

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

(7) 反復経口投与神経毒性

グリホサートのラットを用いた 90 日間反復経口(混餌)投与神経毒性試験 (資料 4-5)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 2006 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： Sprague-Dawley CrI: CD® (SD) IGS BR 系ラット、一群雌雄各 10 匹、
開始時 5~7 週齢、体重；雄 115~153 g、雌 118~151 g

投与期間： 投与期間 90 日間
本試験実施期間；2005 年 8 月 17 日 ~ 2006 年 2 月 13 日

投与方法： 検体を 0, 1000, 5000 及び 20000 ppm の用量で飼料に混合し、90 日間混餌投与した。
検体を混入した飼料は試験開始前から約 1 ヶ月間隔で計 3 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；病的状態及び生死について、全ての動物を毎日 2 回、就業日の朝及び夕方
に観察した。一般状態は、毎日 1 回観察した。

投与期間中、死亡は認められなかった。一般状態についても、検体投与に起因した変化は認められなかった。

機能観察；全動物について、試験開始前、試験 15, 29, 57 及び 85 日に、機能/行動毒性の徴候
について、観察した。機能測定検査も感覚反応性と一緒測定した。可能な限り、観察は各検査とも同じ時刻に行った。

行動評価のために観察した項目は下記の通りである。

歩行、姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、突飛/異常/常同行動、流涎、立毛、眼球突出、流
涙、高/低体温、皮膚の色調、呼吸、眼瞼閉鎖、排尿、脱糞、移動覚醒、挙尾

機能測定検査においては、自発運動量は赤外線ビーム自動運動モニターを用いて各動物とも 30 分間測定し、前肢/後肢握力は自動握力メーターを用いて各動物前後肢とも連続 3 試行させ測定した。

感覚反応性については、以下の項目を評価した。

握り反応、異常発声、足指挟縮、尾挟縮、指接近、接触逃避、瞳孔反射、驚愕反射、まばたき反射

次表に統計学的な有意差が認められた項目を示す。

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

性別	雄			雌					
検査時期(日)	15	29	85	57			85		
群(ppm)	1000	1000	5000	1000	5000	20000	1000	5000	20000
総自発運動量	↑158	↑138	↓53	↑157	↑163	↑108	↑180	↑175	↑133
観察期間最後の6分間における自発運動量		↑513		↑228	↑244				

Dunnellの多重比較検定もしくはSteel検定 ↑↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

雌の総自発運動量は対照群と比較した時、試験57及び85日に全ての投与群で増加した。このような影響は雌では、試験15及び29日における検査では認められなかった。用量相関性がみられず、この増加が投与に起因していることを示唆する裏づけデータがないことから、この変化は恐らく対照群の低値のためであり、検体投与には起因しない変化と考えられた。

雄に対する影響は、1000 ppm 群の試験15及び29日における総自発運動量の有意な増加、5000 ppm 群の試験85日における有意な減少であった。投与期間中20000 ppm 群雄に影響は認められず、又、用量相関性の反応もないので、これらの変化には毒性学的意義がないと考えられた。

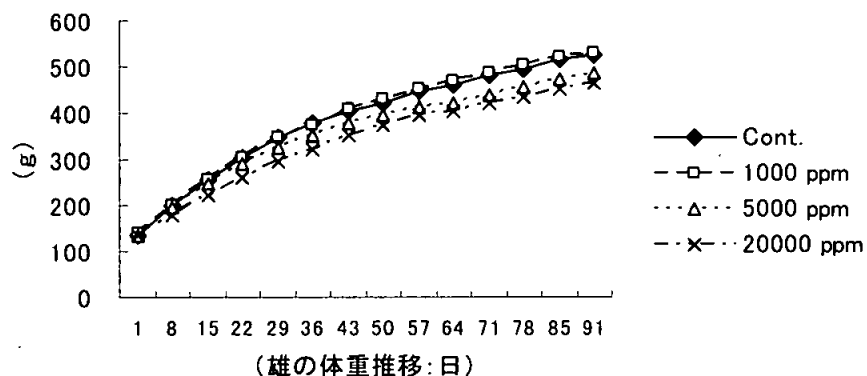
以上のように、自発運動量の評価で神経毒性の徴候は全く認められなかった。行動評価、平均前肢握力および平均後肢握力及び感覚反応性に検体投与に起因した影響は認められなかった。

体重変化；試験1日（投与開始前）及びその後毎週体重を測定した。

体重変化に及ぼす検体投与の悪影響は、試験期間中認められなかった。

体重増加の軽度抑制が20000 ppm 群の雌で最初の2週間、雄で最初の4週間および10週に認められた。また、5000 ppm 群の雄で4及び10週に軽度の増加抑制が見られた。いずれの混餌濃度においても食餌効率に明確な影響はなかったことから、この変化は、検体を混じた飼料のわずかな摂食忌避に起因したものと考えられ、検体投与による悪影響とは考えられなかった。

5000 ppm 投与群の雌及び1000 ppm 群の雌雄には、試験期間を通して影響は認められなかった。



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

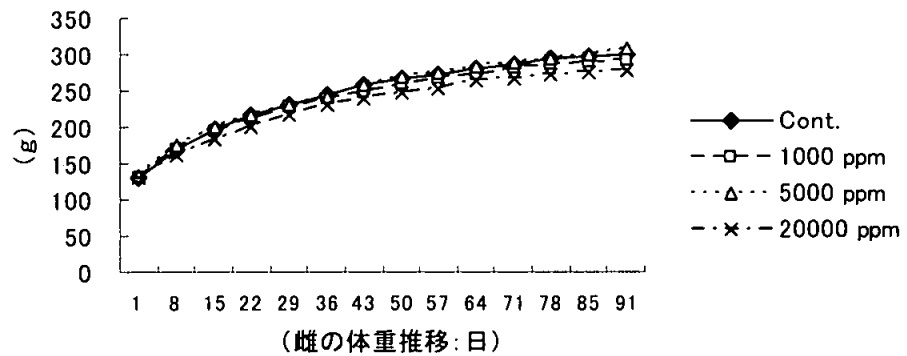


表. 対照群の体重を 100 とした時の体重推移

性別	雄			雌		
	1000	5000	20000	1000	5000	20000
試験 1 日	(100)	(98)	(98)	(100)	(101)	(100)
8 日	(99)	(97)	(90)	(100)	(103)	(96)
15 日	(100)	(96)	(87)	(99)	(102)	(93)
22 日	(100)	(95)	(86)	(98)	(100)	(92)
29 日	(100)	(93)	(85)	(99)	(100)	(94)
36 日	(100)	(93)	(86)	(98)	(99)	(94)
43 日	(101)	(94)	(87)	(96)	(100)	(93)
50 日	(102)	(93)	(88)	(97)	(101)	(93)
57 日	(101)	(92)	(88)	(98)	(101)	(93)
64 日	(102)	(92)	(88)	(97)	(101)	(94)
71 日	(102)	(91)	(88)	(97)	(101)	(92)
78 日	(102)	(92)	(88)	(97)	(100)	(92)
85 日	(101)	(92)	(88)	(96)	(101)	(92)
91 日	(101)	(92)	(88)	(97)	(102)	(92)

() : 対照群と比べ統計学的有意差なし

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

表. 平均体重増加量 (対照群に比して有意差が認められた時期のみ)

性別	雄						雌	
	1	2	3	4		10		
検査時期(週)	1	2	3	4	10	1	2	
群 (ppm)	20000	20000	20000	5000	20000	5000	20000	
平均体重増加量	↓73	↓75	↓80	↓79	↓81	↓79	↓73	

Dunnnett の多重比較検定もしくは Steel 検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$ ↑ ↓ : $P < 0.01$

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

摂水量 ; 摂水量はケージごとに給水瓶の目視検査で明らかな群間差があるか、毎日観察した。給水瓶の毎日の目視検査で、明らかな群間差は認められなかった。

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

摂餌量及び食餌効率； 試験終了時まで毎週ケージごとに測定した。

試験期間を通じて雌雄ともいずれの群にも統計学的に有意な変動は認められなかったが、20000 ppm 群の雌雄で最初の 2 週間対照群よりわずかに摂餌量が低く、雄では試験期間を通じて対照群より摂餌量がわずかに低い傾向にあった。試験したいずれの混餌濃度においても食餌効率に明確な影響はなかったことから、これは検体を混じた飼料のわずかな摂食忌避によるものと考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1000	5000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	77	395	1499
	雌	78	404	1555

眼科学的検査； 対照群及び高用量群の全ての動物の眼を、投与開始前及び投与終了前（試験 13 週）に検査した。まず眼の前眼部構造、瞳孔及び角膜まばたき反射の観察を行い、散瞳させた後、直接検眼鏡を用いて眼の内部構造の詳細な検査を行った。

検体投与に起因した異常は認められなかった。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時に、全ての動物をペントバルビタールナトリウムの過剰静注で屠殺した。各投与群の雌雄各 5 匹については、屠殺後心臓全身灌流固定を行った。その後、全ての動物について肉眼的な外表及び内臓の検査に供し、全ての肉眼的異常を記録した。

各投与群の雌雄ともに検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量； 心臓全身灌流固定を行った全ての動物の脳重量（大脳、小脳、橋を含む）を 10% 中性緩衝ホルマリンに浸漬する前に測定した。また、剖検日に測定した体重から相対重量を算出した。

投与群 (ppm)	雄; 20000 ppm 投与群
検査時期	投与期間終了時
体重	90
脳絶対重量	↑ 103
脳相対重量	↑ 114

Dunnnett の多重比較検定もしくは Steel 検定 $\uparrow \downarrow : P < 0.05$ $\uparrow \downarrow : P < 0.01$
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

脳の絶対及び相対重量の軽度増加が 20000 ppm 群の雄に認められた。絶対重量の増加はごくわずかであり、これらの変化は投与終了時の体重が対照群に比して統計学的に有意ではないものの低いことによるものと考えられること、病理組織学的関連も全くないことから、これら変動は毒性学的な意義のないものと考えられた。

20000 ppm 群雌、5000 及び 1000 ppm 群の雌雄では、影響は認められなかった。

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

病理組織学的検査；以下の組織試料を全ての灌流動物から摘出し、10%中性緩衝ホルマリンに浸漬した後、パラフィンワックスに包埋した。薄切後、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群と20000 ppm群について鏡検した。

脳：嗅球、前脳、大脳中心（海馬を含む）、中脳、小脳、橋及び延髄、

背根神経節：（頸部及び腰部切片）

背根及び腹根神経線維：（縦断頸部及び腰部切片）

眼：（縦断切片）

視神経：（縦断切片）

坐骨神経：近位（縦断及び横断切片）

脛骨神経：近位（膝部）及び腓腹筋枝－（縦断及び横断切片）

骨格（腓腹）筋：（縦断切片）

脊髓：（縦断及び横断頸部及び腰部切片）

20000 ppm群の雌雄ともに検査したいずれの組織にも検体投与に起因した異常は認められなかった。

以上のように、神経系に対する毒性変化は雌雄とも高用量20000 ppm（雄：1499 mg/kg/日、雌：1555 mg/kg/日）でも認められず、本試験条件下において神経毒性はないものと考えられた。

一方、一般毒性変化として雌雄の高用量20000 ppm群で検体投与に関連した悪影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも20000 ppm（雄：1499 mg/kg/日、雌：1555 mg/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ニューファム株式会社にある。

(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性

28日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出除外理由書

(資料 Ex 4-6)

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められるため。

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

(9) 慢性毒性及び発がん性

(資料 5-1)

グリホサートのイヌを用いたカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 2007年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： ビーグル犬、開始時約6ヶ月齢、体重 雄7.8~8.9 kg、雌7.2~7.9 kg、
1群雌雄各4匹

投与期間： 52週間（2005年10月17日~2006年10月17日）

投与方法： 検体を0, 30, 125及び500 mg/kg/日の用量で52週間（364~365日）にわたってカ
プセル投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死の有無を試験終了まで1日2回観察した。また、週1回詳細な観察を行った。

試験期間中、途中死亡も、切迫殺もなかった。検体投与に起因する臨床症状はいずれの動物にも認められなかった。

嘔吐又は軟便、痩身、自発運動の亢進、唾液過多、皮膚症状（耳介の一部に局限する痂皮及び紅斑）及び耳介の結節が認められたが、一過性のものであり対照群及び投与群の両動物に同頻度で発生し、投与量との関連性も全くないことから、検体投与に無関係であると考えられた。

体重変化；各動物の体重は投与初日、その後試験終了まで毎週1回測定した。

雌雄ともいずれの群においても対照群に比して有意な変動は認められなかった。

体重増加量については、雄の500 mg/kg/日群で試験開始から4週までの間の増加量が対照群に比して有意に低かった。個体別体重変化は生理学的変動範囲内にあり、対照群動物にも認められる程度の変化であることから、この変化は被験物質投与に関連が

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

ないと考えられた。

摂餌量； 動物ごとの摂餌量は給餌量と翌朝の残餌量の差を記録して算定した。摂餌量は試験期間中毎日算定した。
検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、試験 25 週及び投与期間終了時 (試験 51 週) に全ての動物について採血して、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン、平均赤血球容積、ヘマトクリット、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球血色素量、血小板、白血球数、白血球像及び細胞形態、網赤血球数、プロトロビン時間、活性化部分トロポプラスチン時間 (APTT)、好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数

