:P<0.05 ANOVA

4500ppm 群では出生後死亡児が多かったため、分娩後 4 日目に 1 腹 10 匹以下の同腹児も含めた。

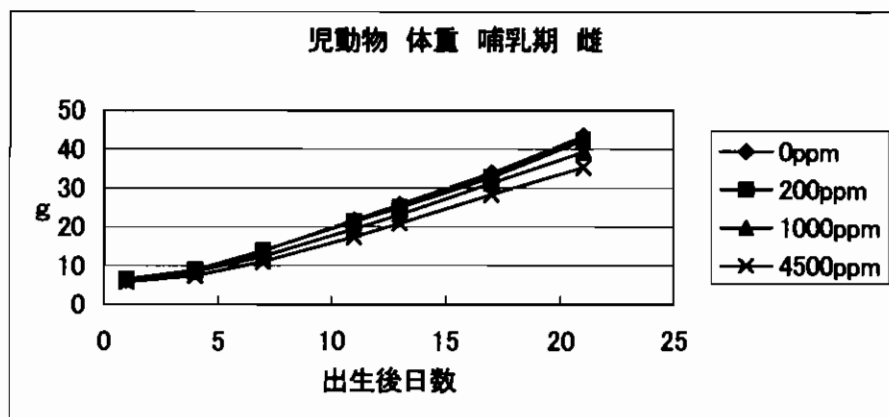
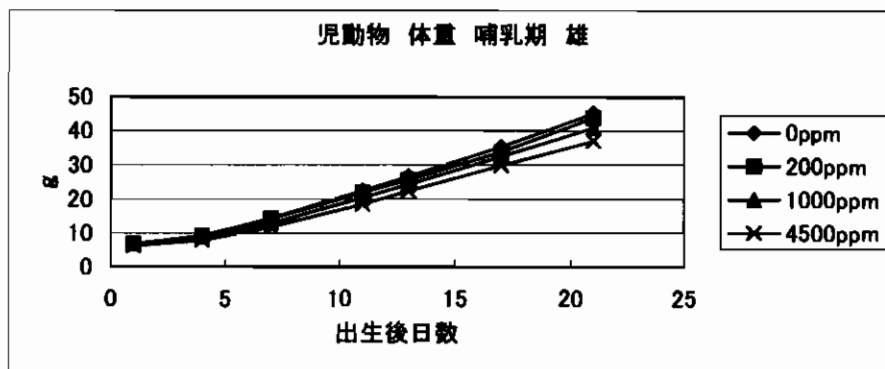
### 3) 詳細な臨床観察(FOB)

各群雌雄 20 匹の児動物について、出生後 4, 11, 21, 35, 45 及び 60 日に以下のパラメータについて観察した。各時点で同一の動物を検査した。

観察項目； ケージからの取り出し易さ、虹彩対光反射、流涙/血涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼下垂、呼吸の状態、赤色/痂皮性の沈着物、粘膜/眼/皮膚の色調、眼球突出、運動性、筋肉の張力、痙攣/振せん、歩行異常、身づくろい、興奮、異常常同/行動、排尿/脱糞、動物の取り扱い易さ、後退り

F1 児の臨床症状に検体に関連した影響はみられなかった。

### 2) 体重



4500ppm 群の F1 児雌雄の平均体重増加量（離乳前：出生後 1-21 日、離乳後：出生後 28-70 日）が低下した。この群では出生後 4 日、その後連続的に離乳後（出生後 28-70 日）平均体重増加量が低下した。1000ppm では雌雄の体重増加量が出生後 1-4、4-7、7-11、11-13、13-17（雄のみ）、17-21 日に低下した。この群の平均体重は出生後 4 日（雄のみ）、7、11、13、17、21 日に対照群と比べ低値を示した。

離乳後の発達指標、感覚機能、神経毒性行動的試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 1) 性成熟

各腹雌雄 5 匹ずつの児について、性成熟の観察をおこなった。性成熟の指標の発現（亀頭包皮分離、膣開口）にも検体の摂取による影響はみられなかった。

#### 1-1) 亀頭包皮分離

投与用量 (ppm)	0	200	1000	4500
検査胎児数	38	39	40	39
平均日数(a)	44.8	45.9	45.9	46.2
平均体重	225.8	232.7	224.3	217.4

#### 1-2) 膣開口

投与用量 (ppm)	0	200	1000	4500
検査胎児数	33.5	33.8	34.8	34.5
平均日数(a)	39	41	39	38
平均体重	107.7	112.0	112.3	107.7

