

Ⅷ. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体（グリホサート酸、グリホサートカリウム塩、グリホサートトリメシウム塩）を用いた試験成績
 (* : グリホサート酸換算値)

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T01 (GLP)	急性毒性 14日間観察 グリホサート酸	ラット	5	5	経口	5000		>5000	>5000	(1996年)	t-7
T02 (GLP)	急性毒性 14日間観察 グリホサートカリウム塩	ラット	5	5	経口	2000、4000、5000		6482 (5259*)	3518 (2854*)	(1999年)	t-8
T03	急性毒性 14日間観察 グリホサートトリメシウム塩	ラット	10	10	経口	455、592、769、1000、 1300		815 (559*)	870 (596*)	(1984年)	t-10
					腹腔内	140、167、 201、241、 289、347	140、167、201、 241、289、347、 417	247 (169*)	250 (171*)		
					皮下	241、289、 347、417、 500	201、241、289、 347、417、500	364 (250*)	313 (215*)		
					経皮	5000		>5000 (>3428*)			
T04	急性毒性 15日間観察 塩ヒトリメチルスルホニウム	ラット	5	5	経口	50、100、200、500、 1000		191	176	(1988年)	t-13
T05 (GLP)	急性毒性 14日間観察 グリホサート酸	ラット	5	5	経皮	2000		>2000		(1996年)	t-14
T06 (GLP)	急性毒性 14日間観察 グリホサートカリウム塩	ラット	5	5	経皮	4000		>4000 (>3425*)		(1999年)	t-15
T07 (GLP)	急性毒性 14日間観察 グリホサート酸	ラット	5	5	吸入	4.43、2.47 mg/L		>2.47 mg/L	>4.43 mg/L	(1996年)	t-16
T08 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察 グリホサート酸	ウサギ	—	6	貼付	0.5g		刺激性なし		(1996年)	t-18
T09 (GLP)	眼刺激性 8日間観察 グリホサート酸	ウサギ	—	6	点眼	非洗眼群 : 0.1g		中等度の刺激性 あり		(1997年)	t-19
T10 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Maximization法 グリホサート酸	モルモット	—	10 / 20	誘導 (皮内注射) : 0.05-0.1 mL 0.1%溶液 誘導 (貼付) : 0.2-0.3 mL 75%溶液 誘発 (貼付) : 0.05-0.1 mL 75%, 30%溶液			感作性なし		(1996年)	t-21
T11 (GLP)	急性神経毒性 グリホサート酸	ラット	10	10	経口	0、500、1000、2000		2000		(1996年)	t-23

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T12 (GLP)	急性遅発性 神経毒性 グリホサート酸	ニフト リ	投与群 雌 20 対照群 雌 12		経口	0, 2000		2000 mg/kg 遅発性神経毒性 なし		(1996 年)	t-28
T13	28 日間 反復経口投与毒性 グリホサート酸	ラット	6	6	混餌	0, 500, 2000, 5000, 20000 ppm 0, 73.58, 275.5, 703.1, 2338		5000 ppm 703.1 675.5		(2002 年)	t-32
T14	28 日間 反復経口投与毒性 グリホサート酸	ラット	8	8	混餌	0, 20000 ppm 2138 2318		20000 ppm : 摂餌量軽度減少 ALT と ALP 増加、 唾液腺重量増加		(2002 年)	t-38
T15 (GLP)	28 日間 反復経口投与毒性 グリホサートカリウム塩	ラット	5	5	混餌	0, 2000, 6000, 20000 ppm 0, 208.9, 631.3, 2176.0		6000 ppm 2000 ppm 631.3 209.0 (512.2*) (169.6*)		(1999 年)	t-41
T16	28 日間 反復経口投与毒性 グリホサートトリメシウム塩	ラット	12	12	経口	0, 12.5, 32, 80, 200, 500 (有効成分量 : 0, 8, 19, 48, 121, 303)		32 [19] (13*)		(1982 年)	t-46
T17 (GLP)	90 日間 反復経口投与毒性 グリホサート酸	ラット	12	12	混餌	0, 1000, 5000, 20000 ppm 0, 81.33, 413.5, 1693		5000 ppm 0, 90.42, 446.8, 1821 413.5 446.8		(1996 年)	t-52
T18	90 日間 反復経口投与毒性 グリホサートトリメシウム塩	ラット	20	20	混餌	0, 150, 350, 800, 2000ppm 0, 6.9, 16.1, 36.3, 88.3		800 ppm 0, 8.3, 19.8, 42.9, 108.3 36.3 42.9 (24.9*) (29.4*)		(1983 年)	t-60
T19 (GLP)	90 日間 反復経口投与毒性 グリホサート酸	イヌ	4	4	混餌	0, 2000, 10000, 50000 ppm 0, 68, 323, 1680		10000 ppm 0, 68, 334, 1750 323 334		(1996 年)	t-66
T20 (GLP)	21 日間 反復経皮投与毒性 グリホサート酸	ラット	5	5	経皮	0, 250, 500, 1000		1000 mg/kg		(1996 年)	t-73
T21 省略	90 日間 反復吸入毒性 グリホサート酸	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められるため試験省略									t-77
T22 (GLP)	90 日間反復経口投 与神経毒性 グリホサート酸	ラット	12	12	混餌	0, 2000, 8000, 20000 ppm 0, 155.5, 617.1, 1546.5		神経毒性 : 20000 ppm 1546.5 1630.6 神経毒性なし 一般毒性 : 8000ppm 617.1 672.1		(1996 年)	t-78
T23 省略	28 日間反復投与 遅発性神経毒性 グリホサート酸	急性遅発性神経毒性試験の結果からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									t-82

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T25 (GLP)	1 年間 反復経口投与毒性 グリホサート酸	イヌ	4	4	混餌	0、3000、15000、30000 ppm		30000 ppm	15000 ppm	(1996 年)	t-83
T24 (GLP)	1 年間 反復経口投与毒性 グリホサート酸	ラット	24	24	混餌	0、2000、8000、20000 ppm		2000 ppm		(1996 年)	t-91
T26 (GLP)	反復経口投与毒性 ／発がん性併合 (24 か月間投与) グリホサート酸	ラット	64	64	混餌	0、2000、6000、20000 ppm		2000 ppm		(2001 年)	t-103
T27	反復経口投与毒性 ／発がん性併合 (22 か月間投与) グリホサートトリメシウム塩	マウス	60	60	混餌	0、100、1000、8000 ppm		1000 ppm		(1986 年)	t-133
T28 (GLP)	繁殖毒性 2 世 代 グリホサート酸	ラット	26	26	混餌	0、1000、3000、10000 ppm		親動物：3000 ppm		(2000 年)	t-167
						(F0 世代) 0、99.4、 292.6、 984.7 (F1 世代) 0、116.5、 351.8、 1161.0	(F0 世代) 0、104.4、 322.8、 1054.3 (F1 世代) 0、123.3、 370.8、 1218.1	F0: 292.6 F1: 351.8	F0: 322.8 F1: 370.8		
T29 (GLP)	催奇形性 グリホサート酸	ラット	—	24	経口	0、250、500、1000		母動物：>1000 児動物：>1000		(1996 年)	t-176
T30 (GLP)	催奇形性 グリホサート酸	ウサギ	—	20	経口	0、100、175、300		母動物：100 児動物：175		(1996 年)	t-181
T31 (GLP)	変異原性： 復帰突然変異 グリホサート酸	サルモネラ菌； TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌； WP2, WP2 uvrA			<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下： 0～5000 µg/plate S-9 mix 非存在下： 0～5000 µg/plate		陰 性		(1996 年)	t-188
T32 (GLP)	変異原性： 突然変異 グリホサート酸	マウス (リンホマー細胞)			<i>in vitro</i>	0～1000 µg/mL		陰 性		(1996 年)	t-193
T33 (GLP)	変異原性： 染色体異常 グリホサート酸	ヒト (リン球細胞)			<i>in vitro</i>	0～1250 µg/mL		陰 性		(1998 年)	t-195

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T34 (GLP)	変異原性： 小核 グリホサート酸	マウス (骨髄細胞)	5	5	経口	0, 5000		陰 性		(1996年)	t-198

資料 No.	試 験 項 目	投与経路 溶 媒	供試 生 物	投与量 (mg/kg)	動物数/ 群	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
T35 (GLP)	生体機能に及ぼす影響 [一般状態および行動] Irwin 多次元観察法、 瞳孔径に及ぼす影響 [中枢神経系] 自発運動量に及ぼす影響 麻酔延長作用 電撃痙攣・拮抗作用 電撃痙攣・協力作用	経口 (蒸留水)	マウス	0, 200, 600, 2000 mg/kg	♂ 9 匹	2000 影響なし	(2002年)	t-200
					♂ 8 匹			
					♂ 8 匹			
					♂ 10 匹			
					♂ 10 匹			
	[自律神経・平滑筋] 摘出回腸 <i>in vitro</i>	マグナス槽内 (蒸留水)	モルモ ット	7.5×10 ⁻³ g/L 2.5×10 ⁻² g/L 7.5×10 ⁻² g/L	♂ 3 匹	7.5×10 ⁻² g/L 影響なし		
	グリホサート酸 [呼吸循環器系] 呼吸、血圧、心拍数 および心電図に及ぼす 影響	静脈内投与 麻酔下 (蒸留水)	ウサギ	0, 0.3, 1, 3 mg/kg	♂ 3 匹	1 3.0 mg/kg におい て投与後 1 分以 内に消失する血 圧、心拍数、心電 図の変動		
[消化器系] 胃腸管内輸送能					経口 (蒸留水)	マウス	0, 200, 600, 2000 mg/kg	♂ 8 匹
[腎機能] 尿量・尿中電解質	経口 (蒸留水)	ラット	0, 200, 600, 2000 mg/kg	♂ 8 匹	200 600 及び 2000 mg/kg において 主に Na ⁺ 排泄量 低下			
[骨格筋] 坐骨神経-腓腹筋	静脈内投与 (蒸留水)	ラット	0, 0.3, 1, 3 mg/kg	♂ 3 匹	3 影響なし			

2. 参考資料

資料 No.	表 題	頁
参考	グリホサートカリウム塩の毒性試験成績の代替について	t-207

3. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T36 (GLP)	代謝物 (AMPA) 急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経口	5000		>5000	>5000	(1988 年)	t-213
T37 (GLP)	代謝物 (AMPA) 変異原性： 復帰突然変異	サルモネラ菌； TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌； WP2P uvrApKM101		<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下： 0~5000 µg/plate S-9 mix 非存在下： 0~5000 µg/plate		S-9 mix の有無に かかわらず陰性		(1988 年)	t-214	