下表に統計学的な有意差が認められた項目を示す。

性別	雄	雌
検査時期 (週)	25	51
群 (mg/kg/日)	125	500
APTT	↓ 92	
MCHC		↓ 97
好酸球数		↓ 51

Dunn test : ↓ ↑ P<0.05 ♀♂ P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄の 125 mg/kg/日群で試験 25 週に認められた APTT の短縮は軽度で用量相関性が見られず、また 51 週には認められなかった。雌の 500 mg/kg/日群で試験 51 週に認められた MCHC の低下はごく軽度の変動であり、好酸球数の低下についても生物学的には異常と考えられないことから、これらは偶発的な変動であり、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、試験 25 週及び投与期間の終了時 (試験 51 週) に全ての動物について採血して、以下の項目の測定を行った。

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

次表に統計学的有意差が認められた項目を示す。

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

性別	雄	雌	
検査時期 (週)	51	25	
群 (mg/kg/日)	500	30	125
I. PHOS			↓ 76
Ca	↓ 94		
GLUC		↑ 125	
PROT	◇ 90		
A/G	↑ 115		
ALP			↑ 202

Dunn test: ↓ ↑ P<0.05 ◇◇ P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

これらの認められた統計学的に有意な差は軽度及び又は用量関連性がなく、生物学的には異常とは考えられなかった。検体投与に起因した異常は認められなかった。

尿検査; 投与開始前、試験 25 週及び投与期間の終了時 (試験 51 週) に全ての動物について採尿して、以下の項目について検査を行った。

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

投与期間中、検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査; 試験開始前及び試験期間の終了時 (試験 51 週) に、全ての動物を対象に検査を行った。瞳孔光反射及び瞬目反射を検査した後、トロピカミドで散瞳し、付属器、透光体、眼底を間接検眼鏡で検査した。前眼部及び水晶体はスリットランプ生体顕微鏡を用いて検査した。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

臓器重量; 投与期間終了時に、下記の臓器重量を測定し対体重比も計算した。

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

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄		雌	
群 (mg/kg/日)	125	500	125	500
体重	99	92	104	111
脳: 重量 対体重比	◇ 85			

Dunnell の多重比較検定: ↓ ↑ P<0.05 ◇◇ P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

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

投与群及び対照群間の解剖前体重に統計学的有意差は認められなかった。

脳の平均絶対重量は雄の 125 mg/kg/日群で対照群に比して有意に低かったが、用量相関性がなく脳における肉眼的又は病理組織学的所見との関連性もないことから、この群間差は偶発的で、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物を対象として外表、全ての開口部、頭蓋腔、胸腔、腹腔を含む全身諸臓器の肉眼による検査を行った。

検体投与に起因した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物について、Davidson 固定液に保存した眼球及び視神経と Bouin 液に保存した精巣および精巣上体を除く以下の組織を 10%中性緩衝ホルマリンに保存した後、パラフィン包埋し、厚さ約 4 μm に薄切した。ヘマトキシリン・PAS 染色した精巣および精巣上体を除きヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡を用いて検査した。

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

検体投与に起因した異常は認められなかった。

以上のことから、グリホサート原体を 30、125 及び 500 mg/kg/日の用量でビーグル犬に 52 週間経口投与しても投与に起因した毒性徴候は認められず、無毒性量は 500 mg/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ニューファム株式会社にある。

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (資料 5-2)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2009年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： Wistar Han Crl:WI (GLx/BRL/Han) IGS BR ラット、
主群；1群雌雄各51匹、衛星群；1群雌雄各12匹（高投与群のみ21匹）
開始時5~6週齢、体重；雄112~183g、雌98~150g

投与期間： 主群；104週間（2005年9月1日~2007年8月31日）
衛星群；52週間

投与方法： 検体を0、1500、5000及び15000* ppmの濃度で飼料に混入し、52週間（衛星群）または104週間（主群）にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週1回調製した。

* 1000 mg/kg/日を達成するため、4週ごとに17000~24000 ppmに濃度を調整した。投与濃度と投与期間を下表に示す。

投与期間(週)	1~11	12~15	16~26	27~39	40~65	66~104
投与濃度(ppm)	15000	17000	19000	21000	22000	24000

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態についていずれの投与群の雌雄でも投与に関連した明確な症状は認められなかった。また、投与群の死亡率には投与に関連した影響はなかった。

主群の死亡率を表1に示す。

表1 死亡率

性	雄				雌			
	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
投与群(ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
各群の総動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
死亡率(%)	24	27	24	12	27	33	29	24

Fisherの直接確率計算法（申請者実施）；有意差なし（104週間投与終了後）

機能検査；投与の開始前及び投与終了まで毎週、衛星群の全動物について、詳細な状態を観察した。また、51週時に機能検査を実施した。観察項目を以下に示す。

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

詳細な状態観察：歩行、体温上昇/体温低下、振戦、皮膚色、攣縮、呼吸、痙攣、眼瞼閉鎖、異様/異常/常同行動、排尿、流涎、排便、立毛、覚醒移動、眼球突出、挙尾、流涙
機能検査：自発運動量、前肢/後肢の握力

感覚運動反応：握力反応、発声、瞳孔反射、触覚反応、驚愕反射、痛覚、瞬目反射、接近反応

詳細な状態観察、機能検査及び感覚運動反応に、投与に有意に関連した影響は認められなかった。

触知可能な腫瘍；主群及び衛星群の全生存動物を週1回触診し、触知可能な腫瘍について記録した。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与開始から13週目までは週1回、その後は4週に1回、全生存動物の体重を測定した。

雌雄で群平均体重及び総体重増加量に対照群と比較して有意差はなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から13週目までは毎週、その後は4週に1週の頻度で各ケージの摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量及び食餌効率ともに、いずれの投与群の雌雄でも投与関連する有意な影響は認められなかった。

検体摂取量；高投与群で約1000 mg/kg/日の検体摂取を達成するため、4週ごとに調製飼料中の検体濃度を確認し、定期的に調製した。

投与期間中の平均検体摂取量を表2に示す。

表2 検体摂取量（主群及び衛星群）

投与量 (ppm)		1500	5000	15000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	85.5	285.2	1077.4
	雌	104.5	348.6	1381.9

飲水量；給水瓶の目視により飲水量を毎日観察した。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与前に衛星群の全動物ならびに投与50週時に衛星群の対照群及び15000 ppm群の雌雄各10匹について眼科学的検査を実施した。

15000 ppm群では雌雄とも投与に関連した影響は認められなかった。

血液学的検査；3、6及び12カ月に衛星群及び主群の雌雄各10匹について、さらに18及び24カ月に主群の雌雄各20匹について、血液学的検査を実施した。検査項目を以下に示す。

血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (Hct)、赤血球恒数 [平均赤血

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

球色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、白血球のディファレンシャルカウント [好中球 (Neut)、リンパ球 (Lymph)、単球 (Mono)、好酸球 (Eos)、好塩基球 (Bas)]、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retic) (標本は作製したが、網赤血球の評価は実施せず)、白血球数 (WBC)、プロトロンビン時間 (CT)、トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

表 3 血液学的検査

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		1500	5000	15000	1500	5000	15000
Hb	6	↑ 103					
	12					↓ 98	↓ 98
Hct	6	↑ 103					
MCHC	6		↓ 99	↓ 99			
WBC	6		↑ 127				
	18				↓ 79	↓ 87	↓ 80
Neut	18		↑ 149	↑ 172			
Lymph	18						↓ 79
Mono	24	↑ 0.008/0.000*					
CT	18						↓ 87
PLT	6						↑ 112
APTT	6	↑ 112	↑ 107	↑ 114			
	18				↓ 92	↓ 89	↓ 94

Williams or Shirley test/Dunnett or Steel test : ↑ ↓ p<0.05, ↑↓ p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

* 投与群値/対照群値 (単位 : 10⁹/L)

15000 ppm 投与群では、APTT 値が対照群に比べ、雄の 6 ヶ月時に上昇し、雌の 18 ヶ月時に低下した。6 ヶ月時には雄で対照群に比べ MCHC 値が減少し、雌で血小板数が増加した。12 ヶ月時に雌の色素量が対照群と比較して減少した。好中球数が 18 ヶ月時には雄で増加し、雌で凝固時間の短縮ならびに白血球及びリンパ球の減少が認められた。

5000 ppm 投与群では、APTT 値が対照群に比べ、雄の 6 ヶ月時に上昇し、雌の 18 ヶ月時に低下した。MCHC 値が対照群に比べ 6 ヶ月時に雄で減少した。色素量が雌において 12 ヶ月時に減少した。白血球数は雌において 18 ヶ月時に減少したが、雄では 6 ヶ月時に増加した。好中球数が 18 ヶ月時には雄で増加した。

1500 ppm 投与群では、6 ヶ月時の雄で対照群と比較して色素量、ヘマトクリット値及び APTT 値が増加した。雌では 18 ヶ月時に APTT 及び白血球数が対照群と比較して減少した。単球数が 24 ヶ月時には雄において増加した。

以上のごとく血液学的検査において各投与群において対照群に比べ統計学的に有意な変動が観察されたが、いずれも用量依存性がないか、あるいは投与期間を通じて一貫したものでなかったことから投与に関連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ニューファム株式会社にある。

血液生化学的検査；3、6及び12ヵ月に衛星群の雌雄10匹ならびに18及び24ヵ月に主群の雌雄10匹について、血液生化学的検査を実施した。検査項目を以下に示す。

尿素、無機リン(P)、血糖、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ GT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、総蛋白(Tot. Prot.)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルブミン、アルカリホスファターゼ(AP)、アルブミン/グロブリン比(A/G)、クレアチニン(Creat)、トリグリセライド(Tri)、ナトリウム(Na^+)、総コレステロール(Chol)、カリウム(K^+)、総ビリルビン(Bili)、塩素(Cl^-)、カルシウム(Ca^{++})

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表4に示す。

表4 血液生化学的検査

検査項目	検査時期(月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		1500	5000	15000	1500	5000	15000
Urea	6				↑117		
A/G	24				↓91	↓91	↓93
Na^+	12						↓99
	18	↑102	↑104	↑104	↑103	↑104	↑103
K^+	18	↑107	↑109	↑110			
Cl^-	18	↑102	↑102	↑104	↑102	↑105	↑106
Ca^{++}	6						↓98
	18				↓95	↓92	↓89
P	12					↓75	
	18	↓73					
	24			↑123			
ALAT	6			↑140			
	12						↑140
	18						↑152
AP	6			↑146			↑185
	12		↑133	↑160			↑198
	18			↑134			
Tri	12						↑146
	18					↓55	
Bili	18	↑134	↑127	↑123			

Williams or Shirley test/Dunnnett or Steel test: $\uparrow\downarrow$ $p<0.05$, $\uparrow\downarrow$ $p<0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

15000 ppmでは、6及び12ヵ月時の衛星群の雌雄及び18ヵ月時の主群の雄で、対照群に比べアルカリホスファターゼ活性が上昇した。影響の程度は加齢とともに増加せず、雌に対する影響に一貫性がないことから、この毒性学的意義はないものと考えられた。12ヵ月時の雌のトリグリセライドの増加、12ヵ月時の衛星群及び18ヵ月時の主群の雌のアラニンアミノトランスフェラーゼ値の上昇、18ヵ月時の主群の雄のビリルビン値の上昇、また24ヵ月時の衛星群の雌のA/G比の減少が認められたが、これらの変化は単発的であり、毒性学的な関連性はないと判断された。18ヵ月時の主群では血漿中電解質の増加が観察された。雌雄でのナトリウム及び塩素の値、雄でのカリウムの値が対照群に比べて上昇し、これらの増加は低投与群にも認められたが、用量

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

に依存した傾向はなかった。さらに、12ヵ月時検査の衛星群の雌で、ナトリウム値の低下がみられたが、単独の変化であり毒性学的意義はないものと考えられた。

5000 ppm では、18ヵ月時でビリルビン値が上昇し、高投与群と同様に血漿中電解質の上昇が認められた。衛星群では、12ヵ月時に雄のアルカリホスファターゼ活性がわずかに上昇し、24ヵ月後の主群の雌でA/G比が減少した。これら所見は高投与群にはみられたが、用量依存性がないか影響が雌雄どちらかに限られており、毒性学的意義はないものと考えられた。

1500 ppm では、主群の18ヵ月時の雌雄で、リンの値が減少するとともに血漿中電解質に他の投与群同様の影響があった。さらに、18ヵ月時の雄でビリルビン値の上昇と、主群の雌で24ヵ月後にA/G比の減少及び6ヵ月時に尿素値の上昇が認められたが、この影響は用量に依存しないか、単独にみられたことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

以上の血液生化学的検査の結果、18ヵ月時の雌雄において、用量に関連しない血漿電解質値の上昇及び6、12及び18ヵ月時の雄でアルカリホスファターゼ活性の上昇が認められたが、24ヵ月時に有意差はみられず投与による影響とは考えられなかった。その他A/G比の低下などの血液生化学的変化は、毒性学的に意味のない偶発的なものであると考えられた。

尿検査； 3、6及び12ヵ月時に衛星群の雌雄10匹、18及び24ヵ月時に主群の雌雄10匹について実施した。検査項目を以下に示す。

尿比重、ビリルビン、尿量、ウロビリノーゲン、pH、還元物質、蛋白質、潜血、ブドウ糖、尿沈渣、ケトン体

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の生存動物のうち各群雌雄各10匹及び衛星群の全動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物及び投与終了時の全生存動物を対象として検査した。