### 2) 聴覚刺激反応

出生後 20 日及び 60 日に各群雌雄 20 匹の児動物について、聴覚刺激反応を観察した。

聴覚驚き反射に検体の摂取による影響はみられなかった。

### 3) 自発運動量

出生後 13, 17, 21 及び 61 日目に各群雌雄 20 匹の児動物について自発運動量を検査した。自発運動量は小さな動作（身づくろい等、単一のビームの遮断）と移動（複数のビームの連続した遮断）の両方を観察した。各測定は合計 60 分間行った。自発運動量は 60 分間の合計運動量で、出生後 17 日目に雄の 4500ppm 群で、21 日目は雌雄の 1000ppm 以上の群で、また、61 日目には雌のみで 1000ppm 以上の群で増加した。移動運動量は出生後 17 日目に雄の 4500ppm 群で、21 日目は雄の 1000ppm 以上、雌の 1000ppm 群のみで、61 日目には雌のみで全ての投与群で増加した。このうち、61 日目の雌の 200ppm 群の変化はその他の測定時にはみられず、軽度であることから、毒性学的に意味のあるものとは考えなかった。

また、慣れについては全投与群の動物に影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	1000	4500	0	200	1000	4500
検査胎児数		18	20	20	19	19	20	20	19
13 日 目	0-15分	94	147	123	181	99	96	123	113
	16-30分	103	181	100	170	1312	133	92	108
	31-45分	92	89	144	161	105	152	65	113
	46-60分	74	89	67	139	92	67	76	83
	0-60分合計	363	505	434	651	427	448	356	418
	移動運動量	94	155	140	237	123	146	70	93
17 日 目	15分	281	284	247	539	224	330	296	437
	30分	245	316	237	530	104	220	245	344
	45分	173	263	147	499	109	179	222	265
	60分	101	266	51	435	112	118	164	144
	0-60分合計	800	1128	682	2003**	550	846	927	1190
	移動運動量	305	426	201	767**	173	303	326	451
21 日 目	15分	257	415*	508*	487*	319	423	469*	483*
	30分	46	71	181*	241*	65	76	223*	129
	45分	39	41	107	168*	31	48	197	161*
	60分	56	71	78	148	81	54	96	120
	0-60分合計	398	597	874**	1044**	496	601	985**	893*
	移動運動量	109	206	277*	304**	128	181	372**	280
61 日 目	15分	817	831	934	983*	815	887	985	960
	30分	332	392	475	468	255	410	488	461
	45分	226	321	311	264	180	282	317	289
	60分	231	314	233	201	164	193	158	169
	0-60分合計	1606	1858	1953	1916	1414	1772	1948**	1879*
	移動運動量	516	609	658	668	496	663*	747**	736**