4. 製剤を用いた試験成績

(1) 44.7%グリホサートカリウム塩液剤

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
FT07 (GLP)	急性毒性 (500g/l 液剤) 14 日間観察	ラット	-	3	経口	5000		>5000	>5000	(2002 年)	f-1
FT08 (GLP)	急性毒性 (500g/l 液剤) 14 日間観察	ラット	5	5	経皮	5000		>5000	>5000	(2002 年)	f-2
FT09 (GLP)	皮膚刺激性 (500g/l 液剤) 3 日間観察	ウサギ	3	-	貼付	0.5 mL		刺激性なし		(2002 年)	f-3
FT10 (GLP)	眼刺激性 (500g/l 液剤) 7 日間観察	ウサギ	3	-	点眼	非洗眼群： 0.1 mL		軽度な 刺激性あり		(2002 年)	f-4
FT11 (GLP)	皮膚感作性 (500g/l 液剤) 48 時間観察 Baehler 法	モルモ ット	-	試験群 20 非感作群 10	誘導： 未希釈 0.4 mL 貼付 惹起： 75%溶液 0.1-0.2 mL 貼付		感作性なし		(2002 年)	f-6	

500g/l 液剤は、43.0%(w/w)液剤（有効成分グリホサートカリウム塩）と同一の製剤である。

(2) 25.0% グリホサートカリウム塩・25.0% MDBA カリウム塩液剤

資料 No.	試験の 種類期間	動物種	1群当り 動物数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 報告年	頁
			雄	雌		雄	雌	雄	雌		
TF-01 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	-	3	経口	-	2000	-	>2000	(2007 年)	f-8
TF-02 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	5	5	経皮	2000		>2000		(2007 年)	f-9
TF-03 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	3	-	貼付	0.5mL		刺激性なし		(2007 年)	f-10
TF-04 (GLP)	眼刺激性 7 日間観察	ウサギ	3	-	点眼	0.1mL		極く軽度の 刺激性あり		(2007 年)	f-12
TF-05 (GLP)	皮膚感作性 48 時間観察 Buehler 法	モル モット	-	感作群 20 非感作群 10	経皮感作：0.5mL 経皮惹起：0.1mL		皮膚感作性なし		(2007 年)	f-15	

1. 原体

(1) 急性毒性

1) グリホサート酸のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T01)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸 95.6%

試験動物: Wistar 系ラット (Alpk:AP_fSD)、1群雌雄各5匹

試験開始時体重; 雄 233~260g、雌 197~225g

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は投与時、投与後1(投与日)、3、5、8 および15日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	5000

すべての動物で中毒症状は観察されず、体重変化および剖検所見にも投与に関連した変化は認められなかった。

2) グリホサートカリウム塩のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T02)

試験機関:

報告書作成年: 1999年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサートカリウム塩

試験動物: Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、1 群雌雄各 5 匹

試験開始時体重; 雄 300~370g、雌 194~260g、開始時約 8~12 週齢、

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体は希釈せずに用い、設定用量となるよう容量を変えて動物に 1 回強制経口投与した。投与直前一晩は供試動物を絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。

体重は投与前、投与後 1 (投与日)、8 および 15 日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000、4000、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	6482 (4057~**)	3518 (2859~4328)
死亡開始時間および終了時間	1 日目から開始、2 日目に終了	
症状発現および消失時期	1 日目から開始、6 日目に終了	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

** : 信頼限界の下限のみ求められた

5000 mg/kg 投与群では雄 1 例および雌 5 例が 1 日目に、4000 mg/kg 投与群では雄 2 例および雌 3 例が 1~2 日目に死亡したか、あるいは切迫屠殺した。軽微な全身性毒性 (下痢の徴候、立毛、脊椎の上方彎曲、不規則呼吸、腹部の痠、身繕いの減少および鼻部周囲の汚れ) が 5000 および 4000 mg/kg 投与群でみられ、5000 mg/kg 投与群では 6 日目までに、4000 mg/kg 投与群では 4 日目までに完全に回復した。

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

死亡または切迫屠殺動物の投与関連性の変化は、胃腸管に限定してみられ、5000 mg/kg 投与群のすべての雌では、腺胃部の粘膜に赤色斑または赤色部位がみられ、胃も液体内容物で膨張していた。他の動物にみられた変化は液体内容物による胃の膨張、胃壁の肥厚および液体内容物による小腸（十二指腸、空腸、回腸）の拡張であった。これらの所見は、4000 および 5000 mg/kg の用量における検体の胃への刺激性作用を示し、雄より雌の方が影響されやすかった。

試験終了時まで生存した動物の剖検では、異常は認められなかった。

体重変化には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シンジェンタジャパン株式会社にある。

3) グリホサートトリメシウム塩のラットを用いた急性経口、腹腔内、皮下および経皮毒性試験

(資料 No.T03)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体の純度: グリホサートトリメシウム塩

試験動物: Sprague-Dawley 系ラット (Crj:SD)、1群雌雄各10匹、試験開始時6週齢

開始時体重範囲 雄: 161.0~198.9 g、雌: 132.1~147.6 g

観察期間: 14日間

投与方法:

経口投与試験: 検体の10% (w/v) 水溶液を16時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。

腹腔内投与試験: 検体の10% (w/v) 水溶液を下腹部腹腔内に1回注射投与した。

皮下投与試験: 検体の20% (w/v) 水溶液を背部皮下に1回注射投与した。

経皮投与試験: 原体の原液を刈毛した背部中央の皮膚(4 x 5 cm)に塗布した。24時間後に検体を十分に洗浄し、除去した。

観察・検査項目: 一般状態および生死を14日間観察した。

体重は投与直前、投与後1(投与日)、2、3、5、7、10および14日に測定した。途中死亡例および観察期間終了時の生存動物の全例について肉眼的病理検査を実施し、異常臓器・組織を10%ホルマリン溶液で固定・保存した。

結果:

投与方法	経口		腹腔内	
	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg)	455、592、769、1000、1300		140、167、201、241、 289、347	140、167、201、241、 289、347、417
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	815 (697~954)	870 (731~1035)	247 (221~277)	250 (217~288)
死亡開始時間および終了時間	1時間から開始、6時間に終了		投与直後から開始、15分に終了	
症状発現および消失時期	20分から開始、1日目に終了		投与直後から開始、3時間に終了	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	455		140	

投与方法	皮下		経皮	
	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg)	241、289、347、 417、500	201、241、289、347、 417、500	5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	364 (325~408)	313 (275~357)	> 5000	
死亡開始時間および終了時間	投与直後から開始、3時間に終了		死亡例なし	
症状発現および消失時期	2~3分から開始、6時間に終了		1時間から開始、1日に終了	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	241	201	5000	

経口投与試験： 769 mg/kg 以上の投与群の雌雄で、自発運動の減少、流涎、流涙、眼瞼下垂、腹臥位、間代性痙攣および耳介・四肢の蒼白が認められた。455 および 592 mg/kg 投与群の雌雄では自発運動の低下が認められた。

769 および 1000 mg/kg 投与群の雄で投与 1 日目に、群平均体重が投与直前の群平均体重以下に減少したが、2 日目には回復し、以降順調な体重増加を示した。

肉眼的病理検査所見として、1000 および 1300 mg/kg 投与群の雌雄の死亡例のほとんどで、肺にうっ血、腺胃部粘膜に軽度の点状出血がみられた。その他の死亡例および生存例には異常は認められなかった。

腹腔内投与試験： 201 mg/kg 以上の投与群雌雄で自発運動の低下、流涎、流涙、眼瞼下垂、間代性痙攣、腹臥位および耳介、四肢の蒼白が観察された。140 および 167 mg/kg 投与群の雌雄では、自発運動の低下のみがみられた。

167 および 347 mg/kg 投与群の雌で投与 1 日目に、群平均体重が投与直前の群平均体重以下に減少したが、2 日目には回復し、以後順調な体重増加を示した。その他の群では平均体重の減少はみられなかった。

肉眼的病理所見として、雌の死亡例の一部で、肺にうっ血がみられたが、その他の死亡例および生存例に異常はみられなかった。

皮下投与試験： 347 mg/kg 以上の投与群の雄および 289 mg/kg 投与群の雌で自発運動の低下、眼瞼下垂、腹臥位、流涎、流涙、間代性痙攣および耳介、四肢の蒼白が観察された。241 および 289 mg/kg 投与群の雄、201 および 241 mg/kg 投与群の雌で自発運動の低下、流涎および腹臥位が認められた。

289 mg/kg 投与群の雄、289、347 および 417 mg/kg 投与群の雌で投与 1 日目に、群平均体重が投与直前の群平均体重以下に減少したが、2~5 日目には回復し、以降順調な体重増加を示した。その他の群では、平均体重の減少はみられなかった。

肉眼的病理所見として、雌雄の死亡例の数例で小腸粘膜に軽度の線状出血がみられたが、その他の死亡例および生存例に異常はみられなかった。

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

経皮投与試験： 全投与群雌雄ともに投与後約 1 時間目より鼻部周囲に血様物質の付着がみられたが、1 日目には消失した。死亡例はなく、また塗布皮膚面に異常はなかった。雌雄ともに投与 1 日目に群平均体重が投与直前の群平均体重以下に減少したが、2 日目に回復し、以後順調な体重増加を示した。
塗布部位の皮膚、皮下および内部諸臓器に異常はみられなかった。

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

4) 塩化トリメチルスルホニウムのラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 No.T04) -

試験機関 :

報告書作成年 : 1988 年

検体の純度 : 塩化トリメチルスルホニウム

試験動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、1 群雌雄各 5 匹
試験開始時体重 ; 雄 283~354g、雌 182~224g

観察期間 : 15 日間

投与方法 : 検体を脱イオン水に溶解して動物に 1 回強制経口投与した。

観察・検査項目 : 一般状態および生死を 15 日間観察し、LD₅₀ 値を得た。

体重は投与直前、投与後 1 (投与日)、3、8 および 15 日に測定した。途中死亡例および観察期間終了時の生存動物の全例について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	50、100、200、500、1000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	191 (100~500)	176 (100~500)
死亡開始時間および終了時間	開始時間不明、1 日目に終了	
症状発現時期 および消失時期	1 日 2 日	1 日 3 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	100	100

100 mg/kg 投与群で眼瞼下垂および前位脊椎の彎曲等が認められたが、投与 2 日目には全例が回復していた。200 mg/kg 投与群ではこれらに加え、呼吸回数の低下等がみられたが、投与 3 日目には全例が回復していた。

500 および 1000 mg/kg 投与群では、投与後、重篤な毒性症状の発現がみられ、投与日に全例死亡もしくは切迫屠殺した。

肉眼的病理検査では異常が認められなかった。

5) グリホサート酸のラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.T05)

試験機関:

報告書作成年: 1996 年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、1 群雌雄各 5 匹
試験開始時体重; 雄 250~274g、雌 203~216g