途中死亡動物及び最終屠殺動物のいずれの投与群の雌雄にも、投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；すべての死亡及び切迫屠殺動物ならびに対照群及び15000 ppm 群の全動物の組織を検査した。

副腎、食道、動脈(胸部)、卵巣、骨及び骨髓(後膝関節を含む大腿骨)、膵臓、骨及び骨髓(胸骨)、下垂体、脳(大脳、小脳及び橋を含む)、前立腺、盲腸、直腸、結腸、唾液腺(顎下腺)、十二指腸、坐骨神経、精巣上体、精囊、眼球(視神経を伴う)、皮膚(後肢)、触知可能な腫瘤を含む肉眼的病変、脊髄(頸部、胸部中央及び腰部)、頭部(咽頭、鼻咽頭及び副鼻腔を検査するため)、脾臓、心臓、胃、ハルダー腺、精巣、回腸(パイエル板を含む)、胸腺、空腸、甲状腺/上皮小体、

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

腎臓、舌、肝臓、気管、肺(気管支を伴う)、膀胱、リンパ節(頸部及び腸間膜)、子宮、乳腺、膈、筋肉(骨格)

また、1500及び5000 ppm群の投与終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、肺、腎臓、触知可能な腫瘤を含む肉眼的病変

非腫瘍性病変

対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差の認められた病変を別表1に示す。

対照群を含め全体的に高度の骨髓脂肪浸潤が高頻度に認められ、最終屠殺動物の雄の15000 ppm群に統計学的に有意な差がみられた。この変化は途中死亡動物の低用量群の雌にも認められたが、15000 ppm群の雌では有意な差は認められなかった。用量依存性がなく途中死亡動物の雄と最終屠殺動物の雌に有意差がないことから、検体の投与に関連せず、毒性学的意義はないものと考えられた。

15000 ppm投与群の雌の途中死亡と最終屠殺動物において、腎盂/乳頭部鉍質沈着に比べ、皮髓境界部の鉍質沈着が増加し、乳頭部への無機質の沈着に伴う腎盂/乳頭部上皮過形成は最終屠殺動物において減少した。皮髓境界部の鉍質沈着は、雌での発生頻度が高く無処置のラットにもしばしば認められるものであることから、検体の投与に関係しない偶発的な変化と判断された。

15000 ppm群の雌の最終屠殺動物において、肝臓の変異細胞巣/域の発生率は対照群に比べ有意に高値を示した。いくつかのタイプの変異について解析したところ、好塩基性変異細胞巣/域の発生率は、雌雄とも途中死亡動物、最終屠殺動物、または死亡理由にかかわらず、投与との明らかな関連性がみられず、全てのタイプの変異についても有意な変動はみられなかった(表5を参照)。最終屠殺動物における対照群と15000 ppm群の雌の肝臓の変異細胞巣/域の発生頻度の差はわずかであり、細胞変異はいかなる特定のタイプにも起因するものではないことから、投与の関連性はないと判断された。

さらに、肝細胞の変異細胞巣/域は肝細胞腫瘍の前段階を示唆し、これら病変の発生頻度の増加は腫瘍性増殖との関連性を示唆すが、本試験の肝細胞腫瘍の発生頻度は雌雄とも同様に低い(表6を参照)ことから、前癌状態を示唆するものとは考えられなかった。

肝臓の変異細胞巣/域の発生頻度を表5に示す。

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

表5 肝臓の変異細胞巣/域の発生頻度

性	雄				雌			
	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
投与量 (ppm)								
肝細胞変異細胞巣/域								
途中死亡動物								
動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
好塩基性変異細胞巣/域数	0	1	0	0	8	10	7	8
最終屠殺								
動物数	39	37	38	45	37	34	36	39
変異細胞巣/域数	20	20	28	21	33	31	34	↑39
好塩基性変異細胞巣/域数	0	1	6	2	24	27	26	28
途中死亡・最終屠殺								
動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
好塩基性変異細胞巣/域数	0	2	6	2	32	37	33	36
変異肝細胞巣/域を有する合計動物数	20	21	28	22	41	42	43	47
変異肝細胞巣/域を有する動物の発生頻度 (%)	39	41	55	43	80	82	84	92

カイ2乗検定：↑↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、◆◆ p<0.001

肝細胞腫瘍の発生頻度を表6に示す。

表6 肝細胞腫瘍の発生頻度

性	雄				雌			
	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
投与量 (ppm)								
試験動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
肝細胞腫瘍								
肝細胞腺腫	0	2	1	1	1	0	1	1
肝細胞癌	1	0	0	0	0	0	1	0
何らかの肝細胞腫瘍 (%)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (4)	1 (2)

カイ2乗検定：↑↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、◆◆ p<0.001

上記、以外にも各投与群において統計学的に有意な非腫瘍性変化が観察されたが、いずれも発生頻度の減少あるいは投与用量との関連性のない偶発性変化であった。

腫瘍性病変

観察されたすべての腫瘍性病変を別表2に示す。

上記以外の腫瘍性変化については、当該試験に使用した系統及び週齢のラットに通常みられるものであることから、検体投与に起因する変化は観察されなかった。本試験で投与された当該投与濃度で腫瘍発生の頻度または発生時期に影響がないことが示された。

以上の結果から、本検体のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性発がん性試験において、最高濃度 15000 ppm でいずれの観察・検査項目にも有害な毒性変化は認められなかったため、無毒性量は雌雄ともに 15000 ppm (雄 1077.4 mg/kg/日、雌 1381.9 mg/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ニューファム株式会社にある。

別表1 非腫瘍性病変

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
途中死亡	副腎	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		皮質変異細胞巢	5	6	4	2	2	↑9	4	3
	骨髄	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		脂肪浸潤	11	14	10	6	6	↑16**	↑14**	8
		造血亢進	1	0	1	0	3	↓0	0	1
	精巣 上体	所見\検査動物数	12	14	12	6	/			
		精子数減少 (片側)	0	3	↑4	0				
		精子数減少 (両側)	0	2	↑4	0				
	腎臓	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		尿細管壊死	0	0	0	0	5	↓1	↓0	↓0
		皮髄質境界部鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	↑5
		腎盂炎	0	1	↑5	1	0	1	0	0
		腎盂鉍質沈着	4	7	5	0	9	10	8	↓0
	喉頭	所見\検査動物数	12	14	13	6	13	17	15	12
		粘膜下腺腔拡張	1	↑7	↑6	1	7	13	7	7
	肝臓	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		小葉中心性肝細胞脂肪化	0	↑6*	2	1	0	3	1	2
		びまん性肝細胞好塩基性化	0	0	0	0	2	↑7	2	1
	乳腺	所見\検査動物数	9	11	7	4	14	16	15	11
		分泌物充滿性導管	0	0	0	1	2	↑8	4	1
	前立腺	所見\検査動物数	12	13	12	5	/			
		萎縮	12	12	9*	4				
	精囊	所見\検査動物数	12	13	12	5	/			
		分泌物減少 (片側)	7	3	6	↓0				
		分泌物減少 (両側)	7	3	5	↓0				
	胃	所見\検査動物数	12	14	12	6	14	16	15	12
		棘細胞過形成/境界部角化亢進	1	1	0	2	1	↑8	5	2
	子宮/ 頸部	所見\検査動物数	/				14	17	15	12
子宮腔内蓄膿		3					↓0	0	3	

カイ2乗検定: ↑ ↓ p<0.05, ↑↓ p<0.01, ▲ ▼ p<0.001

Kruskal-Wallis 検定: * p<0.05, ** p<0.01, *** 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ニューファム株式会社にある。

別表1 非腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
最終計画殺	副腎	所見\検査動物数	39	1	4	45	37	2	2	39
		変異細胞巣	26	1	↓0	29	20	1	1	25
		血腫	0	0	0	0	26	2	↓0	23
		単核細胞集簇巣	0	↑1	0	0	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数	39	37	38	45	37	34	36	39
		脂肪浸潤	38	35	36	45*	36	34	36	38
	精巣 上体	所見\検査動物数	39	4	2	44				
		精子数減少 (片側)	8	↑3	1	9				
	盲腸	所見\検査動物数	39	-	-	45	37	-	1	39
		粘膜潰瘍	0	-	-	0	0	-	↑1	0
	腎臓	所見\検査動物数	39	37	38	45	37	34	36	39
		慢性糸球体腎症	26	31*	31	28	17	↓8	9	13
		皮髄質境界部鉍質沈着	0	0	0	0	3	0	0	↑19
		腎盂/乳頭部上皮過形成	2	3	1	2	8	↑15	6	↓2
		腎盂鉍質沈着	12	10	9	6	28	27	25	↓3
	肝臓	所見\検査動物数	39	37	38	45	37	34	36	39
		単核細胞集簇巣	15	22	↑29**	24	26	29	27	24
		色素増加	0	1	3	0	2	2	4	↑10
		変異肝細胞巣・領域	20	20	27	21	33	31	34	↑39
	肺	所見\検査動物数	39	37	38	45	37	34	36	39
		血管/細気管支周囲リンパ球	38	36	37	45	37	34	34	↓35*
		肺胞マクロファージ	17	17	18	20	26	↓16	21	↓15**
	乳腺	所見\検査動物数	23	2	1	29	37	8	9	38
		分泌腺過形成	0	↑1***	0	0	35	↓5	8	↓30
		分泌物充満性導管	0	0	0	0	7	4	↑6	6
		乳瘤形成	0	0	0	0	4	3	↑5	3
鼻腔	所見\検査動物数	39	-	-	45	37	-	-	39	
	粘膜下腺腔拡張	26	-	-	↓17	11	-	-	16	

カイ2乗検定: ↑ ↓ p<0.05, ↑↓ p<0.01, ↑↓ p<0.001

Kruskal-Wallis 検定: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

-: 検査実施なし

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

別表1 非腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
最終計画殺	膵臓	所見\検査動物数	39	—	2	44	37	1	3	39
		外分泌腺萎縮	17	—	0	↓8	9	0	0	6
	精囊	所見\検査動物数	39	4	6	45	/			
		分泌物減少 (片側)	6	↑1	↑4	13				
		分泌物減少 (両側)	1	↑1	↑2	↑8				
		分泌物うっ滞 (片側)	0	↑1	0	1				
		分泌物うっ滞 (両側)	0	↑1	0	1				
		萎縮	0	0	↑1	0				
		膿瘍	0	0	↑1	0				
	皮膚/ 皮下	所見\検査動物数	39	9	9	45	37	2	2	39
		皮下炎症性細胞浸潤	0	↑3	↑1	0	1	0	0	0
		皮膚潰瘍	0	↑1	↑2	0	1	0	0	0
		壊死巣/角化巣巨細胞形成	1	↑2	1	↑7	0	0	0	0
		脂肪壊死	1	0	0	1	0	↑1	0	1
		毛のう拡張/表皮のう胞	0	↑1	0	1	1	0	↑1	0
		皮下膿瘍	0	0	↑1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	39	8	5	44	/			
		萎縮 (片側)	8	↑5	↑5	10				
		萎縮 (両側)	3	2	↑3	0				
	胸腺	所見\検査動物数	39	1	1	44	37	—	4	39
		リンパ球萎縮	39	1	1	42	37	—	↓2**	38
	子宮/ 頸部	所見\検査動物数	/				37	5	4	39
		子宮腔拡張 (片側)					0	↑1	↑1	↑3

カイ2乗検定: ↑ ↓ p<0.05, ↑↓ p<0.01, ↑↓ p<0.001
 Kruskal-Wallis検定: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001
 —: 検査実施なし

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

別表2 腫瘍性病変

転帰	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
死亡・切迫殺	副腎	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		骨腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳 / 脊椎	所見\検査動物数	12	14	12	6	14	17	15	12
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		希突起膠細胞 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸管	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣 上体	所見\検査動物数	12	14	12	6				
		中皮腫 (B)	0	0	0	0				
		中皮腫 (M)	0	1	0	0				
	心臓	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		明細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
胆管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ 2 乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、↑↓ 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ニューファム株式会社にある。

別表2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
死亡・切迫殺	リンパ節	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		血管腫 (B)	1	4	1	1	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	9	11	7	4	14	16	15	11
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	2	6	3	2
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	3	1	1
	鼻腔	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		ポリープ様腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/				14	15	15	12
		顆粒膜細胞腫 (B)					2	0	1	0
		顆粒膜莢膜細胞腫 (B)					0	2	0	0
		未分化肉腫 (M)					1	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	11
		島細胞腺腫 (B)	2	1	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	10	13	12	6	14	17	15	12
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	咽頭	所見\検査動物数	12	13	13	6	14	17	15	12
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	11	14	12	6	14	16	15	12
		腺腫 (B)	6	7	5	4	5	12	6	7
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚-皮下	所見\検査動物数	12	13	13	6	14	17	15	12
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
平滑筋肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
血管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ2乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、↑↓ 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ニューファム株式会社にある。

別表2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
死亡・切迫殺	皮膚-表皮	所見\検査動物数	12	13	13	6	14	17	15	12
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	2	0	0	1	0	0	1	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		毛包上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	12	14	12	6	14	16	15	12
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	2	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	12	14	13	6				
		間細胞腫 (B)	0	0	0	0				
	胸腺	所見\検査動物数	12	13	13	6	13	15	15	12
		リンパ球性胸腺腫 (B)	0	0	1	0	1	2	0	0
		リンパ球性胸腺腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	所見\検査動物数	12	14	13	6	13	17	15	12
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	0	1	0	0	0	0
		濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	0	0	1	1	1	0
		傍濾胞細胞腺癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		褐色脂肪腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	舌	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ2乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、↑↓ 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ニューファム株式会社にある。