\*:P<0.05 \*\*:P<0.01 Dunnett test

#### 4) 水迷路

出生後 22 及び 62 日目に各群雌雄 20 匹の児動物について水迷路による学習及び記憶の検査をおこなった。

その結果、学習及び記憶に影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

出生後 22 日目の結果

性別		雄				雌					
投与用量 (ppm)		0	200	1000	4500	0	200	1000	4500		
検査胎児数		20	20	20	20	20	20	20	20		
初日:水泳能力(分)		9.27	8.75	13.79**	10.92	11.10	10.64	10.97	11.50		
学	進 入 方 向	2日目:第1回時間	75.43	71.21	105.26	96.25	76.53	83.95	69.14	84.35	
		第1回過誤回数	12	12	19	18	14	15	12	16	
		2日目:第2回時間	95.80	58.20	85.23	58.34	77.99	79.06	63.37	65.86	
		第2回過誤回数	19	11	14	10	12	13	12	12	
		3日目:第3回時間	50.61	79.04	59.25	54.58	64.53	66.07	69.96	63.93	
	第3回過誤回数	11	20	13	12	13	14	16	14		
	3日目:第4回時間	46.51	46.93	45.89	66.20	50.25	62.82	39.05	51.28		
	第4回過誤回数	10	10	9	14	9	13	7	11		
	習	退 出 方 向	4日目:第5回時間	158.21	140.93	138.73	155.63	123.22	126.57	150.09	120.95
			第5回過誤回数	32	25	22	25	25	22	26	19
4日目:第6回時間			115.32	113.93	106.23	130.32	128.94	108.25	94.96	109.44	
第6回過誤回数			23	21	18	24	25	19	17	20	
5日目:第7回時間			104.93	107.33	94.24	107.98	102.33	104.88	74.79	94.03	
第7回過誤回数		23	20	17	20	21	19	13	16		
5日目:第8回時間		84.29	78.61	97.44	95.55	80.63	105.4	65.21	92.7		
第8回過誤回数		16	13	16	16	14	18	10	16		
6日目:第9回時間		69.24	80.30	75.38	76.54	86.77	81.10	45.14	56.80		
第9回過誤回数		13	14	14	11	16	14	7	10		
記 憶	進 入 方 向	6日目:第10回時間	71.35	63.71	59.83	75.85	47.64	82.93	47.49	77.35	
		第10回過誤回数	12	10	10	11	7	13	8	12	
		7日目:第11回時間	80.72	78.03	72.75	76.97	72.03	96.34	60.63	69.91	
		第11回過誤回数	21	16	17	18	17	23	16	17	
学 習	(1-10回):時間	7日目:第12回時間	55.63	46.08	48.58	56.13	69.06	65.99	60.76	47.22	
		第12回過誤回数	12	10	10	12	15	14	15	8	
記 憶	(11-12回):時間	(1-10回):時間	87.18	84.02	86.75	91.72	83.88	90.09	71.62	81.57	
		過誤回数	17	16	15	16	16	16	13	15	
記 憶	(11-12回):時間	(11-12回):時間	68.18	62.06	60.67	66.55	70.55	81.17	60.70	55.57	
		過誤回数	17	13	14	16	16	19	15	13	

出生後 62 日目の結果

	投与用量 (ppm)	雄				雌					
		0	200	1000	4500	0	200	1000	4500		
	検査胎児数	18	20	20	19	19	20	19	19		
	初日：水泳能力(分)	6.15	7.36	6.59	6.11	7.31	6.82	6.26	6.20		
学	進 入 方 向	2日目：第1回時間	77.65	88.22	65.46	68.93	59.59	76.56	62.02	80.75	
		第1回過誤回数	15	18	15	13	15	15	14	15	
		2日目：第2回時間	44.69	57.63	44.91	40.26	38.03	53.47	46.52	53.41	
		第2回過誤回数	9	12	10	8	8	12	12	11	
		3日目：第3回時間	26.86	47.26	55.28	44.92	31.01	31.01	34.20	42.62	
	第3回過誤回数	5	9	14	11	6	7	8	10		
	習	退 出 方 向	3日目：第4回時間	28.34	26.04	28355	19.19	19.65	27.20	25.29	23.31
			第4回過誤回数	5	4	6	3	2	4	4	4
			4日目：第5回時間	108.37	129.73	155.43	128.85	121.16	119.24	136.53	105.74
			第5回過誤回数	21	19	31	22	25	20	27	17
4日目：第6回時間			89.14	92.11	108.09	94.93	72.22	83.99	88.74	88.86	
第6回過誤回数		15	14	21	17	14	14	16	17		
退 出 方 向		5日目：第7回時間	74.91	64.76	76.56	61.25	80.68	68.23	64.50	66.71	
		第7回過誤回数	11	10	11	9	14	10	10	11	
		5日目：第8回時間	45.42	45.14	36.27	23.79	39.53	41.73	27.09	24.22	
		第8回過誤回数	6	7	5	3	6	6	4	3	
	6日目：第9回時間	42.12	48.51	42.15	20.52	43.18	23.54	26.76	31.36		
第9回過誤回数	7	7	7	3	8	3	5	6			
記 憶	進 入 方 向	6日目：第10回時間	24.87	35.38	22.68	18.32	23.42	20.05	22.29	24.30	
		第10回過誤回数	4	4	3	2	3	2	2	3	
		7日目：第11回時間	54.33	61.09	55.03	60.39	41.84	51.08	45.32	39.73	
		第11回過誤回数	10	12	12	13	8	10	9	7	
学 習	(1-10回)：時間	7日目：第12回時間	45.28	26.99	38.78	22.98	39.73	34.93	24.49	35.48	
		第12回過誤回数	9	6	9	3	8	5	3	7	
記 憶	(11-12回)：時間	過誤回数	10	10	12	9	10	9	10	10	
		過誤回数	10	9	10	8	8	8	6	7	