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を蒸留水 0.6~0.8mL でペースト状にし、均一に塗布したガーゼ (7 x 7cm) を刈毛した背部皮膚に 24 時間貼付した。貼付終了後、塗布部位を清拭した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与時、投与後 1、3、5、8 および 15 日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例および中毒症状は観察されず、剖検所見にも投与に関連した変化は認められなかった。適用部位の皮膚所見として、雄 1 例に投与 2~3 日に軽度紅斑が、雌 1 例に投与 3~8 日まで小さな痂皮形成が認められた。

6) グリホサートカリウム塩のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 No.T06)

試験機関:

報告書作成年: 1999年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサートカリウム塩

試験動物: Wistar 系ラット (Alpk:AP_rSD)、1群雌雄各5匹
試験開始時約 8~12 週齢 雄 264~312g、雌 203~218g

観察期間: 14 日間

投与方法: 未希釈検体を 4.5mL/kg の容量で刈毛した背部皮膚にガーゼ (7 x 7cm) で被覆し 24 時間貼付した。貼付終了後、塗布部位を清拭した。

観察検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与時、投与後 1、8 および 15 日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	4000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>4000	>4000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	4000	4000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	4000	4000

死亡例および中毒症状は観察されず、剖検所見にも投与に関連した変化は認められなかった。適用部位の皮膚所見として、皮膚に対する軽微な刺激性が雄 3 例および雌 4 例にみられたが、これは試験終了時まで完全に消失した。

7) グリホサート酸のラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No.T07)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: Wistar系ラット (Alpk:AP_fSD)、9~12週齢、1群雌雄各5匹
試験開始時体重; 雄 243~365g、雌 210~247g

観察期間: 14日間

試験方法: 被験物質のダストは Wright's 粉塵発生装置を用いて発生させ、鼻部曝露型吸入チャンバーで4時間曝露した。

実際濃度: Delrin オープンフェース型フィルターを用いて曝露空気を吸引・捕集し、重量測定法で粒子状物質濃度を求めた。

曝露条件:

設定濃度 (mg/l)	5	2
実際濃度 (mg/l)	4.43±1.30	2.47±0.15
粒子径分布 (%) > 9.8 μm	4.3	2.0
9.8 - 6.0	23.8	16.4
6.0 - 3.5	31.3	36.8
3.5 - 1.55	28.0	36.9
1.55 - 0.93	8.6	4.0
0.93 - 0.52	2.3	1.6
< 0.52	1.8	2.4
空気力学的質量中位径 (μm)	3.41	3.03
チャンバー容積 (L)	27.61	
チャンバー内通気量 (L/分)	2.5	
曝露条件	ダスト, 4時間, 鼻端部	

観察・検査項目: 曝露開始前ならびに曝露中は頻繁 (30分毎) に一般状態を観察し、曝露終了時およびその後は1日1回、一般状態の観察と詳細な検査を行った。体重は、曝露開始前および曝露後8日および15日目に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を対象として詳細な肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与方法	吸入	
	雄	雌
投与量 (mg/L)	4.43, 2.47	
LC ₅₀ (mg/L)	2.47	4.43
死亡開始時間 および終了時間	曝露後 5 日から開始 曝露後 7 日に終了	曝露後 6 日から開始 曝露後 10 日に終了
症状発現および 消失時期	曝露後 30 分から発現 試験終了時まで消失せず	曝露後 30 分から発現 曝露後 14 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	2.47	2.47

4.43 mg/L 曝露群では、雄で曝露後 5 および 6 日にそれぞれ 1 例の死亡がみられ、雌では曝露 6 および 9 日にそれぞれ 1 例切迫屠殺した。雌雄とも残りの 3 例は試験期間終了時まで生存した。2.47mg/L 曝露群では、雌雄とも死亡例は認められなかった。

毒性徴候として、流涎、不整呼吸、聴覚反応低下、正向反射の低下、振戦、外向き傾斜歩行が認められた。これらの毒性兆候はほとんどの動物で曝露後 5 日目には回復がみられたが、少数例では試験終了時まで観察された。

体重変化については、4.43 および 2.47 mg/L 曝露の雌雄とも曝露後に体重減少が認められたが、4.43mg/L 曝露群では試験終了時までに、2.47 mg/L 群では曝露後 8 日までに曝露前の体重を超え回復がみられた。

死亡動物および試験終了時生存動物の肉眼的病理検査所見には、特記すべき異常は認められなかった。

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

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) グリホサート酸のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T08)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、雌 6 匹

試験開始時体重: 3.001~4.386 kg

観察期間: 3 日間観察

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

観察項目: 検体除去 30~60 分、24、48 および 72 時間後に、適用部位の刺激性変化（紅斑と浮腫）を観察し、Draize 法に従って採点した。
一般状態を検体除去 30~60 分とその後は 1 日 1 回観察した。

結果: 観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

項目	最高値	適用後時間			
		30-60 分	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値

観察期間を通じて全例に皮膚刺激性反応は認められず、一般状態にも特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、グリホサート酸はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

2) グリホサート酸のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T09)

試験機関:

報告書作成年: 1997年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、雌 6 匹

試験開始時体重: 2.951~3.702 kg

観察期間: 8 日間観察

投与方法: 検体 0.1g を左眼に適用した。右眼は無処置対照とした。

観察項目: 適用後 1、24、48 および 72 時間、ならびに 4、7 および 8 日後に Draize 法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

刺激性および評価は Kay and Calandra の方法に従い分類した。

一般状態を観察期間終了日まで毎日観察し、体重を適用日に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

処置	項目	最高評点	適用後時間および評点							
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	8 日	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜	混濁程度	4	0.5	1.5	1.3	1.2	0.8	0.0	0.0
		混濁範囲	4	0.5	3.2	3.2	2.3	1.7	0.0	0.0
	虹彩	2	0.0	0.8	1.0	0.3	0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.7	2.0	2.0	1.8	1.5	0.2	0.0
		浮腫	4	1.3	2.0	1.7	1.5	0.8	0.0	0.0
		分泌物	3	1.7	2.7	2.7	1.8	0.7	0.0	0.0
	総合評点*	110	11.8	43.3	40.2	29.5	14.3	0.3	0.0	

* : 総合評点 [角膜評点 (混濁程度×混濁範囲) ×5] + [虹彩評点×5] + [結膜評点発赤+浮腫+分泌物] ×2]

角膜全域に及ぶ軽微から軽度の混濁が適用 48 時間後まで全動物に観察され、5 例では 4 日後まで観察された。軽微な虹彩炎が全動物で 48 時間後まで観察され、2 例では 78 時間後まで観察された。軽微から中程度の結膜発赤、軽微から軽度の結膜浮腫および軽微から重篤な分泌物が全動物に 4 日後まで観察された。これらの刺激性変化は 5 例では 7 日後には全て消失し、1 例の結膜発赤も 8 日後には消失した。

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

その他の変化として、粘液性分泌物、閉眼、角膜表面の不整、旋回眼瞼、上眼瞼または下眼瞼の紅斑、角膜混濁の増強、ハーダー腺の分泌物および瞬膜の局所出血が観察された。

以上の結果から、グリホサート酸はウサギの眼に対して刺激性が認められ、Kay and Calandraの方法に従い中等度の刺激物と判断された。

(3) 皮膚感作性

グリホサート酸のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (資料 No.T10)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸 95.6%

試験動物: Crl (HA) BR 系モルモット、試験群雌各 20 匹、非感作群雌 10 匹、
試験開始時体重 250~317 g

観察期間: 48 時間観察

試験方法: Magnusson と Kligman の Maximization 法を用いた。

投与量設定根拠:

皮内感作誘導の濃度は予備試験での局所的、全身的な感受性に基づいて 0.01% とした。
経皮投与は濃度設定試験の結果に基づき、経皮感作誘導濃度を 75%、経皮誘発濃度を
75% および 30% とした。

誘導 (皮内投与); 動物の刈毛した頸部の 3 か所に同時に 0.05~0.1 mL ずつ皮内注射した。

- ① 上: アジュバントと蒸留水 (1:1)
- ② 中: 検体を 0.1% の割合で蒸留水に溶解した調製液
- ③ 下: 検体を 0.1% の割合でアジュバント・蒸留水等量混合液に溶解した調製液

誘導 (経皮投与); 皮内投与の 1 週間後に検体を蒸留水中 75% 調製液として、頸部に 0.2~0.3 mL
を 48 時間貼付した。

誘発 (経皮投与); 経皮誘導の 2 週間後に、検体を蒸留水中 75% および 30% 調製液として、側
腹部 (左: 75% 調製液、右: 30% 調製液) に 0.05~0.1 mL を 24 時間貼付した。

観 察; 誘発の 24 および 48 時間後に、Draize 法により皮膚反応を評価した。また、Magnusson
と Kligman の基準にしたがって感作能を分類した。

非感作群では感作誘導時にはアジュバントと蒸留水で処理し、誘発時には蒸留水とと
もにアジュバント処理動物に対する検体の刺激限界濃度を調べるため検体による処
理も行なった。さらに、試験開始時および終了時に体重を測定した。

結果： 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群		供試動物数	感作反応動物数									陽性率		
			24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
			皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
			0	1	2	3		0	1	2	3			
グリホサート酸	感作群：75% ^b	20	17	3	0	0	3/20	20	0	0	0	0/20	15	0
	感作群：30% ^c		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非感作群：75% ^b	10	9	1	0	0	1/10	10	0	0	0	0/10	10	0
	非感作群：30% ^c		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照 ^a	感作群	20	6	9	5	0	14/20	7	10	3	0	13/20	70	65
	非感作群	10	8	2	0	0	2/10	10	0	0	0	0/10	20	0

a : 0.3%W/V ヘキシルシンナムアルデヒドを用いた

b : 左側腹部に貼付、c : 右側腹部に貼付

陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体感作群では、75%調製液の誘発において誘発 24 時間後に 20 匹中 3 匹に散在性の軽度な紅斑が認められたが、48 時間後には消失した。

30%調製液の誘発では、誘発 24 および 48 時間後ともに皮膚反応は認められなかった。非感作群の 75%調製液の誘発においても誘発 24 時間後に 10 匹中 1 匹に散在性の軽度な紅斑が認められ、48 時間後には消失した。

一方、陽性対照のヘキシルシンナムアルデヒドでは、感作群において明らかな皮膚反応が認められ、48 時間後の陽性率は 65%であった。

以上の結果より、グリホサート酸はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。

(4) 急性神経毒性

グリホサート酸のラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T11)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: Wistar系ラット (Alpk:AP₁SD)、約6週齢、1群雌雄各10匹
開始時体重 雄: 174~220g、雌: 151~191g

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を脱イオン水に溶解し、0、500、1000 および 2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。

試験項目および結果:

死亡率: 全動物について生死を毎日観察した。

2000 mg/kg 群の雌1匹が、試験2日目に死亡した。この動物は、投与6時間後の観察において一般状態に変化(行動抑制、活動低下、うずくまり姿勢、わき腹の痩せ、つま先歩行および体温低下)が認められ、投与に起因したものと考えられた。