別表2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
死亡・切迫殺	膀胱	所見\検査動物数	12	12	11	5	13	17	14	11
		移行上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	/				14	17	15	12
		子宮内膜間質ポリープ (B)					3	3	3	4
		腺癌 (M)					3	5	2	3
		間質肉腫 (M)					1	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
		血管肉腫 (M)					0	1	0	0
	腹腔	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		未分化癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ [*] /造血	所見\検査動物数	12	14	13	6	14	17	15	12
		悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	2	0	1	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ 2 乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、▲▼ 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ニューファム株式会社にある。

別表2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
最終計画殺	副腎	所見\検査動物数	39	1	4	45	37	2	2	39
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	1	1	0	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (M)	2	0	3	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨	所見\検査動物数	39	-	-	45	37	-	-	39
		骨腫 (B)	0	-	-	0	0	-	-	0
	脳 / 脊髄	所見\検査動物数	39	-	1	44	37	-	-	39
		星状膠細胞腫 (M)	0	-	0	1	0	-	-	0
		顆粒細胞腫 (B)	1	-	0	0	0	-	-	0
		顆粒細胞腫 (M)	0	-	0	1	0	-	-	0
		希突起膠細胞 (B)	0	-	0	0	1	-	-	0
		上衣細胞腫 (M)	0	-	0	0	0	-	-	0
	腸管	所見\検査動物数	39	-	1	45	37	-	-	39
		平滑筋腫 (B)	0	-	1	0	0	-	-	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	-	0	1	0	-	-	0
	精巣 上体	所見\検査動物数	39	4	2	44	/			
		中皮腫 (B)	1	0	0	0				
		中皮腫 (M)	0	1	0	0				
	心臓	所見\検査動物数	39	1	-	45	37	-	-	39
		神経鞘腫 (M)	0	0	-	0	1	-	-	0
	腎臓	所見\検査動物数	39	37	38	45	37	34	36	39
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		明細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	39	37	38	45	37	34	36	39
		肝細胞腺腫 (B)	0	2	1	0	1	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ 2 乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、↑↓ p<0.001

- : 検査実施なし

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

別表2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
最終計画殺	リンパ節	所見\検査動物数	39	—	—	45	37	—	—	38
		血管腫 (B)	6	—	—	5	3	—	—	1
		血管肉腫 (M)	4	—	—	0	0	—	—	0
	乳腺	所見\検査動物数	23	2	1	29	37	8	9	38
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	5	3	4	3
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	5
	鼻腔	所見\検査動物数	39	—	—	45	37	—	—	39
		ポリープ様腺腫 (B)	2	—	—	0	0	—	—	0
	卵巣	所見\検査動物数	/				37	1	1	39
		顆粒膜細胞腫 (B)					1	0	0	0
		顆粒膜莢膜細胞腫 (B)					1	1	0	0
		未分化肉腫 (M)					0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	39	—	2	44	37	1	3	39
		島細胞腺腫 (B)	2	—	1	1	0	0	0	0
		島細胞腺癌 (M)	0	—	0	0	0	0	1	0
	上皮小体	所見\検査動物数	34	—	—	45	37	—	—	39
		腺腫 (B)	1	—	—	0	0	—	—	0
	耳下腺唾液腺	所見\検査動物数	39	—	—	45	37	—	—	39
		腺房腺腫 (B)	0	—	—	0	0	—	—	0
	咽頭	所見\検査動物数	38	—	—	45	37	—	—	39
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	—	—	0	0	—	—	0
	下垂体	所見\検査動物数	38	4	6	45	37	11	10	39
		腺腫 (B)	10	4	5	16	19	11	10	25
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚-皮下	所見\検査動物数	39	9	9	45	37	2	2	39
		線維腫 (B)	0	0	2	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	2	1	3	0	0	0	0	0
組織球肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	1	
平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ2乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、↑↓ p<0.001

— : 検査実施なし

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

別表2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
最終計画殺	皮膚-表皮	所見\検査動物数	39	9	9	45	37	2	2	39
		基底細胞腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	3	0	5	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		毛包上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
		皮脂腺扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	39	2	—	45	37	1	3	39
		血管腫 (B)	0	0	—	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	—	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	39	9	4	45	37	6	5	39
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	所見\検査動物数	39	8	5	44				
		間細胞腫 (B)	2	3	1	1				
	胸腺	所見\検査動物数	39	1	1	44	37	—	4	39
		リンパ球性胸腺腫 (B)	0	0	0	1	6	—	4	3
		リンパ球性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	—	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	—	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	39	—	—	45	37	2	—	39
		濾胞細胞腺腫 (B)	3	—	—	5	3	0	—	2
		濾胞細胞腺癌 (M)	0	—	—	0	1	1	—	0
		C細胞腺腫 (B)	7	—	—	3	5	0	—	0
		C細胞腺癌 (M)	1	—	—	0	0	1	—	0
		冬眠腺腫 (M)	0	—	—	1	0	0	—	0
	舌	所見\検査動物数	39	—	—	45	37	0	—	39
顆粒細胞腫 (B)		0	—	—	0	0	0	—	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ2乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、▲ ▼ p<0.001

— : 検査実施なし

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

別表2 腫瘍性病変（続き）

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
最終計画殺	膀胱	所見\検査動物数	39	—	—	45	37	—	—	39
		移行上皮乳頭腫 (B)	0	—	—	0	0	—	—	0
	子宮	所見\検査動物数	/				37	5	4	39
		子宮内膜間質ポリープ (B)					4	2	1	4
		腺癌 (M)					3	1	2	2
		間質肉腫 (M)					0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)					2	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0				
	腹腔	所見\検査動物数	39	1	—	45	37	—	—	39
		腺癌 (M)	0	1	—	0	0	—	—	0
		未分化癌 (M)	0	0	—	0	0	—	—	0
	リンパ /造血	所見\検査動物数	39	0	1	45	37	—	—	39
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	—	—	0

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

カイ2乗検定：↑↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、▲▼ p<0.001

—：検査実施なし

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

別表 2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
全動物	副腎	所見\検査動物数	51	15	17	51	51	19	17	51
		皮質腺腫 (B)	1	1	0	0	1	1	0	0
		皮質腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (M)	2	0	3	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨	所見\検査動物数	51	14	13	51	51	17	15	51
		骨腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳 / 脊椎	所見\検査動物数	51	14	13	50	51	17	15	51
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		希突起膠細胞 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		上衣細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	腸管	所見\検査動物数	51	14	14	51	51	17	15	51
		平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣 上体	所見\検査動物数	51	18	14	50				
		中皮腫 (B)	1	0	0	0				
		中皮腫 (M)	0	2	0	0				
	心臓	所見\検査動物数	51	15	13	51	51	17	15	51
		神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	2	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		明細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		肝細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	1	0	1	1
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ 2 乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、◆◆ 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ニューファム株式会社にある。

別表2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
全動物	リンパ節	所見\検査動物数	51	14	13	51	51	17	15	50
		血管腫 (B)	7	4	1	6	3	1	0	1
		血管肉腫 (M)	4	0	2	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	32	13	8	33	51	24	24	49
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	7	9	7	5
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	2	3	1	6
	鼻腔	所見\検査動物数	51	14	13	51	51	17	15	51
		ポリープ様腺腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/				51	16	16	51
		顆粒膜細胞腫 (B)					3	0	1	0
		顆粒膜莢膜細胞腫 (B)					1	3	0	0
		未分化肉腫 (M)					1	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	51	14	15	50	51	18	18	50
		島細胞腺腫 (B)	4	1	2	1	0	0	0	0
		島細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	上皮小体	所見\検査動物数	44	13	12	51	51	17	15	51
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	咽頭	所見\検査動物数	50	13	13	51	51	17	15	51
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	49	18	18	51	51	27	25	51
		腺腫 (B)	16	11	10	20	24	23	16	32
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚-皮下	所見\検査動物数	51	22	22	51	51	19	17	51
		線維腫 (B)	0	1	2	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	2	2	3	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	1
平滑筋肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ 2 乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、▲ ▼ 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ニューファム株式会社にある。

別表 2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
全動物	皮膚-表皮	所見\検査動物数	51	22	22	51	51	19	17	51
		基底細胞腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	3	0	0	1	0	0	1	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	3	0	6	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		毛包上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
		皮脂腺扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	51	16	13	51	51	18	18	51
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	51	23	16	51	51	22	20	51
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	2	1	0	1	0	0
	精巣	所見\検査動物数	51	22	18	50				
		間細胞腫 (B)	2	3	1	1				
	胸腺	所見\検査動物数	51	14	14	50	50	15	19	51
		リンパ球性胸腺腫 (B)	0	0	1	1	7	2	4	3
		リンパ球性胸腺腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	所見\検査動物数	51	14	13	51	50	19	15	51
		濾胞細胞腺腫 (B)	5	1	0	6	3	0	0	2
		濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	1	1	0	0
		C細胞腺腫 (B)	9	1	0	3	6	1	1	10
		C細胞腺癌 (M)	2	1	0	0	0	1	0	0
		冬眠腺腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	舌	所見\検査動物数	51	14	13	51	51	17	15	51
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ 2 乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、▲▼ 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ニューファム株式会社にある。

別表2 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000
全動物	膀胱	所見\検査動物数	51	12	11	50	50	17	14	50
		移行上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	/				51	22	19	51
		子宮内膜間質ポリープ (B)					7	5	4	8
		腺癌 (M)					6	6	4	5
		間質肉腫 (M)					1	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					2	0	1	1
		血管肉腫 (M)					0	1	0	0
	腹腔	所見\検査動物数	51	15	13	51	51	17	15	51
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		未分化癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ /造血	所見\検査動物数	51	14	14	51	51	17	15	51
		悪性リンパ腫 (M)	0	1	1	0	2	0	1	0
	合計	原発性良性腫瘍数	27	17	17	29	28	22	20	32
多発性良性腫瘍数		17	9	4	17	28	13	14	21	
良性腫瘍数小計		44	26	21	46	56	35	34	53	
原発性悪性腫瘍数		14	10	11	5	15	11	10	12	
多発性悪性腫瘍数		4	2	1	0	1	3	0	1	
悪性腫瘍数小計		18	12	12	5	16	14	10	13	
腫瘍総数		62	38	33	51	72	49	44	66	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

カイ 2 乗検定 : ↑ ↓ p<0.05、↑↓ p<0.01、▲▼ 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ニューファム株式会社にある。

グリホサートのマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 5-3)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2009 年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： CD-1 マウス [Cr1: CD-1 (ICR) BR 系]、1 群雌雄各 51 匹、
開始時 5~6 週齢、投与時体重；雄 22~32 g、雌 18~28 g

投与期間： 18 ヶ月 (2005 年 10 月 10 日~2007 年 4 月 8 日)

投与方法： 検体を 0、500、1500 及び 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態についていずれの投与群の雌雄でも投与に関連した異常は認められなかつた。

試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

表 1、死亡率

投与量 (ppm)		0	500	1500	5000
死亡率 (%)	雄	24	20	24	31
	雌	27	25	25	22

死亡率についていずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかつた。

触知可能な腫瘍；全生存動物を週 1 回触診し、触知可能な腫瘍について記録した。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかつた。

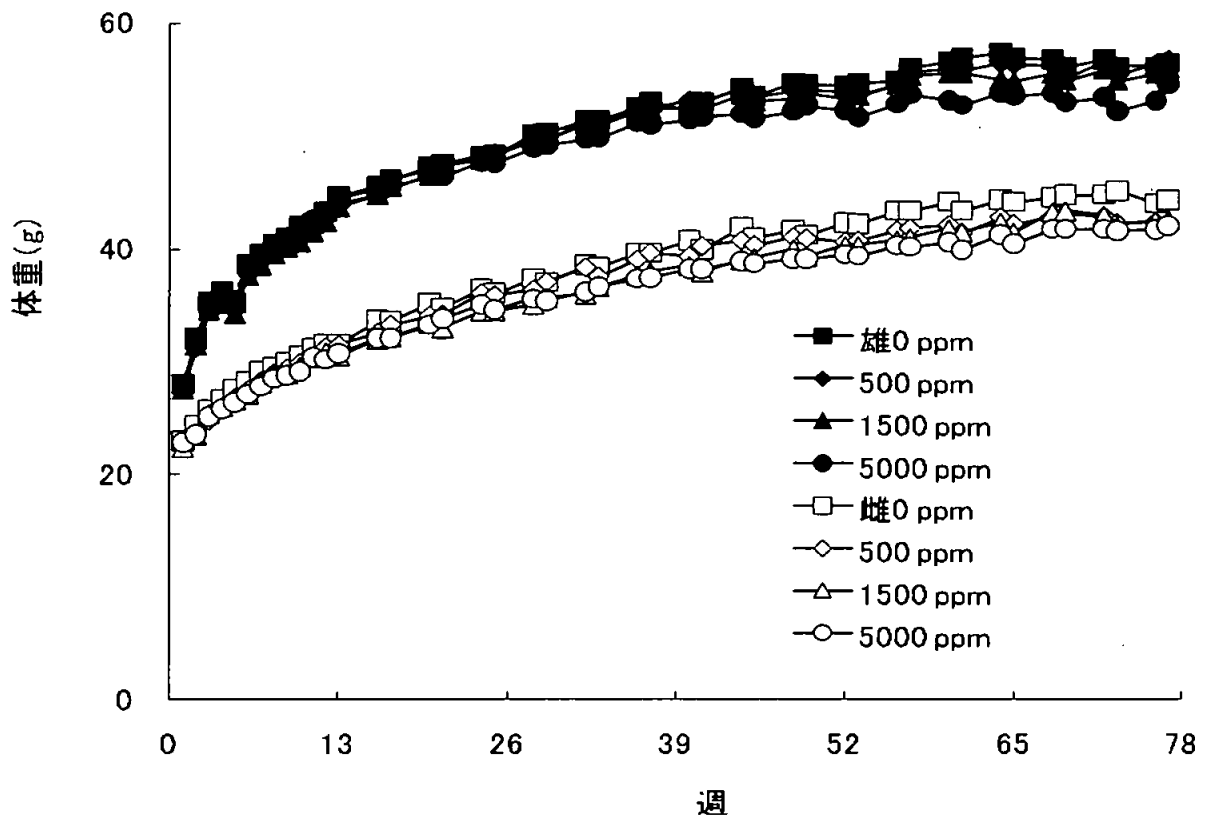
体重変化；投与開始前、投与開始から 13 週目までは週 1 回、その後は 4 週に 1 回、全生存動物
の体重を測定した。