## 5) 剖検

肉眼的所見に投与による影響はみられなかった。

### 離乳後の児動物の脳重量、詳細な脳の計測及び神経病理組織学的検査

#### 1) 脳重量、脳の計測

出生後 21 日目及び 72 日目に各腹雌雄 1 匹ずつの児動物を対象として、還流固定をおこない、脳(嗅球を含む)を摘出し、重量及び長さと幅を計測した。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌				
	0	200	1000	4500	0	200	1000	4500	
検査胎児数	10	10	10	10	10	10	10	10	
21 日目	脳重量 g	1.6620	1.6274	1.6357	1.6407	1.6126	1.5633	1.5900	1.5698
	最終体重	46	46	43	39**	44	43	40	38
	脳対体重比 g/100g	3.673	3.532	3.842	4.312**	3.796	3.731	4.008	4.205
	脳長さ mm	17.7	18.1	17.8	17.3	17.3	17.2	17.1	16.8
	脳幅 mm	14.1	14.1	14.3	14.1	14.2	14.3	14.1	13.7
72 日目	脳重量 g	1.9590	1.8980	1.8480	1.9167	1.8300	1.8170	1.7920	1.7500
	最終体重	396	384	382	379	249	252	241	225*
	脳対体重比 g/100g	0.497	0.496	0.488	0.508	0.738	0.727	0.747	0.782
	脳長さ mm	22.7	23.6	22.7	22.1	22.7	22.5	22.2	22.0
	脳幅 mm	14.9	14.9	15.0	14.9	14.8	14.6	14.6	14.4

\*\* : P<0.01 Dunnett test

F1 の平均脳重量及びサイズ(長さ、幅)はいずれの用量でも、出生後 21 日及び 72 日の検査で影響はみられなかった。

#### 2) 詳細な脳の計測

出生後 21 日及び 72 日の上記の児動物から得られた脳試料の以下の部位(レベル 1、3、5)について計測した。レベル 5 以外は反対側も計測し整合性を確認した。

レベル1: 吻側大脳の冠状断面切片(大脳皮質、尾側果核、他); coronal section of rostral cerebrum(cerebral cortex, caudoputamen, etc.)

レベル3: 大脳中部の冠状断面切片(大脳皮質、海馬形成部、視床、他); coronal section of mid-cerebrum(cerebral cortex, hippocampal formation, thalamus, etc.)

レベル5: 小脳および橋の中矢状断面切片; mid-sagittal section of cerebellum and pons

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

出生後 21 日実測値 cm (対照群に対する%) ; 左右平均値

性別	雄				雌		
	投与量 (ppm)	0	200	1000	背景データ	0	200
検査胎児数	10	10	10		10	10	
レベル1; 垂直隙間皮質 vertical thickness cortex	0.1597	↑0.1925 (121%)	↑0.1910 (120%)	0.1554 ~ 0.2494			
レベル5; 小葉9の底 Base of lobe 9					0.0584	↑0.0667 (114%)	0.0582 ~ 0.0629

↑↓:P<0.01, ↑↑:P<0.05 Dunnett test.

背景データ: 当該機関の過去に実施した試験の対照群平均値の範囲

出生後 72 日実測値 cm (対照群に対する%) ; 左右平均値

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	4500	背景データ	0	200	1000	4500
検査胎児数	10	9		9	9	10	9	0.1282 ~ 0.1439
レベル3	垂直高 #1			0.1376				↓0.1262 (92%)
	海馬錘体神経層 #2	0.0989	↓0.0881 (89%)	0.0926 ~ 0.0963				
	歯状回の腹側脚の長さ #3	0.1539	↓0.1311 (85%)	0.1359 ~ 0.1637	0.1493	↓0.1310 (89%)	↓0.1245 (89%)	↓0.1193 (89%)

↑↓:P<0.01, ↑↑:P<0.05 Dunnett test

#1 Radial thickness cortex

#2 vertical height between hippocampal pyramidal neuron layers

#3 Length ventral limb dentate hilus

背景データ: 当該機関の過去に実施した試験の対照群平均値の範囲

出生後 21 日目の雌の 200ppm のみにおけるレベル 5 の計測値の増加は用量との関連性がないことから、偶発的な変化と考えられた。

出生後 72 日目のレベル 3 については、4500ppm 群雄でみられた海馬錘体神経層厚の減少及び 4500ppm 群の雌でみられた大脳垂直高の減少は背景データの範囲内ではないことから、検体投与との関連性が否定できなかった。しかしこれらの減少は背景データをわずかに下回っている程度にすぎず、また出生後 21 日目では同様の所見が認められないことから、検体投与との関連性は疑わしいものと考えられた。