500 mg/kg 群の雌1匹が、投与約6時間後に死亡したが、この動物には死亡前に明らかな一般状態の変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群では死亡は観察されなかった。

体重変化: 試験開始7日および1日前、投与直後と投与約6時間後(試験1日目)、試験8日および15日目に全動物の体重を測定した。

いずれの投与群においても投与に関連した体重変化は認められなかった。

摂餌量: 試験期間を通してケージ毎に摂餌量を測定し、週毎の摂餌量を算出した。

2000 mg/kg 群の雌では、対照群に比して平均摂餌量の有意な低下(8%の低下)が試験1週に認められた。また、同群の雄でも対照群に比して平均摂餌量の軽度な低下(5%の低下)が試験1週に認められた。

500 および 1000 mg/kg 群では、雌雄ともに投与の影響は認められなかった。

一般状態: 試験開始前に全動物について一般状態および行動が正常であることを確認した。試験期間中は全動物を対象として一般状態および行動の変化について1日1回観察し

た。

2000 mg/kg 群では、雌 3 匹で投与後約 6 時間の観察時に投与に関連した一般状態の変化が認められ、このうちの 2 匹で活動低下、行動抑制、うずくまり姿勢および/または体温低下が、別の 1 匹で下痢が認められた。これらの変化は、試験 2 日目までに回復した。

2000 mg/kg 群の雌 1 匹に異常な呼吸雑音が試験 2 日目にのみ観察されたが、投与 6 時間後（試験 1 日目）の観察時には認められず、単発的な発現であったことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

2000 mg/kg 群の雄、ならびに 500 および 1000 mg/kg 群の雌雄では、投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

詳細な症状観察；試験開始 1 週間前、投与約 6 時間後（試験 1 日目）、試験 8 日および 15 日目に全動物を対象として、ケージ内観察、ハンドリングに対する反応、アリーナ内観察を実施した。以下に観察項目を示した。

自律神経機能（流涙、流涎、立毛、眼球突出、排尿、脱糞、瞳孔機能、眼瞼下垂など）、あらゆる痙攣、振戦、運動機能の異常および異常行動などの発現頻度と程度、刺激に対する反応の程度、覚醒度の変化、感覚運動反応、呼吸の変化、その他に観察される全ての症状

試験 1 日目のケージ内観察、手に持った観察およびアリーナ内観察において、雌の 2000 mg/kg 群では、投与に関連した変化として活動低下、うずくまり姿勢、わき腹の痩せ、つま先歩行、異常発声、下痢、体温低下が観察された。

試験 1 日目の観察で、雄の全投与群の数例に腹部膨満が観察されたが、用量相関性がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

2000 mg/kg 群の雄、ならびに 500 および 1000 mg/kg 群の雌雄では、詳細な症状観察において投与に関連した変化は認められなかった。

表 1. 詳細な症状観察結果（ケージ内/手に持った/アリーナ内観察） - 試験 1 日目

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
投与量(mg/kg)	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10
活動低下	0	0	0	0	0	0	0	2
うずくまり姿勢	0	0	0	0	0	0	0	3
わき腹の痩せ	0	0	0	0	0	0	0	1
つま先歩行	0	0	0	0	0	0	0	1
異常発声	0	0	0	0	0	0	0	1
下 痢	0	0	0	0	0	0	0	1
体温低下	0	0	0	0	0	0	0	2
腹部膨満	0	2	4	3	0	0	0	0

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

機能検査；試験開始1週間前、投与約6時間後（試験1日目）、試験8日および15日目に全動物を対象として、以下の検査を実施した。

着地開脚幅測定、感覚機能試験（Tail-Flick 潜時；刺激からの尾回避時間測定）、筋力試験（前-後肢の握力測定）、自発運動量測定（自動測定装置を用いて5分単位で50分間）

着地開脚幅測定：

投与に関連した影響は認められなかった。

2000 mg/kg 群の雄では、対照群と比較して試験1日の平均着地開脚幅に有意な減少が認められたが、2000 mg/kg 群の動物では、投与前の着地開脚幅の値が対照群の値よりも低かったことから、2000 mg/kg 群における試験1日目の平均着地開脚幅の減少は、投与に関連した変化とは考えられなかった。

[申請者注]：

表 2. 着地開脚幅(mm)

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
投与量(mg/kg)	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
試験前7日	50.1	47.7	51.6	38.9	42.4	46.6	38.7	48.6
試験1日	54.9	50.0	56.8	45.6 ↓	47.8	48.4	47.5	51.7
試験8日	58.9	57.3	58.3	54.9	51.2	58.1	54.7	56.9
試験15日	62.3	64.6	67.9	59.3	54.1	64.0 ↑	58.6	56.8

統計； Student's t-test、↑ ↓：p<0.05

感覚機能試験（Tail-flick 潜時；尾回避時間測定）：

雌雄ともいずれの検査時期においても投与に関連した影響は認められなかった。

[申請者注]：

表 3. Tail-flick 潜時(秒)

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
投与量(mg/kg)	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
試験前7日	8.1	7.5	6.0	7.5	9.9	6.4	7.8	7.0
試験1日	6.3	6.5	5.2	7.5	8.0	8.1	8.2	7.9
試験8日	5.3	5.8	6.0	6.1	6.2	7.6	6.0	7.2
試験15日	7.6	10.9 ↑	6.7	6.6	6.8	7.8	8.2	6.8

統計； Student's t-test、↑：p<0.05

筋力試験（前-後肢の握力測定）：

前肢および後肢の握力に投与の影響は認められなかった。

500 mg/kg 群の雄では、試験15日目の前肢の平均握力が対照群に比して幾分高値であったが、孤立所見であったため投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 4. 前肢握力(g)

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
投与量(mg/kg)								
試験前 7 日	520	538	520	488	553	558	480	568
試験 1 日	733	705	723	728	733	689	760	758
試験 8 日	775	798	850	775	840	808	858	825
試験 15 日	858	1015 ↑	915	823	815	847	858	911

統計 ; Student's t-test、↑ : p<0.05

自発運動量の測定 :

2000 mg/kg 群では、雌雄ともに試験 1 日目の自発運動量に軽度な減少がみられたが、差は小さく統計学的に有意ではなかった。

2000 mg/kg 群の雄では、試験 15 日の自発運動量に減少がみられたが、試験 8 日目の自発運動量に投与に関連した変動がみられなかったことから、試験 15 日目の自発運動量の減少は偶発的であり、投与とは関連しない変化と考えられた。

500 および 1000 mg/kg 群では、雌雄ともに投与の影響は認められなかった。

表 5. 自発運動量 (50 分間)

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
投与量(mg/kg)								
試験前 7 日	208.0	208.8	216.7	238.0	291.0	239.6	287.4	288.4
試験 1 日	383.1	356.8	387.6	276.5	464.1	396.3	360.9	312.3
試験 8 日	243.9	307.9	268.8	279.1	358.1	382.0	341.3	376.9
試験 15 日	393.6	402.1	323.1	209.7 ↓	323.0	404.8	379.9	394.0

統計 ; Student's t-test、↓ : p<0.05

脳の重量、長さ、幅の測定 ; 投与終了時に雌雄各群 5 匹について脳重量を測定し、体重比を算出した。また、脳の長さも幅についても計測した。

雌雄とも脳の重量、長さ、幅に投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注] :

表 6. 脳の長さ (mm)

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
投与量(mg/kg)								
脳の長さ 平均値	26.2	26.6	26.2	26.8	26.4	25.4 ↓	26.0	25.4 ↓
標準偏差	0.45	0.55	0.84	0.84	0.89	0.55	0.71	0.55

統計 ; Student's t-test、↓ : 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時に雌雄各 5 匹を対象として肉眼的病理検査を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

神経病理学的検査；対照群および 2000 mg/kg 群の雌雄各 5 匹について、以下の通り組織標本を作製し検査した。

パラフィン包埋および H/E 染色：脳（大脳皮質、海馬、小脳、橋および延髄を含む 7 部位）、背根神経節、脊髄神経根（頸部および腰部）、腓腹筋

エポキシ樹脂包埋およびトルイジンブルー染色：ガッセル神経節、坐骨神経、脊髄根（頸部および腰部）、腓腹神経および脛骨神経

組織標本はすべて横断面で作製したが、坐骨神経については横断面と縦断面の切片を作製した。

表 7 に認められた神経病理組織所見を示した。

2000 mg/kg 群雌雄における中枢および末梢神経の病理組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかった。

なお、最高用量群である 2000 mg/kg 群において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、500 および 1000 mg/kg 群の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 7. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
投 与 量 (mg/kg)	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
検 査 動 物 数	5	—	—	5	5	—	—	5
坐骨神経： 神経線維の変性(軽度)	3	—	—	2	3	—	—	0

以上の結果、グリホサート酸をラットに 500、1000 および 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した影響として、2000 mg/kg 投与群雌の 10 匹中 3 匹に一般状態の変化（活動低下、行動抑制、うずくまり姿勢、わき腹の痩せ、つま先歩行および／または体温低下）が認められ、このうちの 1 匹は試験 2 日目に死亡した。認められた一般状態の所見は神経毒性に特異的なものではなく、グリホサート酸の高用量投与に関連した一般毒性を反映した変化と考えられた。

また、2000 mg/kg 群の雌雄で、摂餌量の減少が試験 1 週目に認められた。

神経毒性に関する機能観察総合検査ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも 2000 mg/kg 群においても投与の影響は認められなかった。

これらのことから、グリホサート酸を単回経口投与した場合の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 2000 mg/kg/day、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 1000mg/kg/day であると判断された。

(5) 急性遅発性神経毒性

グリホサート酸の急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T12)

試験機関：

報告書作成年：1996年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： *Gallus domesticus* 成雌鶏（雑種褐色産卵系）、投与開始時齢：約 12 か月齢、
開始時体重：1927～2215g
各群の試験構成を表 1 に示した。

表 1. 群構成

投与量 (mg/kg)	グリホサート酸		陽性対照 (TOCP*)
	対照群	2000	1000
動物数	12	20	12

各群 3 羽は脳コリンエステラーゼ活性と神経障害標的エステラーゼ活性の測定用
各群 6 羽は病理学的検査用

* : Tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP)

観察期間：21 日間

投与方法：グリホサート酸を蒸留水に溶解し、0 および 2000mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与容量は投与前の体重に基づき 10ml/kg とした。

陽性対照としてトリ-オルト-クレシルホスフェート (Tri-ortho-cresyl phosphate, TOCP) をコーン油に溶解し、1000mg/kg の用量で単回経口投与した。

[用量設定根拠]：

試験項目および結果：

死亡率：全動物について生死を毎日 2 回観察した。

グリホサート酸 2000mg/kg 群では、1 羽が試験 10 日目に死亡した。このニワトリに中毒症状が認められなかったことから投与に関連したものではないと考えられた。