投与による影響は認められなかつた。

体重変化を図 1 に示す。

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

図1、体重変化



摂餌量； 1~13週まで1週間隔で、その後は終了時まで4週に1回の頻度で測定した。
雌雄とも投与期間中に投与に関連した影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表2、検体摂取量

投与量 (ppm)		500	1500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	71.4	234.2	810
	雌	97.9	299.5	1081

飲水量； 給水瓶の目視により飲水量を毎日観察した。
いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

血液学的検査； 12及び18ヶ月目に対照群及び5000 ppm群の全生存動物を対象として血液塗抹を作製し、白血球のディファレンシャルカウントを測定した。
いずれの項目についても対照群と5000 ppm群の間に有意差は認められなかった。

臓器重量； 投与終了時の生存動物のうち各群雌雄各10匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。
副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣

いずれの項目についても対照群と投与群の間に有意差は認められなかった。

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

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物及び投与終了時の全生存動物を対象として検査した。
いずれの投与群の雌雄でも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；対照群及び5000 ppm 群の全動物、ならびに500及び1500 ppm 群の途中死亡・切迫屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、動脈（胸部）、骨及び骨髄（後膝関節を含む大腿骨）、骨及び骨髄（胸骨）、脳（大脳、小脳及び橋を含む）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球（視神経を伴う）、触知可能な腫瘤を含む肉眼的病変、頭部（咽頭、鼻咽頭及び副鼻腔を検査するため）、心臓、ハーダー腺及び涙腺、回腸（パイエル板を含む）、空腸、腎臓、喉頭、肝臓（及び胆嚢）、肺（気管支を伴う）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、筋肉（骨格）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺、舌下腺及び耳下腺）、包皮腺、坐骨神経、精嚢、皮膚（後肢）、脊髄（頸部、胸部中央及び腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺／上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膈

また、500及び1500 ppm 群の投与終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、肺、腎臓、触知可能な腫瘤を含む肉眼的病変

なお、統計解析において肝臓、腎臓及び肺の病変については対照群と全投与群で発生頻度を比較し、残りの病変については対照群と5000 ppm 群で発生頻度を比較した。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表3に示す。

5000 ppm 群の雄で両側性精巣萎縮の発生頻度が対照群よりも有意に増加したが、老齢マウスで高頻度に認められる片側性または両側性の精巣萎縮の発生頻度および病変の程度に差は認められず、両側性精巣萎縮の有意な発生頻度の増加に毒性学的意義はないと判断した。

その他にも1500 ppm 群の雌の鼻腔に限局性上皮過形成と卵巣の黄体のう胞の発生頻度について対照群との間に有意差が認められたが、用量依存性がないかあるいは供試全動物に対して検査しなかった所見に対する統計検定に起因するものであり、いずれも投与とは関連性のない変化であった。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表4に示す。

最終計画殺動物において、次表に示すように5000 ppm 群の雄で肺腺癌の発生頻度が対照群よりも有意に増加した。しかし、全動物では肺腺癌の発生頻度について5000 ppm 群の雄と対照群の間に有意差がなく、腺腫あるいは腺癌のいずれかの腫瘍を持つ動物数では有意差はなかったことから、この肺腺癌の有意な増加は偶発的な変動と考えられた。

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

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
途中死亡	肺	所見\検査動物数	12	10	12	16	14	13	13	11
		腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	2	1	2	2	0	0	0	0
		腺腫/腺癌	2	1	4	2	0	0	0	0
最終計画殺	肺	所見\検査動物数	39	41	39	35	37	38	38	40
		腺腫 (B)	9	7	7	4	2	4	2	2
		腺癌 (M)	3	4	5	↑9	5	2	2	3
		腺腫/腺癌	12	11	12	13	7	6	4	5
全動物	肺	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		腺腫 (B)	9	7	9	4	2	4	2	2
		腺癌 (M)	5	5	7	11	5	2	2	3
		腺腫/腺癌	14	12	16	15	7	6	4	5

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

また、以下のように全動物の5000 ppm群の雄で悪性リンパ腫の発生頻度が増加した。悪性リンパ腫は本系統マウスの背景腫瘍性病変(発生率* 雄：1.45-21.67%、雌：1.67-50.0%)であり、試験実施機関における雄の背景データ(発生率12%)以内の発生であることおよび本試験対照群の雄で発生が認められなかったことに起因する変化と考えられることから、投与による影響ではないと判断した。

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
途中死亡	所見\検査動物数	12	10	12	16	14	13	13	11
	悪性リンパ腫	0	0	2	2	7	5	8	4
最終計画殺	所見\検査動物数	39	41	39	35	37	38	38	40
	悪性リンパ腫	0	1	0	3	4	3	2	7
全動物	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
	悪性リンパ腫	0	1	2	↑5	11	8	10	11

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

上記以外の腫瘍性変化については、当該試験に使用した系統及び週齢のマウスに通常みられるものであることから、検体投与に起因する変化は観察されなかった。

以上の結果から、本検体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験において、いずれの観察・検査項目にも影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄ともに5000 ppm (雄：810 mg/kg/日、雌：1081 mg/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。

* Charles River Laboratories March 2005 - Based on 42-45 studies assessed between 1987-2000

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

表 3. 非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄				雌												
			投与量 (ppm)																
			0	500	1500	5000	0	500	1500	5000									
途中 死亡	鼻腔	所見\検査動物数	12	10	12	16	14	13	13	9									
		限局性上皮過形成	1	3	2	2	0	3	↑6	2									
	精巣	片側性または 両側性精巣萎縮 ^a	5	0	4	4	/												
		軽微～軽度	4	0	4	4													
		中等度	1	0	0	0													
		顕著～重度	0	0	0	0													
	卵巢	所見\検査動物数	/								14	13	13	10					
		卵胞/黄体のう胞									0	2	↑6	0					
	最終計 画殺	精巣									所見\検査動物数	39	1	1	35	/			
											両側性精巣萎縮	4	0	1	↑11				
片側性または 両側性精巣萎縮 ^a											24	1	1	17					
軽微～軽度											17	1	0	11					
中等度							1	0	1	1									
顕著～重度							6	0	0	5									
全動物	精巣	所見\検査動物数					51	11	13	50	/								
		両側性精巣萎縮					4	0	2	↑12									
		片側性または 両側性精巣萎縮 ^a	29	1	5	21													
		軽微～軽度	21	1	4	15													
		中等度	2	0	1	1													
		顕著～重度	6	0	0	5													

統計学的有意差：↓↑：p<0.05、↑↓：p<0.01（カイ2乗検定、全動物は申請者実施）

a：両側性精巣萎縮の程度が左右で差がある場合、強い方の程度でカウントした

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

表 4. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	500	1500	5000	0	500	1500
途中死亡・切迫屠殺	骨髄	所見\検査動物数	12	10	12	16	14	13	13	10
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	11	10	12	16	14	13	13	10
		髄膜肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		稀突起膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	11	10	12	16	14	13	13	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	11	10	12	16	14	13	13	10
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	11	10	12	16	14	13	13	10
		腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	2	1	2	2	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	14	9	13	10
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	1	2	0
	下垂体	所見\検査動物数	11	10	12	14	14	12	13	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚/ 皮下	所見\検査動物数	12	10	12	16	14	13	13	10
		線維肉腫 (M)	0	3	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	12	10	12	15	14	13	13	10
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮/ 子宮頸部	所見\検査動物数	/				14	13	13	10
		内膜間質ポリープ (B)					1	2	1	0
		組織球性肉腫 (M)					0	1	0	0
	腹腔	所見\検査動物数	-	-	-	1	-	-	-	-
		未分化肉腫 (M)	-	-	-	1	-	-	-	-
	リンパ/ 造血	所見\検査動物数	12	10	12	16	14	13	13	11
骨髄性白血病 (M)		0	1	0	0	0	0	1	0	
悪性リンパ腫 (M)		0	0	2	2	7	5	8	4	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$ 、 $\uparrow\uparrow$: $p < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

- : 検査実施なし

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

表 4. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	500	1500	5000	0	500	1500
最終計 画殺動物	副腎	所見\検査動物数	38	2	—	35	36	—	—	40
		皮質腺腫 (B)	3	0	—	3	0	—	—	0
		皮質癌 (M)	1	0	—	0	0	—	—	0
	骨髄	所見\検査動物数	39	—	—	35	37	—	—	41
		骨腫 (B)	0	—	—	0	1	—	—	0
		組織球性肉腫 (M)	0	—	—	0	0	—	—	1
	脳	所見\検査動物数	39	—	—	35	37	—	—	41
		稀突起膠細胞腫 (M)	0	—	—	0	1	—	—	0
	ハ-タ'-腺	所見\検査動物数	39	—	—	35	37	—	—	40
		腺腫 (B)	4	—	—	2	1	—	—	2
		腺癌 (M)	0	—	—	0	2	—	—	0
	腎臓	所見\検査動物数	39	41	39	35	37	38	38	41
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	39	41	39	35	37	38	38	41
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	2	1	1	1	0	0	1	0
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	2	2	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	6	11	7	3	0	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	39	41	39	35	37	38	38	41
		腺腫 (B)	9	7	7	4	2	4	2	2
		腺癌 (M)	3	4	5	19	5	2	2	3
乳腺	所見\検査動物数	1	1	—	—	37	1	2	40	
	腺癌 (M)	0	0	—	—	0	0	1	1	
	腺扁平上皮癌 (M)	0	0	—	—	0	1	0	0	
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	39	—	1	35	37	—	—	41	
	組織球性肉腫 (M)	0	—	0	0	2	—	—	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↓↑ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

— : 検査実施なし

表 4. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
最終 計画 殺動 物	卵巣	所見\検査動物数	/				36	24	20	38
		黄体腫 (B)					1	1	1	1
		血管腫 (B)					0	0	0	1
		セルトリ細胞腫 (B)					0	0	0	1
		未分化肉腫 (M)					0	1	0	0
		嚢胞腺腫 (B)					0	0	0	2
	膵臓	所見\検査動物数	39	1	—	35	37	—	1	41
		島細胞腺癌 (M)	0	0	—	0	1	—	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	38	—	—	34	35	—	—	40
		腺腫 (B)	0	—	—	0	0	—	—	2
	精囊	所見\検査動物数	39	22	26	35	/			
		腺腫 (B)	2	0	0	0				
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1				
	皮膚/ 皮下	所見\検査動物数	39	1	4	35	37	—	—	41
		線維肉腫 (M)	0	0	2	1	0	—	—	0
	脾臓	所見\検査動物数	39	3	7	35	37	9	7	41
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	39	1	1	34	/			
		間細胞腫 (B)	2	0	0	0				
	胸腺	所見\検査動物数	36	1	1	32	36	7	8	40
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮/ 子宮頸部	所見\検査動物数	/				37	19	20	40
		内膜間質ポリープ (B)					1	0	2	4
		扁平上皮癌 (M)					1	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)					2	1	0	1
		平滑筋肉腫 (M)					1	0	0	0
		血管腫 (B)					0	1	0	0
平滑筋腫 (B)		0					0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↓↑ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

— : 検査実施なし

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

表 4. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	500	1500	5000	0	500	1500
最終 計画 殺動物	腹腔	所見\検査動物数	-	2	-	1	1	-	-	-
		脂肪腫 (B)	-	0	-	0	1	-	-	-
		中皮腫 (M)	-	0	-	1	0	-	-	-
	リンパ/ 造血	所見\検査動物数	39	41	39	35	37	38	38	40
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	3	4	3	2	7
全動物	副腎	所見\検査動物数	50	12	12	51	50	13	13	50
		皮質腺腫 (B)	3	0	0	3	0	0	0	0
		皮質癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数	51	10	12	51	51	13	13	51
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	50	10	12	51	51	13	13	51
		髄膜肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		稀突起膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	50	10	12	51	51	13	13	51
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハ-ク'-腺	所見\検査動物数	49	10	12	51	50	13	13	49
		腺腫 (B)	4	0	0	2	1	0	0	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	50	51	51	51	51	51	51	51
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	2	1	1	1	0	0	1	0
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	4	2	0	0	0	0
肝細胞癌 (M)		6	13	7	4	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : \uparrow : $p < 0.05$ 、 $\uparrow\uparrow$: $p < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