一方、歯状回の腹側脚の長さについては、雌の全ての投与群及び雄の最高投与群で、統計学的に有意な当該部位の長さの減少が認められ、200ppm 群では背景データの範囲内であったが、1000ppm の雌及び 4500ppm 群の雌雄については、背景データを下回っていた。しかし、本試験の対照群の平均値(雄 0.1539cm、雌 0.1493cm)は、雌雄ともに、



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

その背景データの上限（雄 0.1637cm、雌 0.1522cm）に近い値であることから、1000ppm 群の雌及び 4500ppm 群の雌雄の低値は、この平均値の高値が起因していることも示唆された。

さらに個体別値について背景データと比較した結果を以下に示す。

歯状回の腹側脚の長さ cm ; 個体別値の最大値と最小値

性別	雄			雌				
	0	4500	背景データ	0	200	1000	4500	背景データ
最小値	0.1123	0.1032	0.1029	0.1144	0.1152	0.1047	0.0901	0.0989
最大値	0.1992	0.1650	0.1983	0.1914	0.1542	0.1576	0.1400	0.2080

本試験における雄の対照群の個体別値の最大値(0.1992cm)は、背景データ個体別値の最大値(0.1983cm)を上回っていた。また、雌でも対照群個体別値の最大値(0.1914cm)は、個体別値の背景データの範囲(0.0989~0.2080)内の高値側に分布しており、本試験における対照群の値が高値側に分布していたことが確認された。

また、個体別値で比較したところ、雌 4500ppm の 1 例(右 0.0901cm、左右平均 0.0959cm)を除き、全て背景データ範囲内に入っており、また、この例での背景データとの差は極めて小さく、むしろ偶発的なものと考えられた。

申請者注) 出生後 72 日目にみられた歯状回の腹側脚の長さの減少は、当該試験の対照群の平均値が背景データの上限に近い値にあったこと、また、個体別値で比較したところ、雌 4500ppm の 1 例を除き、全て背景データ範囲内に入っていたこと、またその逸脱した雌 1 例と背景データとの差は極めて小さく、本所見に関しては個体間にばらつきがみられることから、いずれも偶発的な変化と考え、毒性学的に意義のある変化とはみなさなかった。尚、本試験において、脳重量はいずれの検査時においても投与による影響は認められず、詳細な症状観察、機能検査においても、神経毒性を示唆する所見は認められなかった事からも、この結論を支持できるものと考えた。

#### 神経毒病理組織学的検査

出生後 21 日に各群雌雄各 10 例、出生後 72 日に全動物を対象に以下の部位について標本を作製し病理組織学的検査を実施した。

その結果、検体投与による影響はみられなかった。

出生後 21 日 ; 大脳(嗅球、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、脳幹、小脳を含む)

出生後 72 日 ; 大脳(嗅球、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、脳幹、小脳を含む)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

また、以下の組織は対照群と最高用量群についてのみ検査した；  
脊髄、三叉神経節、後根神経節(腰部及び頸部)、座骨神経、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋

本試験の結果から、母動物の全身症状についての無毒性量は、1000ppm 及び 4500ppm 群で体重増加量と摂餌量に低下が見られたことから 200ppm(妊娠期間 14mg/kg/日、哺育期間 36mg/kg/日)と考えられた。母動物の繁殖性(分娩及び妊娠)と、F1 新生児への毒性に関する無毒性量は 4500ppm(妊娠期間 292mg/kg/日、哺育期間 756mg/kg/日)と考えられた。F1 の自発運動量が増加したことから、F1 児動物の発達神経毒性に関する無毒性量は 200ppm(妊娠期間 14mg/kg/日、哺育期間 36mg/kg/日)と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

グルホシネートのイヌにおける 28 日間強制経口投与毒性及びメカニズム試験

(毒性資料 No. 原体-54)

試験機関：

報告書作成年：1986 年 [G L P 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。










本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(毒性資料 No. 原体-55)

試験機関：

報告書作成年：1986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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。




。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。  
グルホシネートのラットにおける単回経口投与後の各臓器におけるグルタミン合成酵素活性、グルタミン酸及びアンモニア濃度測定

(毒性資料 No. 原体-56)

試験機関：

報告書作成年：1986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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



以上の結果、800 mg/kg 以上の群で中毒症状がみられたことから、NOAEL は 200mg/kg と判断された。また、グルタミン合成酵素の変化は脳、肝臓及び腎臓のいずれの臓器においても回復性を有することが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(毒性資料 No. 原体-57)

試験機関：

報告書作成年：1985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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。