陽性対照の TOCP 投与群では、1 羽が他のニワトリに激しくつつかれていたため、人道的観点から試験 12 日目に屠殺した。

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

一般状態；試験期間を通して全動物を対象に、一般状態および中毒症状を1日2回観察した。

グリホサート酸 2000mg/kg 群では、試験期間を通して投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

陽性対照の TOCP 投与群では、1羽が他のニワトリに激しくつつかれた。さらに、別の1羽のニワトリが試験8日および10日目に被害をうけたため、傷にストックホルムタールを塗布したところ、つつきはみられなくなった。

運動失調の検査；投与後、毎日遅発性運動失調の有無について検査した。

鶏舎に隣接した通路の約1mを強制的に歩行あるいは走らせて観察、および約0.9×0.6×0.3mの木枠の上に飛び上がらせて観察し、Cavanaghら(1961)の方法に準じた評価法で運動失調の程度を評価した。

グリホサート酸投与の2000mg/kg群では、運動失調への影響は認められなかった。

一方、陽性対照の TOCP 投与群では5羽に運動失調が発現した。この群の運動失調は試験11日目から始まり、試験終了時の評価の程度は1~5を示した。

表 2. 運動失調の発現数

投与量(mg/kg)	グリホサート酸		陽性対照 (TOCP)
	0	2000	1000
検査数	9	17	8
試験11日目			1 (2)
試験13日目			1 (3)
試験15日目			2 (2~3)
試験17日目			3 (2~4)
試験19日目			4 (2~5)
試験21日目			5 (1~5)

空欄は異常なしを示す

()内は運動失調の程度を示す。

体重変化；全動物の体重を週1回測定した。

グリホサート酸 2000mg/kg 群では、体重変化に投与の影響は認められなかった。

陽性対照の TOCP 投与群では、体重低下がみられ、ほとんどの鶏の試験21日目体重は試験1日目に比べて減少した。

コリンエステラーゼ(AchE)活性およびニューロパシー標的エステラーゼ(NTE)活性の測定；

投与48時間後に各群3羽を屠殺して、脳、脊髄(腰部)を摘出し、脳コリンエステラーゼ活性、脳および脊髄のニューロパシー標的エステラーゼ活性を測定した。

脳コリンエステラーゼ活性は、ヨウ化アセチルコリンを基質とし Ellmanら(1961)の方法にて、NTE活性は Johnan(1977)の方法に従い測定した。

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

グリホサート酸 2000mg/kg 群では、脳コリンエステラーゼ活性、脳および脊髄の NTE 活性に投与の影響は認められなかった。

陽性対照 TOCP 投与群では、脳コリンエステラーゼ活性は対照群に比して 19%低下したが統計学的有意差はみられなかった。脳および脊髄の NTE 活性は、顕著な低下がみられ、対照群に比して脳 NTE 活性は 84%、脊髄 NTE 活性は 78%低下した。

表 3. AChE 活性および NTE 活性

投与量 (mg/kg)	グリホサート酸		陽性対照 (TOCP)
	0	2000	1000
検査数	3	3	3
脳 AChE 活性 (μmol/g/min)	12.75	11.95 (94)	10.37 (81)
脳 NTE 活性 (nmol/g/min)	2232	2436 (109)	360** (16)
脊髄 NTE 活性 (nmol/g/min)	544	547 (101)	118** (22)

統計：Student's t-test、** p<0.01.

()内は対照群に対する割合を示す。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群 6 羽を対象として肉眼的病理検査を実施した。

なお、陽性対照の TOCP 投与群については、運動失調がみられた全ての個体を含めた。グリホサート酸 2000mg/kg 群、TOCP 投与群とも投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

神経系の病理組織学的検査；対照群および 2000mg/kg 群、TOCP 投与群の各 6 羽について、以下の組織の病理標本を作製し検査した。

脳（前脳、中脳および後脳）、脊髄（上頸部、下頸部、中胸部、腰仙部）、近位坐骨神経、遠位坐骨神経（膝上）、脛骨神経（遠位分岐）については、パラフィン包埋後 H & E 染色を施した。また、Glees and Marsland 法で軸索を、ソロクロームシアニンで髄鞘を染色した。

末梢神経についてはエポキシ樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

表 4 に認められた神経病理組織所見を示した。

グリホサート酸 2000mg/kg 投与群では、中枢および末梢神経の病理組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかった。

陽性対照の TOCP 投与群では、投与に関連した脊髄、末梢神経および小脳に軸索変性が高頻度に認められた。

表 4. 神経病理組織学的所見

投 与 量 (mg/kg)		グリホサート酸		陽性対照 (TOCP)
		0	2000	
検 査 動 物 数		6	6	6
大脳:	血管周囲性単核細胞出現	1	0	0
小脳:	軸索変性	0	1	6
延髄/橋:	軸索変性	0	0	2
	血管周囲性単核細胞出現	1	0	0
脊髄 (上頸部):	軸索変性	3	3	3
	軸索膨化	2	1	1
脊髄 (下頸部):	軸索変性	2	3	6
	血管周囲性単核細胞出現	1	0	0
脊髄 (中胸部):	軸索変性	4	2	6
	軸索膨化	2	1	1
脊髄 (腰仙部):	軸索変性	0	1	5
	軸索膨化	0	1	0
近位坐骨神経 (左):	軸索変性	0	0	3
近位坐骨神経 (右):	軸索変性	1	0	2
遠位坐骨神経 (左):	軸索変性	1	1	3
遠位坐骨神経 (右):	軸索変性	0	0	2
脛骨神経 (左):	軸索変性	0	1	2
脛骨神経 (右):	軸索変性	0	0	3

以上の結果、グリホサート酸をニワトリに 2000mg/kg の用量で単回経口投与した場合、遅発性神経毒性の症状や運動失調は観察されず、さらに脳コリンエステラーゼ並びに脳あるいは脊髄のニューロパシー標的エステラーゼの阻害も引き起こさなかった。また、病理組織学的検査においても中枢および末梢神経系に影響は認められなかった。

これらのことから、グリホサート酸の急性遅発性神経毒性に対する無毒性量は 2000mg/kg であると判断された。

(6) 28 日間反復経口投与毒性

1) グリホサート酸のラットを用いた混餌投与による 28 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T13)

試験機関:

試験実施年: 1986 年

報告書作成年: 2002 年

試験目的 : グリホサート酸の 90 日間混餌投与試験の投与用量を設定するために実施した。

検体の純度 : グリホサート酸

試験動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP₂SD)、1 群雌雄各 6 匹

試験開始時体重 ; 雄 : 82.0~107 g、雌 : 73.0~108 g、開始時約 5 週齢

投与期間 : 1985 年 10 月 22 日~1985 年 11 月 21 日

投与方法 : 検体を飼料中に 0、500、2000、5000 および 20000 ppm の濃度で混和し、28 日間に亘って自由に摂餌させた。

〈投与量設定根拠〉

試験項目および結果 :

死亡率および一般状態 ; 全動物について死亡の有無および一般状態を観察し、詳細な一般状態の観察は体重測定と同時に実施した。

試験期間を通して、雌雄とも死亡例は認められなかった。また、一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を毎週 1 回測定した。

雄では、投与 2 週以降、20000 ppm 群で有意な低値が認められ、試験 5 週時の体重は対照群の 88%であった。また、雌の 20000 ppm 群の体重は対照群と比較して低値傾向 (対照群の 93%) を示したが、有意差は認められなかった。

500、2000 および 5000 ppm 群では、投与に起因した体重変化はみられなかった。

表 1. 体重変化

性 別	雄					雌				
	0	500	2000	5000	20000	0	500	2000	5000	20000
投与量 (ppm)										
5 週時の体重(g)	316.8 —	309.8 (98)	296.2* (94)	303.2 (96)	278.2** (88)	209.3 —	201.2 (96)	229.2* (110)	200.2 (96)	194.0 (93)
累積体重増加量(g)	224.3 —	216.1 (96)	206.4 (92)	210.5 (94)	184.2 (82)	117.6 —	114.4 (97)	133.7 (114)	112.4 (96)	105.0 (89)

() 内は対照群に対する変動率(%)を示す

統計 : Student's t-test, *:p<0.05, **:p<0.01

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量は、試験第 1 週は毎日、それ以降は週 1 回試験期間中ケージ毎に測定し、1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また食餌効率 (飼料 100g 当りの体重増加量) を算出した。

全投与群において、全投与期間における摂餌量に投与に起因した変動は認められなかった。また、20000 ppm 群では雌雄ともに食餌効率が低値であったが、統計学的有意差は認められなかった。

表 2. 摂餌量および食餌効率

性 別	雄					雌				
	0	500	2000	5000	20000	0	500	2000	5000	20000
投与量 (ppm)										
平均摂餌量 (g/日)	26.7	25.7	24.7	25.7	25.4	19.6	20.3	21.4	19.9	19.0
食餌効率 (g growth/100g food)	30.1	30.1	29.8	29.3	27.3	21.4	20.1	22.3	20.2	19.3

検体摂取量 ; 投与期間中の摂餌量および平均体重から算出された平均検体摂取量は、表 3 の通りであった。

表 3. 検体摂取量

投与量(ppm)		500	2000	5000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	73.58	275.5	703.1	2338
	雌	73.18	265.6	675.5	2387

[申請者が算出した]

血液学的検査 ; 投与終了時に全生存動物を対象として、心穿刺により血液を採取し、以下の項目を測定した。

血球数測定用には EDTA を、凝固検査用にはクエン酸ナトリウムを抗凝固剤として用いた。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球

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

ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球数、血小板数、白血球分類、赤血球形態検査、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間
表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

20000 ppm 群の雄にヘマトクリット値の有意な増加、並びに 20000 ppm 群の雌雄にヘモグロビン濃度および赤血球数の有意な増加が認められ、投与の影響と考えられた。

2000 ppm 群の雄にヘモグロビン濃度および赤血球数の有意な増加が認められたが、5000 ppm 群の雄には同様の変化が認められなかったことから、この変化は投与に関連した変化ではないと考えられた。

白血球および血液凝固に関しては、投与に関連したと考えられる変化は認められなかった。

表 4. 血液学的検査

性 別	雄				雌			
	500	2000	5000	20000	500	2000	5000	20000
投与量(ppm)								
ヘモグロビン濃度		105↑		105↑				106↑
ヘマトクリット値				104↑				
赤血球数		105↑↑		106↑				105↑

統計 ; Student's t-test, ↑ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

血液生化学的検査 ; 試験終了時、心穿刺により得られた血漿 (抗凝固剤としてヘパリンを使用) を用いて以下の項目について検査した。

尿素、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT) 活性、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性

表 5 に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示した。

雄では、血漿尿素およびトリグリセリド濃度の減少、ALT 活性と ALP 活性の増加が 20000 ppm 群で認められた。

雌では、ALP 活性の増加が、20000 ppm 群で認められた。

その他の変化は、用量相関性がないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 5. 血液生化学的検査