- : 検査実施なし

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

表 4. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
全 動 物	肺	所見\検査動物数	50	51	51	51	51	51	51	51
		腺腫 (B)	9	7	9	4	2	4	2	2
		腺癌 (M)	5	5	7	11	5	2	2	3
	乳腺	所見\検査動物数	1	1	—	—	51	10	15	50
		腺癌 (M)	0	0	—	—	0	1	3	1
		腺扁平上皮癌 (M)	0	0	—	—	0	1	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	50	10	13	51	51	13	13	50
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	2	0	0	1
	卵巣	所見\検査動物数	/				50	37	33	48
		黄体腫 (B)					1	1	1	1
		血管腫 (B)					0	0	0	1
		セルトリ細胞腫 (B)					0	0	0	1
		未分化肉腫 (M)					0	1	0	0
		嚢胞腺腫 (B)					0	0	0	2
	膵臓	所見\検査動物数	50	11	12	51	51	13	13	51
		島細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	49	10	12	48	49	12	13	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	2
	精囊	所見\検査動物数	51	32	38	51	/			
		腺腫 (B)	2	0	0	0				
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1				
	皮膚/ 皮下	所見\検査動物数	51	11	16	51	51	13	13	51
		線維肉腫 (M)	0	3	2	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	51	13	19	50	51	22	20	51
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

— : 検査実施なし

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

表 4. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
全動物	精巣	所見\検査動物数	51	11	13	50				
		間細胞腫 (B)	2	0	0	0				
	胸腺	所見\検査動物数	46	10	10	47	47	19	19	49
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮/ 子宮頸部	所見\検査動物数					51	32	33	50
		内膜間質ポリープ (B)					2	2	3	4
		扁平上皮癌 (M)					1	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)					2	2	0	1
		平滑筋肉腫 (M)					1	0	0	0
		血管腫 (B)					0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
	腹腔	所見\検査動物数	-	2	-	2	1	-	-	-
		脂肪腫 (B)	-	0	-	0	1	-	-	-
		中皮腫 (M)	-	0	-	1	0	-	-	-
		未分化肉腫 (M)	-	0	-	1	0	-	-	-
	リンパ/ 造血	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		骨髄性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	1	2	↑5	11	8	10	11
	合計	原発性良性腫瘍数	15	6	9	7	5	6	6	9
		多発性良性腫瘍数	6	2	4	1	4	4	1	7
良性腫瘍数小計		21	8	13	8	9	10	7	16	
原発性悪性腫瘍数		14	20	17	20	23	15	16	18	
多発性悪性腫瘍数		1	2	3	5	4	2	1	1	
悪性腫瘍数小計		15	22	20	25	27	17	17	19	
腫瘍総数		36	30	33	33	36	27	24	34	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

- : 検査実施なし

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

(10) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

グリホサートのラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 6-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2007年

検体の純度：グリホサート酸 %

供試動物： Cr1:CD (SD) IGS BR系ラット1群雄28匹、雌28匹
投与開始時約8週齢 体重 雄 138~257 g、雌 140~195 g

投与期間： P世代；投与開始からF₁児離乳時までの16~19週間。
F₁世代；離乳時からF₂児離乳時までの16~19週間。
(2005年11月18日~2006年11月6日)

投与方法： 検体を0、1500、5000及び15000 ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。
用量設定理由；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間に一般状態、生死及び毒性徴候の有無を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；交配前21日間、雌動物の膈垢を検査して発情周期を測定した後、雌雄動物を1対1で最長21日間同居させ、翌日膈栓及び／又は膈垢中の精子により交尾を確認した(膈栓及び／又は膈垢中に精子を認めた日を妊娠0日とした)。出産により妊娠を確認した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、出産及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾率 = (交尾した動物数 / 交配に用いた動物数) × 100

受胎率 = (妊娠動物数 / 交尾した動物数) × 100

出産率 = (生存児を出産した動物数 / 妊娠動物数) × 100

着床前胚損失率 = [(黄体数 - 着床痕数) / 黄体数] × 100

着床後胚損失率 = [(着床痕数 - 出産児数) / 着床痕数] × 100

生存児率 = (生後1日の生存児動物数 / 出産児数) × 100

4日目生存率 = (生後4日の生存児数 / 生後1日の生存児数) × 100

7日目生存率 = (生後7日の生存児数 / 生後4日の生存児数) × 100

14日目生存率 = (生後14日の生存児数 / 生後7日の生存児数) × 100

21日目生存率 = (生後21日の生存児数 / 生後14日の生存児数) × 100

離乳時生存率 = (生後21日の生存児数 / 生後1日の生存児数) × 100

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

発情周期；各世代の交配前21日間に、雌動物の膣垢を検査して発情間期(D)、発情前期(P)、早期発情期(E1)、後期発情期(E2)及び発情後期(M)に分類し、発情周期について、正常、発情期間延長、発情間期の延長、不規則周期(発情周期の日数が一定しない)あるいは不完全な周期(サイクルが完成しない)と判定した。

卵母細胞数；卵巣切片の鏡検用標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色して卵母細胞を観察し、小型、中型及び大型に分類して計測した。

精子検査；雄親動物の屠殺時に精巣及び精巣上体を摘出して精液を採取し、精子の形態観察及び均質化抵抗性の精子細胞数を測定し、さらに、精子濃度、運動性及び前進運動性について以下の方法で測定した。

精子濃度：運動性が認められない精子を含めた総精子数の濃度

運動性：精子濃度に対する運動性が認められた精子の割合(%)

前進運動性：運動開始時と終了時の直線距離を経過時間で除した。

臓器重量；各世代の親動物は分娩後21日にペントバルビタールナトリウムを静脈内に投与して屠殺した。継代用の繁殖に選ばれなかったF₁世代児動物及びF₂世代の全児動物は生後21日に二酸化炭素ガスを吸引させて屠殺した。親動物及び児動物について以下の臓器重量を測定した。

親動物：脳、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、下垂体、甲状腺、胸腺、精巣、

精巣上体、精巣上体尾(左)、精囊、前立腺、子宮、卵巣

児動物：脳、脾臓、胸腺、子宮

児動物の発育及び発達；全生存児動物について、耳介の開展、切歯萌出及び眼瞼開裂の観察を行った。また、反射及び反応について、平面立ち直り反応を分娩後1日目に、空中立ち直り反応を分娩後17日目に、瞳孔反射及び聴覚性驚愕反応を分娩後21日目に観察した。

性成熟；全選抜F₁児動物の性成熟について観察した。雌については膣開口の日を、雄については包皮分離の日を指標とした。

肉眼的病理検査；全親動物について外表及び内臓を検査し、さらに、雌親動物の黄体数及び着床痕数を測定した。又、継代用の繁殖に選ばれなかったF₁世代児動物及びF₂世代の全児動物について肉眼的病理検査を実施した。

病理組織学的検査；P世代及びF₁世代の対照群及び15000 ppm群の雌雄動物の下記臓器について病理標本を作製して鏡検した。なお、副腎についてはF₁世代15000 ppm群に変化が認められたため、同世代の1500及び5000 ppm群についても鏡検した。

副腎、下垂体、精巣(右)、精巣上体(右)、精囊、前立腺、凝固腺、

子宮(卵管付き)、子宮頸、卵巣、膣、肉眼的病変部

表 1.

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (10週)	投与開始 (8週齢) 1群雄28匹、雌28匹	一般状態、生死、毒性徴候を観察、 体重、摂餌量を週1回測定、飲水量を 毎日目視、発情周期を測定
	交配 (3週)	雌雄1対1で交配 交尾は膣垢中の精子又は膣栓 で確認	
	妊娠 (3週)		体重及び摂餌量を0、7、14及び21日 目に測定
	F ₁ 出産	出産状況を観察 新生児数、死産児数、性別、外表異常 及び生存同腹児体重測定
	哺育 (3週)		母動物の出産後1、4、7、14及び21日 に体重及び摂餌量測定 1、4、7、14及び21日目に生存児数及 び児動物の体重を測定 全生存児動物の耳介の開展、切歯萌出、眼瞼開 裂を観察、また1日目に平面立ち直り反応、17 日目に空中立ち直り反応、21日目に瞳孔反射及 び聴覚性驚愕反応を観察 全選好、児動物の性成熟 (陰開口または包皮分 離) を観察
.....	離乳.....	継代用の児動物として各腹か ら雌雄各1匹ずつを選抜	親動物の臓器重量測定、肉眼的、病理 組織学的検査及び精子検査 継代用以外の児動物について臓器重 量測定及び肉眼的病理検査
F ₁	生育 (10週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	交配 (3週)		(P世代に準ずる)
	妊娠 (3週)		(P世代に準ずる)
F ₂	F ₂ 出産	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)
	哺育 (3週)	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる、ただし性成熟の観 察なし)
.....	離乳.....		出生後21日に屠殺して臓器重量測定 及び肉眼的病理検査

結 果：概要を表3-1(親動物)及び表3-2(児動物)に示す。

一般状態及び死亡率；P世代では、1500 ppm群雄動物1匹の下顎に腫瘤が観察されたことにより試験84日に屠殺した。又、15000 ppm群雌動物1匹が試験97日に分娩中の合併症により死亡し、さらに5000 ppm群雌1匹は分娩が長引いたことにより試験103日に切迫屠殺した。これらの死亡は投与に起因しないと考えられた。F₁世代では対照群の雌1匹を状態悪化で屠殺した。

P世代及びF₁世代親動物に認められた外表の汚れや広汎性の脱毛、痂皮形成、トレー上の赤色、茶色の汚れの一般状態観察所見は、実験動物に通常認められるものであり、いずれも検体の投与に関連しないと考えられた。F₁世代及びF₂世代児動物の一般状態観察において毒性徴候は観察されなかった。

体重変化；P世代雄動物の体重に統計学的有意差を伴う変化はなかった。F₁世代の15000 ppm群雄動物に有意差を伴った減少が試験13週(P<0.05)及び18週(P<0.01)にみられたが、これらは単発的であり、検体投与に関連しない変化と判断された。

P世代雌動物の体重について、統計学的有意差を伴った体重増加量の減少が交配前期間の10週に1500 ppm群(P<0.05)及び15000 ppm群(P<0.01)にみられたが、以後、減少はみられず、投与の影響ではないと判断された。妊娠中の体重に有意差を伴う変化はみられなかった。哺育中の親動物体重は、P世代及びF₁世代いずれも、哺育期間の最終週に体重の減少がみられたが、哺育期間21日の体重減少量は15000 ppm群雌動物では対照群を含む他の群より少なく、統計学的有意差(P世代 P<0.001、F₁世代 P<0.01)が認められたものの同腹児数及び産児の体重には影響がみられず、毒性的意義はないと考えられた。

摂餌量及び飲水量；各投与群の摂餌量に有意差を伴う変化はみられなかった。飲水量については目視により毎日測定したが、特記すべき変化はなかった。

繁殖能力への影響；

発情周期；F₁世代の15000 ppm群及び5000 ppm群動物において不規則な周期がみられた動物の頻度が高かった。これについては、交尾に至る期間及び交配成績に対照群との差がなかったことから、偶発的に生じた不規則周期で繁殖能には影響しないと考えられた。

交尾、妊娠及び分娩；P世代及びF₁世代各投与群の交尾率、妊娠率、妊娠期間及び分娩率は、いずれも対照群と同等であった。P世代の対照群1匹及び1500 ppm群1匹、F₁世代対照群1匹、1500 ppm群1匹及び15000 ppm群1匹が妊娠しなかった。

黄体数及び着床痕数；P世代及びF₁世代の各投与群間における黄体数、着床痕数、着床前及び着床後の胚損失数は、対照群と比較して差はみられなかった。

同腹児；P世代及びF₁世代各投与群の出産児数、生存児数、性比及び児動物の発育については各群間に差はみられなかった。

精子検査；P世代及びF₁世代雄親動物の精子濃度、運動性及び前進運動性は各群とも同様であった。精子の形態観察では各世代、全ての群において正常であった。

P世代15000 ppm群動物における精巣上体尾の均質化抵抗性精子細胞数が対照群より

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

低く、統計学的有意差が認められたが、この変動は軽微であることから偶発的で投与に関連しない変化と考えられた。精子検査の結果を表2に示す。

卵母細胞数；F₁世代 15000 ppm 群動物の大型卵胞細胞数が、統計学的有意差を伴って増加した。これについては、子宮内の検査データ及び分娩児動物数が対照群と同様であったことから、投与による影響とは考えなかった。卵母細胞の観察結果を表2に示す。

児動物の発育及び発達；F₂世代の全投与群で空中立ち直り反応に統計学的に有意な低下が認められたが、用量との関連性が認められず、またF₁世代では認められないことから、偶発的な変動と考えられた。

性成熟；F₁世代の15000 ppm群の雄において、統計学的に有意な遅延が認められた。この原因は不明であるが、交尾能、精子検査及び病理組織学的検査で異常が認められないことから、投与に関連しない変化と考えられた。

表2. 精子検査及び卵母細胞観察結果

世代		親：P				親：F ₁				
投与量 (ppm)		0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000	
動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24	
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24	
精子検査	濃度 (100万個/mL)	1145.8	1288.5	1124.5	1291.4	873.8	1008.3	1229.7	872.3	
	運動性 (%)	77	81	77	82	59	69	70	59	
	前進運動性	3	4	3	5	2	3	3	2	
	形態が正常な割合 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	
	均質化抵抗性精子細胞数 [†]	精巣	42.1	-	-	41.3	39.3	-	-	40.2
		精巣上体尾	399.9	-	-	309.0*	445.9	-	-	417.0
卵母細胞数	検査動物数	-	-	-	-	10	-	-	10	
	小型	-	-	-	-	4.4	-	-	5.8	
	中型	-	-	-	-	2.4	-	-	2.9	
	大型	-	-	-	-	8.0	-	-	11.0**	

†: 100万個/g、 -: 測定せず。

*: P<0.05、 **: P<0.01 Dunnettの検定又はMann-Whitney 'U' 検定

病理検査；

臓器重量：P世代及びF₁世代15000 ppm群雌親動物の肝臓重量が有意差を伴って増加した。又、P世代15000及び5000 ppm群雌親動物の腎臓重量が増加した。いずれの世代においても、雄親動物の肝臓及び腎臓重量に変化はみられなかった。肝臓と腎臓重量の増加は雌においてのみ認められていること、90日間混餌投与試験(資料 No. 4-1)の50000 ppm投与群でも肝臓と腎臓に病理学的検査で異常は認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

F₁世代15000 ppm群雄親動物の脳及び脾臓絶対重量が有意差を伴って減少した。又、F₂世代15000 ppm群児動物の胸腺絶対重量が有意差を伴って減少した。これらについては、いずれも相対重量に変化はなく、偶発的で投与に関連しない変化と考えられた。

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

肉眼的病理検査：P世代及びF₁世代の各投与群親動物及び児動物に、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：P世代動物には投与に関連した病変が観察されなかった。F₁世代では各投与群雄親動物において、副腎皮質の空胞化が観察された動物数が対照群より少なかったが、用量相関性は認められず、対照群の発現率(70.8%)が背景データ(0~53.9%、平均34.6%)より高かったことによるものと考えられた。他の病変は、いずれも供試ラットにおいて一般的に認められる所見であり、それらの発生頻度は対照群と同様で、毒性学的な意義はないと判断された。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物及び児動物に投与の影響と考えられる変化は観察されなかった。したがって、無毒性量は親動物に対して15000 ppm(P世代雄 959 mg/kg/日、雌 1165 mg/kg/日、F₁世代雄 1167 mg/kg/日、雌 1380 mg/kg/日)、児動物に対して15000 ppm(P世代雄 959 mg/kg/日、雌 1165 mg/kg/日、F₁世代雄 1167 mg/kg/日、雌 1380 mg/kg/日)と判断される。繁殖についても最高15000 ppmまで影響がなかった。

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

表3-1. 結果の要約 (親動物)

世代		親 : P				親 : F ₁					
投与量 (ppm)		0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000		
動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24		
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24		
一般状態		検体投与の影響なし。				検体投与の影響なし。					
死亡動物数 (切迫屠殺を含む)	雄	0	1	0	0	0	0	0	0		
	雌	0	0	1	1	1	0	0	0		
体重変化 (g)	雄	全期間	396	414	412	390	507	506	515	490	
	雌	交配前	131	132	141	121	202	202	214	196	
		妊娠期間	157	156	174	162	168	167	171	171	
		哺育期間	1~4日	15	16	16	18	14	14	17	16
			4~7日	22	16	18	18	9	16	10	11
			7~14日	0	3	1	1	9	3	5	10
			14~21日	-23	-26	-23	-8 ^{***}	-16	-21	-17	-4 ^{**}
1~21日	13	9	12	29	16	12	16	33			
摂餌量 (g/日)	雄	全期間	24 - 29	各週ごとの比較で、各投与群いずれも対照群と有意差なし。			16 - 30	各週ごとの比較で、各投与群いずれも対照群と有意差なし。			
	雌	交配前	7 - 20				14 - 20				
		妊娠期間	23 - 27				26 - 29				
		哺育期間	40 - 86				46 - 80				
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	全期間	-	95	320	959	-	114	382	1167	
	雌	交配前	-	116	389	1165	-	136	457	1380	
		妊娠期間	-	105	349	1063	-	110	368	1155	
		哺育期間	-	241	794	2430	-	263	822	2609	
臓器重量		雄	(1)	(2)					(5)		
		雌		(3)	(4)				(6)		
肉眼的病理検査		検体に関連した病変なし。				検体に関連した病変なし。					
病理組織学的検査		検体に関連した病変なし。				検体に関連した病変なし。					
発情周期 (動物数)	正常	24	26	20	24	21	21	17	15		
	不規則	3	1	3	2	2	2	5	6		
	発情期延長	1	0	0	1	0	0	0	0		
	発情間期延長	0	1	3	0	1	1	2	3		
	偽妊娠	0	0	2	1	0	0	0	1		
交尾率 (%)		100	96	100	100	100	100	100	100		
受胎率 (%)		96	96	100	100	96	96	100	96		
妊娠動物数		26	27	28	27	22	23	24	23		
妊娠期間 (動物数)	22~22.5日	19	18	14	17	17	16	16	16		
	23日以上	7	9	14	10	5	7	7	7		
出産率 (%)		96	100	100	96	96	100	100	100		
黄体数/腹数		17.4	15.9	17.6	17.2	18.0	17.0	18.2	17.5		
着床数/腹数		16.3	14.8	16.3	15.9	15.5	15.4	15.7	16.0		
出産児/腹数	総産児数	15.4	14.1	15.7	15.1	13.8	15.4	15.7	16.0		
	生存児率 (%)	98.8	99.2	98.2	97.2	99.1	98.3	97.1	98.6		
着床前胚損失率 (%)		6.5	8.0	6.7	7.4	13.5	9.3	13.1	8.6		
着床後胚損失率 (%)		5.1	4.9	4.2	5.1	12.3	5.4	6.0	7.0		

(1) 甲状腺重量対体重比 ↓ ↓ 78、(2) 甲状腺重量対体重比 ↓ 76、(3) 腎臓重量 ↑ 106、甲状腺重量 ↑ 122
 (4) 肝臓 [重量 ↑ ↑ ↑ 119、対体重比 ↑ ↑ 107]、腎臓 [重量 ↑ ↑ ↑ 111、対体重比 ↑ ↑ 107]
 (5) 脳重量 ↓ 96、脾臓重量 ↓ 88、(6) 肝臓 [重量 ↑ 110、対体重比 ↑ ↑ 108]
 ↑ ↓ : P<0.05、** 及び ↑ ↑ ↓ ↓ : P<0.01、*** 及び ↑ ↑ ↑ : P<0.001

統計処理方法：病理所見以外はDunnett検定 (等分散の場合) 又はMann-Whitney 'U' 検定 (不等分散の場合)。
 病理所見頻度はχ²検定。

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

表3-2. 結果の要約 (児動物)

世代		親 : P		児 : F ₁		親 : F ₁		児 : F ₂			
投与量 (ppm)		0	1500	5000	15000	0	1500	5000	15000		
腹数		26	27	27	26	22	23	24	23		
児動物	総産児数/腹数		15.4	14.8	16.3	15.9	13.8	14.7	14.9	15.1	
	産児総重量 ^(A) /腹数 (g)		107.3	99.2	109.4	103.4	99.1	102.8	106.0	105.0	
	生存児数 /腹数	1日	15.2	14.0	15.4	14.7	13.7	14.5	14.5	14.9	
		4日	15.2	13.8	15.4	14.5	13.7	14.3	14.5	14.7	
		21日	14.8	13.4	13.8	13.8	12.2	13.8	12.8	13.6	
	生存率 (%)	4日目	99.5	98.9	100.0	98.7	100.0	99.2	99.6	99.1	
		離乳時	97.2	96.6	90.5	94.9	89.5	96.0	89.0	92.1	
	性比 ^(B) [雄/(雄+雌), %]		46.7	44.0	49.7	51.0	48.3	47.3	53.7	48.3	
	生存児 体重 (g)	雄	1日	7.3	7.4	7.4	7.3	7.7	7.3	7.6	7.3
			4日	10.6	10.9	10.5	10.6	11.3	11.1	11.2	10.7
21日			46.1	49.0	47.5	45.3	50.9	49.8	50.2	46.5	
雌		1日	6.9	7.0	6.9	6.9	7.2	6.9	10.7	6.9	
		4日	10.2	10.5	10.0	10.2	10.5	10.5	15.6	10.2	
		21日	44.1	47.2	45.5	43.9	47.9	47.1	47.6	44.1	
発育 (日)	耳介開 展	開始	2.4	2.3	2.5	2.3	2.9	3.0	2.8	3.1	
		完了	3.1	3.0	3.3	3.3	4.5	4.3	4.4	4.7	
	切歯萌 出	開始	9.5	9.6	9.8	9.6	9.8	10.1	10.1	9.8	
		完了	12.4	12.3	12.4	12.3	12.9	13.3	13.0	12.7	
	眼瞼開 裂	開始	17.4	17.3	17.3	17.4	17.6	17.3	17.8	17.9	
		完了	19.6	19.2	19.5	19.5	20.1	20.3	19.9	20.5	
反射 反応 (%) ^(C)	平面立ち直り反応		97.1	95.0	93.0	91.3	87.0	90.5	81.3	81.9	
	空中立ち直り反応		98.1	99.8	99.5	99.8	100.0	98.6*	94.2**	97.1*	
	瞳孔反応		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	驚愕反射反応		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
性成熟到達日 F ₁ 動物	雄	43.0	43.3	43.5	45.9**	-	-	-	-		
	雌	34.0	33.5	33.6	34.1	-	-	-	-		
肛門～性器間の距離 (mm) F ₂ 動物	雄	-	-	-	-	4.62	4.34	4.55	4.70		
	雌	-	-	-	-	2.50	2.38	2.73	2.69		
一般状態		毒性徴候なし。				毒性徴候なし。					
臓器 重量	雄								胸腺 ↓ 80		
	雌										
肉眼的病理検査		検体に関連した病変なし。				検体に関連した病変なし。					

(A) : 分娩1日後、 (B) : 21日後、 (C) : 正常な反応が観察された児動物数の割合

* 及び ↑ ↓ : P<0.05、 ** : P<0.01

統計処理方法 : Dunnett 検定 (等分散の場合) 又は Mann-Whitney 'U' 検定 (不等分散の場合)

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

グリホサートのラットにおける催奇形性試験

(資料 6-2)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成 1996 年

検体の純度：グリホサート酸 %

試験動物： SD 系妊娠ラット (入荷時 9~12 週齢、12 日間の順化後 交配)、1 群 25 匹

試験期間： 28 日間 (1995 年 9 月 11 日 ~ 10 月 8 日)

方法： 検体を 1% カルボキシルセルロース (CMC) に懸濁し、100、500 及び 1000 mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。但し、膈垢中の精子が確認された日を妊娠 0 日とした。なお、対照群には 1% CMC を 10 mL/kg の割合で同様に投与した。

投与量設定根拠：

試験項目：

母 獣；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、3、6、9、12、15、18 及び 20 日目に体重を測定した。また、摂餌量も測定した。妊娠 20 日に屠殺後、母獣を剖検し、黄体数、着床数、着床位置、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。各同腹仔群の約 1/2 の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

統計処理：

母 獣；体重変化及び摂餌量について Bonferroni の補正を含む一元配置の分散分析を行い、ついで Student の t 検定を用いて対照群と比較した。

児動物；全ての胎児のパラメーター、骨格発達、内臓及び骨格異常の群別発現頻度について Kruskal-Wallis のノンパラメトリックな分散分析を行い、ついで Mann-Whitney の 'U' 検定を用いて投与群と対照群を比較した。

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

結果：母獣の 1000 mg/kg 投与群の 2 匹の動物で、嗜眠状態が最長 2 日間観察されたが、同群の他の動物 (25 匹中 23 匹) でその症状が認められていないことから、また症状の持続が短いことから検体投与の影響でないと考えられた。また、100 及び 1000 mg/kg 投与群の妊娠 6 日目から 9 日目の摂餌量が僅かに減少したが、500 mg/kg 投与群で何等影響が認められていない事及び、変化が僅かである事から、検体投与の影響ではないと考えられた。胎児の骨格及び内臓検査において、対照群を含めた試験群で数例の奇形が認められたが、検体投与の影響は何等認められなかった。その他検体投与による影響は、母獣、児動物において何等認められなかった。

以上の結果より、グリホサート原体を妊娠ラットに投与したときの無毒性量は母体及び胎児とも 1000 mg/kg/day であった。また、最高投与量の 1000 mg/kg/day でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

母 獣

投 与 群 (mg/kg/日)		0	100	500	1000
1 群 当 り 動 物 数		25	25	25	25
母	一般状態	—	—	—	—
	死亡数 (率)	0	0	0	0
	体重変化	—	—	—	—
	摂餌量	—	*a	—	*b
	妊娠数 (率)	23 (92%)	24 (96%)	22 (88%)	25 (100%)
獣	検査親動物数	23	24	22	25
	着床				
	黄体数*1	16.4±2.1	16.0±3.3	16.8±2.3	17.1±3.1
	着床数*1	14.9±3.5	14.4±2.2	15.0±2.0	14.8±3.2
	(着床率)	(90.9%)	(90.0%)	(89.3%)	(86.5%)
	生存胎児数*1	14.1±3.3	13.8±2.2	14.0±1.8	14.0±3.1
	(生存胎児率)	(94.6%)	(95.8%)	(93.3%)	(94.6%)
所見					
吸収胚数*1	0.78±0.90	0.63±0.65	0.95±1.17	0.80±1.04	
(吸収胚率)	(5.2%)	(4.4%)	(6.3%)	(5.4%)	