性 別	雄				雌			
	500	2000	5000	20000	500	2000	5000	20000
投与量(ppm)								
尿 素				84↓↓		83↓		
トリグリセリド		83↓		68↓↓				
ALP				146↑↑				136↑↑
ALT				131↑↑				
アルブミン			98↓					
AST					85↓	85↓		

統計：Student's t-test, ↓：p<0.05, ↑↑↓↓：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

尿検査：試験終了時の週に全生存動物を対象として、一夜尿（約 18 時間）を採取し、尿量、比重、pH、糖、ケトン体、蛋白、ウロビリノーゲンを測定した。

表 6 に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示した。

5000 ppm および 20000 ppm 群雌では尿 pH の低下（5000ppm 群雌：5.83±0.07、範囲 5.75～5.94、20000ppm 群雌：5.76±0.07、範囲 5.67～5.88）がみられたが、これらの変動は背景値（5.71～8.04、n=72、試験開始 1984 年 9 月～1988 年 9 月の 10 試験）の範囲内であったことから偶発的なものと考えられた。

5000 ppm 群雌では尿量の減少がみられ、また、尿蛋白は 2000 ppm 群雌で増加、5000 ppm 群雌で低下がみられたが、これらの変化は用量に依存しない変動であったことから偶発的なものと考えられた。

[申請者追記]:

表 6. 尿検査

性 別	雄				雌			
	500	2000	5000	20000	500	2000	5000	20000
投与量(ppm)								
尿 量							65↓	
尿 pH							96↓	95↓
尿蛋白						150↑	64↓	

Student's t-test, ↑↓：p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

臓器重量：投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器の重量を測定し、体重比を算出した。

脳、腎臓、肝臓、卵巣、精巣

表 7 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

20000 ppm 群雄では脳および肝臓の実重量の有意な低下が、また同群雌では腎臓および肝臓の実重量の有意な低下が認められた。しかし、これらには体重比に変動は認められなかった。20000 ppm 群雄では精巣の体重比が増加したが、これは同群の体重が低値であったことを反映したものと考えられた。

[申請者追記]:

表 7. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		500	2000	5000	20000	500	2000	5000	20000
最終体重		98	94↓	96	88↓↓	96	110↑	96	93
脳	実重量				93↓				
	体重比						92↓		
腎臓	実重量						110↑		88↓
肝臓	実重量				88↓		112↑		90↓
精巣	体重比				117↑↑	—	—	—	—

統計: Student's t-test, ↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

—: 該当せず

肉眼的病理検査; 投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査; 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

対照群および 20000 ppm 群については、副腎、大動脈、大腿骨骨髓、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球およびハーダー腺、心臓、回腸、空腸、肝臓、肺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺 (雌のみ)、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮 (頸部を含む)、随意筋および肉眼的病変部を検査した。

500、2000、5000ppm 群については肉眼的病変部を検査した。

最高投与量である 20000ppm 群雌雄のいずれの動物においても、投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果、グリホサート酸を 28 日間混餌投与した影響として、20000 ppm 群の雄で軽度の体重増加抑制、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および赤血球数の軽度増加、血漿尿素およびトリグリセリド濃度の軽度低下、並びに ALP および ALT 活性の上昇が認められた。また、同群雌では、ヘモグロビン濃度および赤血球数の軽度増加、ALP 活性の上昇が認められた。

病理組織学的検査では、最高投与量である 20000ppm 群で投与に関連した変化は認められなかった。尿 pH の低下が雌の 5000ppm および 20000ppm 群でみられ、本化合物投与に起因したものと考えられるが、これは本化合物が酸性であることが寄与した変動と考えられ、腎機能の低下は観察されておらず、病理組織学的検査で影響がみられていないことから毒性学的意義は小さいと考えられた。

これらのことから、無毒性量は 5000 ppm（雄：703.1 mg/kg/day、雌：675.5 mg/kg/day）であると判断された。

2) グリホサート酸のラットを用いた混餌投与による 28 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T14)

試験機関:

試験実施年: 1995 年

報告書作成年: 2002 年

試験目的 : グリホサート酸を 20000 ppm の濃度で飼料に混和し、ラットに 28 日間投与した際の毒性を調べるために実施した。さらに、先に実施したグリホサート酸を用いた 28 日間混餌投与試験 (資料 No.T13) と結果を比較するために実施した。

検体の純度: グリホサート酸

試験動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、1 群雌雄各 8 匹
試験開始時体重; 雄 125~163g、雌 119~144g、開始時約 5 週齢

投与期間 : 1995 年 2 月 17 日~1995 年 3 月 16 日

投与方法 : 検体を飼料中に 0 および 20000 ppm の濃度で混和し、28 日間に亘って自由に摂餌させた。投与用量は先に実施した試験 (資料 No.T13) の最高用量を選択した。

試験項目および結果:

死亡率および一般状態; 全動物について死亡の有無および一般状態を観察し、詳細な一般状態の観察は体重測定と同時に実施した。

試験期間を通して、雌雄とも死亡例は認められなかった。また、検体投与に関連した一般症状は認められなかった。

体重変化; 全動物の体重を投与開始後 7 日間毎日測定し、それ以降は週 1 回測定した。

雌雄ともに 20000 ppm 群の体重は、投与期間中対照群と比較してわずかではあるが低値であった。雌では、試験終了時に、対照群と比較して 4.7% 低値であった。雄では、投与初期に体重増加量の減少が顕著であり、投与 2 日目の体重は対照群と比較して、3.9% 低値であった。しかし、体重変化に統計学的有意差は認められなかった。

摂餌量および食餌効率; 摂餌量は、週 1 回ケージ毎に測定し、1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算出した。また食餌効率 (飼料 100g 当りの体重増加量) を算出した。

20000 ppm 群において、摂餌量および食餌効率は雌雄ともに対照群と比較し、わずかではあるが低値であった。しかし、統計学的有意差は認められなかった。

表 1. 摂餌量および食餌効率

性 別	雄		雌	
投与量 (ppm)	0	20000	0	20000
平均摂餌量 (g/日)	28.3	27.4	20.8	20.5
食餌効率 (g growth/100g food)	24.2	24.4	16.2	14.7

検体摂取量；投与期間中の摂餌量および平均体重から算出された平均検体摂取量は、表 2 の通りであった。

表 2. 検体摂取量

投与量(ppm)	20000	
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2138
	雌	2318

[申請者が算出した]

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として、心穿刺により血液を採取し、以下の項目を測定した。

血球数測定用には EDTA を、凝固検査用にはクエン酸ナトリウムを抗凝固剤として用いた。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球数、血小板数、白血球分類、赤血球形態検査、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

投与に関連した変化はいずれの項目でも認められなかった。

血液生化学的検査；試験終了時、心穿刺により得られた血漿（抗凝固剤としてヘパリンリチウムを使用）を用いて以下の項目について検査した。

尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、総ビリルビン、リン酸、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 活性、クレアチニンキナーゼ (CK) 活性、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性、アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT) 活性

表 3 に、対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示した。

雌雄ともに、ALP および ALT 活性の増加が、また、雌では、AST およびクレアチニンキナーゼ活性の増加、並びにカルシウム濃度の軽度の低下も認められた。

表 3. 血液生化学的検査

性 別	雄	雌
投与量(ppm)	20000	
ALP	156↑↑	132↑
ALT	126↑	129↑
AST		113↑↑
CK		125↑
カルシウム		96.2↓

統計：Student's t-test, ↑↓：p<0.05, ↑↑：p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器の重量を測定し、体重比を算出した。

副腎、腎臓、肝臓、唾液腺、精巣

表 4 に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示した。

雌では腎臓の実重量が減少した。体重比には変動は認められなかった。

雌雄とも唾液腺の体重比に増加が認められた。実重量には変動は認められなかった。

表 4. 臓器重量

性 別		雄	雌
投与量(ppm)		20000	
最終体重		98	95
腎 臓	実重量		90↓↓
唾液腺	体重比	121↑	118↑

統計：Student's t-test, ↑：p<0.05, ↓↓：p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、唾液腺について病理標本を作製し、検鏡した。

投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果、グリホサート酸を 20000 ppm の濃度で雌雄ラットに 28 日間混餌投与した影響として、同用量を投与した試験（資料 No.T13）とほぼ同様の結果が得られた。グリホサート酸投与の影響として、摂餌量の軽度減少、血漿 ALT および ALP 活性の増加、および病理組織学的変化を伴わない唾液腺重量の増加が認められた。

3) グリホサートカリウム塩のラットを用いた 28 日間混餌投与毒性試験 (資料 No.T15)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサートカリウム塩

供試動物: Wistar 系ラット (Alpk: AP₁SD)、1 群雌雄各 5 匹

試験開始時体重; 雄 167~194 g、雌 134~165 g、開始時約 40 日齢

投与方法: 検体を飼料中に 0、2000、6000 および 20000 ppm の投与量で混和し、28 日間反復混餌投与を行った。

試験項目および結果:

死亡率および一般状態; 試験開始前に全動物について一般状態および行動が正常であることを確認した。死亡の有無および一般状態を毎日観察した。

死亡例はみられず、投与に関連した一般状態は認められなかった。

体重変化; 全動物の体重を投与終了時まで毎日測定した。

雄の 20000 ppm 投与群では、投与終了時の平均体重が対照群に比べて僅かに低く (5%)、統計学的に有意であった。

雌では、投与に関連した体重への影響は認められなかった。

表 1. 体重変化

投与量 (ppm)	雄			雌		
	2000	6000	20000	2000	6000	20000
投与 29 日			95 ↓			

統計: Student's t-test, ↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

摂餌量および食餌効率; 摂餌量はケージ毎に試験期間中連続して測定し、週毎の食餌効率を算出した。

摂餌量については、雌雄とも試験期間を通して対照群と同様であった。

食餌効率については、雄の 20000 ppm 投与群で投与最終 2 週間は対照群に比して僅かに低値であった。雌では投与の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、表 2 の通りであった。

表 2. 検体摂取量

投与量(ppm)		2000	6000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	208.9	631.3	2176.0
	雌	209.0	640.2	2228.9

総合機能検査；全動物について詳細な臨床観察（ハンドリングに対する反応、アリーナ内観察）、着地開脚幅測定、筋肉脆弱性検査（前肢および後肢の握力測定）および痛覚機能試験（Tail-Flick 潜時：刺激からの尾回避時間の測定）を 28 日目に実施した。以下に詳細な症状の観察項目を示した。

自律神経機能の評価（流涙、流涎、立毛、眼球突出、排尿、下痢、瞳孔反応、眼瞼下垂など）、痙攣、振戦あるいは異常な行動の発現頻度と程度、一般的刺激に対する反応の程度、平静時観察期間中の覚醒度または警戒性の程度、姿勢および歩行の異常の発現頻度と程度、突発的な音に対する反応による聴覚試験、異常行動、常同行動、るい瘦、脱水、緊張低下あるいは緊張亢進、被毛の変化、眼や鼻および口の周囲の赤色あるいは痂皮形成、その他に観察される全ての症状