—：対照群との間に有意な変化は認められなかった。

*1：妊娠した 1 母獣当りの平均値±標準偏差

*a：投与開始後 3 日間の摂餌量が対照群と比べて有意に低かった (P<0.01)

*b：投与開始後 3 日間の摂餌量が対照群と比べて有意に低かった (P<0.05)

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

児動物

投与群 (mg/kg/日)		0	100	500	1000
胎 児 動 物	体重	3.81±0.32	3.99±0.47	3.76±0.29	3.79±0.40
	性比(雄/雌)	1.09	1.10	1.07	1.12
	外表異常*2	2/325	0/332	13/309	1/349
	小胎児	1	0	13	0
	鼻短縮、下顎突出、U-Δ状頭部	1	0	0	0
	胎盤拡張	1	0	0	0
	腹部多量出血	0	0	0	1
	骨格異常*2	77/158	72/162	73/149	72/167
	<u>頭部/頸部</u>				
	一頭蓋骨化骨不全	20	14	22	19
	多頭蓋骨化骨不全	14	12	9	9
	一顔面骨化骨不全	1	1	3	1
	多顔面骨化骨不全	3	2	1	8
	一頭蓋骨不規則化骨	3	1	2	1
	一顔面骨不規則化骨	0	2	1	2
	多顔面骨不規則化骨	1	1	0	3
	舌骨未化骨	14	12	17	12
	舌骨化骨不全	10	12	5	7
舌骨不規則化骨	0	1	0	0	
頭頂骨/頭頂間骨 過剰化骨部位	0	1	1	1	
<u>肋骨</u>					
第7頸椎過剰肋骨(片側性)	2	0	0	0	
第14肋骨遺残(片/両側性)	7	7	11	11	
第14肋骨短小(片/両側性)	1	0	0	0	
波状肋骨(片側性)	0	0	0	1	
第13肋骨短小(片/両側性)	1	0	1	0	
<u>脊椎</u>					
一胸椎椎核二分	17	22	11	12	
多胸椎椎核二分	9	11	15	14	
一腰椎椎核二分	1	0	0	0	
一胸椎椎核未化骨	0	1	0	0	
一胸椎椎核二分	5	0	1	3	
一脊椎椎核非対称	1	0	1	0	
<u>腰带</u>					
腰椎移動-27仙骨前脊椎	1	0	0	0	
恥骨化骨不全	2	3	2	3	
恥骨未化骨	0	0	1	0	
坐骨化骨不全	1	0	0	1	
坐骨未化骨	0	0	1	0	
坐骨不規則化骨	0	0	0	1	
恥骨短小	0	1	1	0	

*2: 異常発生胎児数/評価胎児数

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

児動物

投与群 (mg/kg/日)		0	100	500	1000
胎	胸骨分節1-4				
	一胸骨分節未化骨	0	0	2	0
	一胸骨分節化骨不全	4	3	4	4
	多胸骨分節未化骨	1	0	5	0
	一胸骨分節半二分	2	2	2	0
	一胸骨分節短小	2	2	0	5
	一胸骨分節配列異常	0	1	0	1
	多胸骨分節配列異常	1	0	0	0
	一胸骨分節非対称	0	0	1	0
	第1/第2胸骨分節癒着	0	0	0	1
多胸骨分節化骨不全	0	0	0	1	
内臓異常*2		43/167	44/170	32/160	53/182
	頭部				
	卵形水晶体	4	1	2	8
	脳室拡張	3	1	5	2
	第4脳室出血	0	0	1	0
角膜下出血 (片側)	1	0	0	0	
頸部/胸部	甲状腺葉萎縮	1	0	0	1
	胸腺葉停留	10	11	7	6
	腕頭動脈短小	1	0	0	0
	食道後大動脈弓 (右側大動脈弓)	1	0	0	0
	動脈幹遺残	1	0	0	0
	心房中隔膜欠損	1	1	0	0
	腹部				
腎乳頭欠損/減形成 (片側/両側)	16	26	15	37	
腎盂拡張 (片側/両側)	3	1	1	9	
尿管拡張又は屈曲 (片側/両側)	14	9	9	26	
肝発達遅延	1	0	1	0	
肝内出血	0	1	0	0	
肝中葉過剰	7	5	3	2	
副腎髓質黒化部位 (片側性)	1	0	0	0	
腹腔内出血	1	0	0	0	
鼠頸部付近腹部の軽度のヘルニア	1	0	0	0	
その他					
皮下浮腫	1	1	0	1	

*2: 異常発生胎児数/評価胎児数

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

グリホサートのウサギにおける催奇形性試験

(資料 6-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1996年

検体の純度：グリホサート酸 %

試験動物： New Zealand White 系妊娠ウサギ (17~19 週令)、1 群 18 匹

試験期間： 投与期間；13 日間 (1995 年 10 月 13 日 ~12 月 12 日)

方法： 検体を 1%カルボキシメチル セルロースに懸濁させ、50、200 及び 400 mg/kg の投与レベルで妊娠後 7 日目から 19 日目までの 13 日間、毎日 1 回経口投与した。但し、交尾を確認した日を妊娠 0 日とした。

なお、対照群に 1%カルボキシメチル セルロース溶液を 5 mL/kg の容量で同様に投与した。

投与量設定根拠；

試験項目：

母 獣；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 3、7、8、9、10、13、16、19、22、25 及び 29 日目に体重を測定した。また、妊娠 3-7 日、7-10 日、10-13 日、13-16 日、16-19 日、19-22 日、22-25 日及び 25-29 日の各期間についての摂餌量を測定した。妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。全ての胎児につて、内臓の異常の有無を検査した後、骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。

統計処理：

母 獣；体重変化及び摂餌量について Bonferroni の補正を含む一元配置の分散分析を行い、ついで Student の t 検定を用いて対照群と比較した。

児動物；全ての胎児のパラメーター、骨格発達、内臓及び骨格異常の群別発現頻度について Kruskal-Wallis のノンパラメトリックな分散分析を行い、ついで Mann-Whitney の 'U' 検定を用いて投与群と対照群を比較した。

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

結果： 検体投与に関連して、母獣の 400 mg/kg 投与群において、1 例死亡、1 例切迫屠殺した。剖検の結果、死亡した個体では、胃の出血、潰瘍及び上皮組織脱落、十二指腸の鬱血ならびに結腸、直腸及び盲腸の液体充満が観察された。また切迫屠殺した個体では、両子宮角の血液の充満、結腸、直腸、盲腸でガスの膨満及び黒色の液体の充満が観察された。この個体は切迫屠殺前、臨床症状として、円背、嗜眠、眼瞼下垂、低体温及び受け皿上に血痕が観察された。その他検体投与に関連して 400 mg/kg 群では、下痢、排便の減少、体重増加量の減少、摂餌量の減少が認められ、また体重増加量の減少は 200 mg/kg 投与群でも認められた。200 mg/kg 投与群では投与 16 日目の投与後に死亡が 1 例認められたが、剖検の結果、赤色肺、胸郭部の液体充満及び胸腔で検体が認められたことから、投与時の操作ミスによるものと考えられた。その他、母獣で認められた肺の暗赤色点は、検体投与と関連のない変化であると考えられた。胎児動物の検査において、400 mg/kg 投与群及び 200 mg/kg 投与群で対照群と比較して吸収胚数の増加が認められたが (200 mg/kg 投与群では統計学的に有意)、この変化は僅かであり、400 mg/kg 投与群では吸収胚数の増加が主に 1 個体 (9 例の死亡胎児、吸収胚率 69.2 %) に起因していることから、検体投与の影響ではないと考えられた。その他、検体投与による妊娠検査項目の変化、検体投与に起因すると考えられる胎児の奇形は何等認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母獣における無毒性量は 50 mg/kg/日、胎児における無毒性量は 400 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 400 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	200	400
1 群当り動物数		18	18	18	18
母	一般状態				*2
	死亡数 (率)*1	1 (5.5 %)	0 (0)	1 (5.5 %)	2 (11.1 %)
	体重変化			*3	*4
	摂餌量				*5
	妊娠数 (率)	14 (77.8 %)	18 (100 %)	15 (83.3 %)	15 (83.3 %)
獣	着床				
	検査親動物数	14	18	15	15
	黄体数	10.9 ± 2.2	10.5 ± 2.4	10.7 ± 2.1	11.5 ± 1.8
	着床数 (着床率)	9.5 ± 2.5 (87.2 %)	9.1 ± 2.3 (86.7 %)	8.9 ± 2.5 (83.2 %)	10.3 ± 2.3 (89.6 %)
	生存胎児数 (生存胎児率)	9.1 ± 2.5 (98.9 %)	8.7 ± 2.4 (95.6 %)	7.9 ± 2.5 (88.8 %)	8.9 ± 2.6 (86.4 %)
	吸収胚数 (吸収胚率)	0.36 ± 0.63 (3.9 %)	0.33 ± 0.77 (3.6 %)	1.00 ± 1.00# (11.2 %)	1.40 ± 2.35 (13.6 %)

*1 400 mg/kg 群の死亡動物数には、1 例の切迫屠殺動物を含む

*2 排便の減少、下痢、嗜眠、眼瞼下垂、円背等が観察された

*3 妊娠 9 日から 29 日の間体重増加量が減少した (統計学的有意差無し)。

*4 妊娠 9 日から 29 日の間体重増加量が減少した (妊娠 13-29 日の間は統計学的に有意であった。13 日及び 29 日 ; P<0.05、16 日、19 日、22 日及び 25 日 ; P<0.01)。

*5 妊娠 10-13 日及び 13-19 日の期間で摂餌量が減少した (いずれの期間も統計学的に有意であった。10-13 日 ; P<0.05、13-19 日 ; P<0.01)。

P<0.05

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

投与群 (mg/kg/日)		0	50	200	400
	体重	41.5±5.5	39.4±5.6	41.7±4.5	38.2±5.2
	性比(雄/雌)	1.28	1.04	1.17	1.03
検査胎児数		128	157	119	134
児	外表異常及び内臓異常*6	2/128	8/157	3/119	3/134
	卵形水晶体	0	1	1	0
	側脳室拡張	0	2	0	0
	第三脳室拡張	1	1	0	1
	無水晶体眼	0	1	0	0
	両側性ひだ状網膜	0	1	1	0
	網膜層出血	0	0	1	0
	突出舌	0	1	0	0
	無頭症	0	0	1	0
	鼻孔接近	0	1	0	0
	薄、後極脱着鼻中隔	0	1	0	0
	肝中葉過剰形成	0	1	0	0
	小胎児	0	2	0	0
	短小、彎曲尾	0	0	1	0
	後脚彎曲 (片側性/両側性)	0	0	1	1
	胃壁破裂	1	0	0	0
	大動脈断絶	0	0	1	0
	心室中隔欠損	0	0	1	0
	脊椎破裂	0	0	0	1
	後脚内反/異常回転	0	0	0	1
動物	骨格異常*6	43/128	48/157	39/119	49/134
	頭部・頸部				
	頭頂骨不規則化骨	0	0	0	1
	頭頂間骨化骨不完全	2	1	0	1
	頭頂間骨不規則化骨	0	0	0	1
	上後頭骨化骨不全	0	1	0	0
	鱗状骨未化骨	0	0	0	1
	鱗状骨化骨不全	0	1	0	0
	頬骨不規則化骨	0	1	0	1
	舌骨不規則化骨	3	2	1	6
	舌骨化骨不全	1	1	0	2
	舌骨未化骨	0	1	0	0
	脊椎				
	胸椎椎体位置異常(=1)	0	0	1	0
	胸椎椎体位置異常(>1)	0	1	0	0
	椎骨椎体外側配置(=1)	0	1	0	0
	椎骨椎体非対称(>1)	0	1	0	0
	過剰椎骨弓(脊椎側彎)	1	0	0	0
	胸椎椎体二分(=1)	0	0	1	0
	脊柱異常(癒着、非対称等)	0	0	1	0

*6: 異常胎児数合計/評価胎児数

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

投与群 (mg/kg/日)		0	50	200	400
児	検査胎児数	128	157	119	134
	胸骨分節				
	胸骨分節二分 (=1)	0	0	1	1
	胸骨分節非対称 (=1)	0	1	0	1
	胸骨分節半二分 (=1)	0	1	2	0
	胸骨分節半二分 (>1)	0	0	0	1
	胸骨分節癒着 (=2)	0	0	1	2
	胸骨分節癒着 (>2)	0	1	0	1
	胸骨分節位置異常 (=1)	1	1	0	0
	胸骨分節位置異常 (≥2)	1	0	2	1
	胸骨分節化骨不全 (=1)	0	1	0	0
	胸骨分節半椎体 (>1)	0	1	0	0
	動物	肋骨			
13肋骨短小 (片側性/両側性)		26	29	23	30
13肋骨遺残 (片側性/両側性)		9	13	9	11
肋骨基部未化骨 (片側性/両側性)		7	5	12	18
分岐肋骨		0	1	0	0
肋骨肥厚		0	3	1	0
肋骨不規則化骨		1	0	0	0
異常肋骨 (多数癒着等)		0	0	1	0
腰帯					
骨盤シフト (仙骨前椎骨25)		1	2	0	1
骨盤シフト (仙骨前椎骨27)	1	0	1	3	
恥骨化骨不全	0	1	0	2	
恥骨未化骨	0	0	0	1	