詳細な臨床観察、着地開脚幅測定、握力測定および痛覚機能試験に投与に関連した影響は認められなかった。

自発運動量測定；全動物を対象として、自発運動量（5 分単位で 50 分間）を自動測定装置を用いて投与 28 日目に測定した。

自発運動量に投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時に全動物を対象として、心穿刺により血液を採取し、以下の項目を測定した。

血球数測定用には EDTA を、凝固検査用にはクエン酸ナトリウムを抗凝固剤として用いた。

赤血球数、総白血球数、血色素、血球分画、ヘマトクリット、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、プロトロンビン時間、白血球分画

表 3 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与に関連した変化は認められなかった。

表 3. 血液学的検査

性 別	雄			雌		
	2000	6000	20000	2000	6000	20000
投与量(ppm)						
好中球数				153↑		
好酸球数						274↑

統計 ; Student's t-test, ↑ : p<0.05
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

血液生化学的検査 ; 試験終了時、心穿刺により得られた血漿（抗凝固剤としてヘパリンを使用）を用いて以下の項目について測定した。

尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ活性、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性、アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT) 活性、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 活性

表 4 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

20000 ppm 投与群の雄では、血漿 ALP の上昇が認められ、投与の影響と考えられた。雌の 20000 および 6000 ppm 投与群で血漿 ALP に高値がみられたが、雌の個体値は背景データ (153~450 IU/L) の範囲内にあり、毒性学的意義は小さいものと考えられた。ALT の上昇が雄の全投与群並びに雌の 20000 および 6000 ppm 投与群に認められたが、個体値はすべて背景データ (雄 : 50~232 IU/L、雌 : 26~97 IU/L) の範囲内にあり、毒性学的意義は小さいものと考えられた。

用量相関性を示すアルブミンおよび総タンパクの減少が雌の 20000 および 6000 ppm 投与群にみられたが、対照群との差が小さいことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。雌の全投与群にリン濃度の僅かな低下が認められたが、これは雌の対照群 2 例で高値を示したことに起因した変化であった。20000 ppm 群ではこの変動にカルシウムの僅かな低下をともなっていたが、これらの変動は小さく、用量相関性もないことから毒性学的意義は小さいと考えられた。

[申請者追記] :

表 4. 血液生化学的検査

性 別	雄			雌		
	2000	6000	20000	2000	6000	20000
投与量 (ppm)						
アルブミン					94↓↓	92↓↓
総タンパク					93↓	93↓
ALP			120↑		160↑↑	152↑↑
ALT	137↑↑	144↑↑	134↑↑		148↑↑	138↑
AST		129↑			131↑	
クレアチンキナーゼ		172↑			191↑	
カルシウム						93↓
リン				83↓↓	86↓	81↓↓

統計：Student's t-test, ↑↓：p<0.05, ↑↑↓↓：p<0.01.

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

尿検査 ; 投与 22 日目に全ラットを対象として、絶食および絶水条件下で 16~18 時間尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観、尿量、色調、尿比重、pH、グルコース、ケトン体、ビリルビン、蛋白、潜血

検体投与に関連すると考えられる測定項目への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を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

副腎、腎臓、脳、肝臓、精巣上体、脾臓、生殖器 (精巣/卵巣)、胸腺、心臓

表 5 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

20000 ppm 投与群の雄では腎臓重量 (補正重量) が対照群と比べて高かった。

2000ppm 投与群の雌では腎臓重量の体重比に有意差がみられたが、高用量群で腎臓の体重比に変動がみられていないことから偶発的なものと判断した。

表 5. 臓器重量

	雄			雌		
	2000	6000	20000	2000	6000	20000
投与量 (ppm)						
最終体重	98	100	94	96	106	101
腎臓： 補正重量#			112↑			
体重比				108↑		

#：補正重量、最終体重を共変量とした調整平均値

統計：Student's t-test, ↑：p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査；投与終了時の生存動物を対象として実施した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

対照群および 20000 ppm 投与群については、食道、副腎、卵巣、骨髄（大腿骨）、パリエル板、脳、前立腺、盲腸、直腸、子宮頸部、坐骨神経、結腸、精管、十二指腸、脊髄、精巣上体、脾臓、心臓、胃、回腸、精巣、空腸、胸腺、腎臓、甲状腺、肝臓、気管、肺、膀胱、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、子宮および肉眼的病変部を検査した。

2000 および 6000 ppm 投与群については、肉眼的病変部について検査した。

検体投与に関連した病理組織所見は認められなかった。

以上の結果、グリホサートカリウム塩を 28 日間混餌反復経口投与した影響として、20000 ppm 投与群の雄で僅かな体重増加抑制が認められた。

血漿アルカリホスファターゼ活性の上昇が、20000 ppm 投与群雄および、6000 および 20000 ppm 投与群雌で認められ、投与による影響と考えられた。この変化に関連した肝臓の病理組織所見が認められていないことから、これらの影響に関する毒性学的意義は小さいと考えられた。

また、20000 ppm 投与群雄の腎臓重量（補正重量）に僅かな増加がみられたが、病理組織学的あるいは機能的変化をとまなっていないことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

総合機能検査および自発運動量測定を実施したが神経系への影響は認められなかった。

[申請者追記]：

4) グリホサートトリメシウム塩のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T16)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

試験目的 : グリホサートトリメシウム塩の 90 日間投与試験に用いる用量を設定するために、ラットに 28 日間経口投与した際の毒性を調べた。

検体の純度 : グリホサートトリメシウム塩

試験動物 : Spraque-Dawley ラット、1 群雌雄各 12 匹

試験開始時体重 ; 雄 183~189g、雌 147~152g、開始時約 4 週齢

投与期間 : 1982 年 5 月 3 日~1982 年 6 月 4 日

投与方法 : 検体を 0、12.5、32、80、200 および 500 mg/kg の用量で毎日 1 回強制経口投与した。投与液量は 5 mL/kg とした。

純度から有効成分含量を考慮した場合、投与量はそれぞれ 0、8、19、48、121 および 303 mg/kg となった。[申請者追記: 本試験結果の用量群は全て原体による用量で記載する]

〈投与量設定根拠〉

試験項目および結果:

一般状態、死亡率および身体検査; 全動物について一般状態および死亡の有無を毎日 2 回観察した。

また、毎週 1 回腫瘍の有無の確認を含めて身体検査を行った。

200 および 500 mg/kg 投与群で、脱水症状および流涎が比較的多く発現した。

500 mg/kg 投与群の雌で 2 例、80 mg/kg 投与群の雄では 1 例、それぞれ誤投与による死亡がみられたが、検体投与によると考えられる死亡は認められなかった。

表 1. 一般状態発現頻度

性 別	雄						雌					
	0	12.5	32	80	200	500	0	12.5	32	80	200	500
投与量 (mg/kg)	0	12.5	32	80	200	500	0	12.5	32	80	200	500
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
脱水症状	0	0	0	0	0	5*	0	0	0	0	0	0
腹部膨張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
瘦 削	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
軟 便	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
流 涎	0	0	0	0	2	4*	0	0	0	0	1	4*

統計：カイ二乗検定、*p<0.05（申請者が実施）

体重変化；体重を個体毎に毎週測定した。

500 mg/kg 投与群の雄では、試験開始後 1～4 週に対照群に比べ統計学的に有意な体重低下がみられた（表 2）。

500 mg/kg 投与群の雌、並びに 12.5～200 mg/kg の投与群の雌雄には、投与に関連した変化は認められなかった。

表 2. 体重変化

性 別	雄					雌				
	12.5	32	80	200	500	12.5	32	80	200	500
投与量 (mg/kg)										
投与 1 週					83↓					
投与 2 週					85↓					
投与 3 週					80↓					
投与 4 週					79↓					

統計；片側 ANOVA または Dunnett's t-test, ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

摂餌量； 摂餌量を個体別に毎週測定した。

500 mg/kg 投与群の雌雄では、試験期間を通して摂餌量の有意な低下（雄では対照群の 54～83%、雌では 82～89%）がみられた（表 3）。

その他の投与群の雌雄では、投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。

表 3. 摂餌量

性 別	雄					雌				
	12.5	32	80	200	500	12.5	32	80	200	500
投与量 (mg/kg)										
投与 1 週					54↓					82↓
投与 2 週					83↓					89↓
投与 3 週					76↓					89
投与 4 週					77↓					89↓

統計；片側 ANOVA または Dunnett's t-test, ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

血液学的検査；投与終了時に採取した血液試料を用いて、次の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、総白血球数、白血球分類、血小板数

表 4 に統計学的有意差の認められた検査項目について示した。

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目としては、12.5、200 および 500 mg/kg 投与群の雄、および 12.5、32、および 80 mg/kg 投与群の雌でヘモグロビン量の増加、32、200 および 500 mg/kg 投与群の雄、および 32 および 80 mg/kg 投与群の雌でヘマトクリット値の増加が、80、200 および 500 mg/kg 投与群の雄の赤血球数、500 mg/kg 投与群の雌の白血球数の増加が認められた。このうち、雄の 12.5 および 32 mg/kg 投与群並びに雌の 12.5、32、および 80 mg/kg 投与群でみられた変化については、変動率が小さく用量相関性も認められないため、投与の影響とは考えられなかった。

表 4. 血液学的検査

性 別	雄					雌				
	12.5	32	80	200	500	12.5	32	80	200	500
投与量 (mg/kg)										
白血球数										200↑
赤血球数			106↑	106↑	112↑					
ヘモグロビン濃度	106↑			105↑	109↑	104↑	104↑	104↑		
ヘマトクリット値		106↑		106↑	109↑		105↑	105↑		

統計；片側 ANOVA または Dunnett's t-test, ↑ : p<0.05
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

血液生化学的検査；投与終了時に採取した血液試料を用いて、以下の検査を実施した。

総タンパク、アルブミン、グロブリン、グルコース、尿素窒素、コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンが 0.4 mg/dL 以下の場合）、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT) 活性、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 活性、クレアチニンホスホキナーゼ (CPK)、乳酸脱水素酵素

表 5 に統計学的有意差の認められた検査項目について示した。

投与に関係した変化としては、500 mg/kg 投与群の雄に、尿素窒素および ALT の増加が、また、同群の雌では総タンパクおよびアルブミンの低下が認められた。その他に対照群と比べて統計学的に有意な差が散見されたが、いずれも投与に起因した変化とは考えられなかった。

表 5. 血液生化学的検査

性 別	雄					雌				
	12.5	32	80	200	500	12.5	32	80	200	500
投与量 (mg/kg)										
カリウム					112↑					
クロール						97↓	97↓	97↓	96↓	
カルシウム								104↑		
リン酸				82↓						
総タンパク					95↓		105↑		105↑	89↓
アルブミン										88↓
グロブリン					86↓				114↑	
尿素窒素					140↑					
クレアチニン	67↓									
AST					87↓					
ALT					172↑					
CPK							169↑		165↑	

統計；片側 ANOVA または Dunnett's t-test, ↑↓ : p<0.05
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

コリンエステラーゼ活性値の測定；投与終了時の屠殺の際に採取した全例の血液および各群 5 匹の脳試料を用いて、赤血球、血漿および脳のコリンエステラーゼ活性値を測定した。

表 6 に統計学的有意差の認められた検査項目について示した。

500 mg/kg 投与群の雌においてのみ血漿コリンエステラーゼ活性値に用量に相関した低下がみられた。

表 6. コリンエステラーゼ活性値

性 別	雄					雌				
	12.5	32	80	200	500	12.5	32	80	200	500
投与量 (mg/kg)										
血漿コリンエステラーゼ*					122↑					56↓
赤血球コリンエステラーゼ*		112↑								
脳コリンエステラーゼ*				125↑	141↑					

統計；片側 ANOVA または Dunnett's t-test, ↑↓ : p<0.05
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

臓器重量；投与終了時に全生存例について肝臓および腎臓重量を測定し、体重比を算出した。

表 7 に統計学的有意差の認められた検査項目について示した。

500 mg/kg 投与群の雄に投与に関連した体重、およびそれに対応した肝臓および腎臓の実重量の低下が認められた。また、体重比では、両臓器ともに増加を示した。80、200 および 500 mg/kg 投与群の雌の肝臓の体重比は、用量に相関した増加がみられた。

表 7. 臓器重量

性 別		雄					雌				
投与量 (mg/kg)		12.5	32	80	200	500	12.5	32	80	200	500
最終体重						74↓					
肝臓	実重量					78↓					
	体重比					110↑			110↑	110↑	114↑
腎臓	実重量					81↓					
	体重比					110↑					

統計；片側 ANOVA または Dunnett's t-test, ↑↓ : p<0.05
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

病理学的検査；投与終了時に生存動物全例について肉眼的病理検査を実施した。

なお、病理組織学的検査は実施しなかった。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

200 または 500 mg/kg 投与群の雌雄では、食道（出血、暗赤色、血液凝固）、胃（黒色巣、ガス充満）、リンパ節（腫大）、胸腺（小型化）、肺および外観に表 8 に示したような所見が散見され、また、腎臓では投与群に腎盂拡張が低頻度で散発的に認められた。

表 8. 肉眼的所見

性 別		雄						雌					
投与量 (mg/kg)		0	12.5	32	80	200	500	0	12.5	32	80	200	500
検査動物数		12	12	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12
食道：出血	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	暗赤色化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血液凝固	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胃：黒色巣	黒色巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	ガス充満	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
顎下リンパ節：腫大		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
縦隔リンパ節：腫大		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺：小型化		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺：赤色巣／域	赤色巣／域	3	1	0	0	0	0	3	2	1	1	1	3
	赤色化	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	斑点	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
腎臓：腎盂拡張		0	0	1	0	1	2	0	1	0	1	0	1
外観：頸部隆起	頸部隆起	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	脱水状態	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
被毛：脱毛	脱毛	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	粗剛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	湿潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

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

以上の結果から、グリホサートトリメシウム塩をラットに 28 日間強制経口投与した影響として、500 mg/kg 投与群の雄で GPT 増加、同群雌で総タンパク、アルブミン、血漿コリンエステラーゼの増加がみられ、本検体の肝臓に対する作用、また 500 mg/kg 投与群の雄で血中尿素窒素の増加がみられ腎臓への作用を示すものと考えられた。また、80、200 および 500 mg/kg 投与群の雌で肝臓重量の体重比の増加、500 mg/kg 投与群の雄で肝臓および腎臓の実重量低下と体重比の増加がみられた。

[申請者追記]:

(7) 90 日間反復経口投与毒性

1) グリホサート酸のラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T17)

試験機関:

試験実施年: 1986 年

報告書作成年: 1996 年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: Wistar 系ラット (Alpk:AP_rSD)、約 5 週齢、1 群雌雄各 12 匹

開始時体重 雄: 98.0~170g、雌: 96.0~140g

投与期間: 1986 年 2 月 25 日~1986 年 5 月 29 日

投与方法: 検体を飼料中に 0、1000、5000 および 20000 ppm の濃度で混和し、90 日間にわたって
随時摂食させた。

〈投与量の設定根拠〉

〈確認試験〉

試験項目および結果:

死亡率 ; 全動物について生死を毎日観察した。

試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

一般状態 ; 全動物について一般状態を毎日観察し、詳細一般状態の観察を毎週 1 回実施した。

20000 ppm 群では投与 2 週目に下痢が雄 1/12 例、雌 2/12 例に観察されたものの、試験期間を通して、検体投与に関連した一般症状は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。

雄では、20000 ppm 群で投与期間を通して有意な体重増加抑制がみられ、13 週時には対照群と比較して 8%の体重低下が認められ、加えて 13 週間の体重増加量は対照群に比して 11%の減少であった(表 1)。1000 および 5000 ppm 群では、投与に起因した体重変化はみられなかった。

雌では、全投与群において投与に起因した体重変化はみられなかった。

表 1. 体重変化

性 別	雄				雌			
	0	1000	5000	20000	0	1000	5000	20000
投与量 (ppm)								
13 週時の体重 (g)	468.3 (100)	467.3 (100)	468.3 (100)	430.3** (92)	264.6 (100)	268.2 (101)	259.8 (98)	261.1 (99)
体重増加量(g)	333.3 (100)	327.0 (98)	331.9 (100)	295.8** (89)	143.3 (100)	146.0 (102)	138.4 (97)	142.5 (99)

() 内は対照群に対する変動率(%)を示す。

統計：Student's t-test, **:p<0.01

摂餌量および食餌効率；摂餌量を試験期間中連続してケージ毎に測定し、1匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また食餌効率 (飼料 100g 当りの体重増加量) を算出した。

雄では、20000 ppm 群で試験 5 週目から摂餌量の軽微な減少 (統計学的有意差なし) が認められ、1~13 週の総摂餌量は、対照群と比較して 4%の減少であった。また、食餌効率については、20000 ppm 群で試験期間を通して有意な低下が認められた(表 2)。

雌では全投与群において、摂餌量および食餌効率に投与に起因した変動は認められなかった。

表 2. 摂餌量および食餌効率

性 別	雄				雌			
	0	1000	5000	20000	0	1000	5000	20000
投与量 (ppm)								
総摂餌量 (g)	2456.3 (100)	2457.8 (100)	2470.1 (101)	2355.7 (96)	1733.1 (100)	1748.7 (101)	1700.4 (98)	1729.3 (100)
食餌効率 (1-13 週) (g growth/100g food)	13.59 (100)	13.30 (98)	13.44 (99)	12.54* (92)	8.28 (100)	8.34 (101)	8.14 (98)	8.25 (100)

() 内は対照群に対する変動率(%)を示す。

統計：Student's t-test, *:p<0.05

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、表3のとおりであった。

表3. 検体摂取量

投与量(ppm)		1000	5000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	81.33	413.5	1693
	雌	90.42	446.8	1821

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として、心臓穿刺により血液を採取し、以下の項目を測定した。

血球数測定用にはEDTAを、凝固検査用には0.11Mクエン酸ナトリウムを抗凝固剤として用いた。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数、血小板数、白血球分類、赤血球形態検査、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

表4に对照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

投与に関連した変化は認められなかった。

5000および20000ppm群の雌雄において血小板数の軽度減少が認められた。しかし、変化の程度が小さいことから、毒性学的意義はないものと考えられた。雄の全投与群においてプロトロンビン時間に軽度な延長(1000ppm: 12.8 ± 1.0 sec、範囲11.2~14.2sec、5000ppm: 13.0 ± 1.0 sec、範囲11.5~14.3sec、20000ppm: 13.4 ± 1.1 sec、範囲11.8~15.1sec)がみられたが、変動の幅が小さいこと、個体別値が对照群並びに背景データ(10.2~21.4sec、n=76、試験開始1983年12月~1988年5月の10試験)の範囲内にあることから、毒性学的意義はないものと考えられた。

雄の20000ppm群でMCHとMCHCに有意な差がみられたが、その変化の程度は小さく、また、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値に投与に関連した変動がみられなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

雌の1000ppm群で総白血球数およびプロトロンビン時間に有意差がみられたが、用量相関性が認められず、変化の程度も小さいことから、ともに投与に関連したものとは考えられなかった。

[申請者注]:

表 4. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		1000	5000	20000	1000	5000	20000
13 週 時	MCH			103↑			
	MCHC			104↑↑			
	白血球数				83↓		
	血小板数		90↓↓	88↓↓		91↓	93↓
	プロトロンビン時間	105↑	107↑↑	109↑↑	96↓		

統計； Student's t-test, ↑↓：p<0.05, ↑↑↓↓：p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

血液生化学的検査；試験第 4 週目（尾静脈採血）および試験終了時（心臓穿刺）に得られた血漿（抗凝固剤としてヘパリンを使用）を用いて以下の項目について検査した。

グルコース、尿素、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性、アルカリホスファターゼ（ALP）活性

表 5 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

雄では、ALT と ALP の増加が 5000 および 20000 ppm 群で認められた。20000 ppm 群では、尿素、グルコースおよびトリグリセリドの軽微な減少が認められ、体重増加抑制に関連した変化と考えられた。また、アルブミン低下にともなう総タンパクの低下が 20000 ppm 群で認められた。

雌では、20000 ppm 群で ALT、AST（4 週時のみ）および ALP の増加、グルコースの増加ならびに尿素的軽度減少が認められた。5000 ppm 群では 4 週時に ALT の増加がみられた。

雄の 1000 ppm 群では 4 週時に ALP の増加がみられた。しかし、この変動は雄の 1000 ppm 群の 3 例が高値であったことに起因したものであった。また、1000ppm 群雄の肝臓重量に投与の影響はみられず、本試験の最高用量である 20000ppm 群でも投与の関連した病理組織学的変化は認められなかった。さらにグリホサート酸をラットに 1 年および 2 年間投与した場合、雄の 2000ppm 群の用量においても ALP に影響が認められなかった。このことから、本試験の雄 1000ppm 群（4 週時）にみられた ALP の増加は、偶発的变化とみなした。

1000 および 5000 ppm 群雄においてグルコースに軽度低下がみられたが、変動の幅が小さく、測定値は投与に関連した変化ではないと考えられた。

アルブミンおよび総タンパクの軽微な低下が 1000 ppm 群雄に認められたが、用量相関性がみられず、変化の程度も小さく、測定値は投与に関連した変化ではないと考えられた。

雌の 5000 ppm 群でアルブミンに有意差がみられたが、一過性の変化であり、用量相関性がみられず、変化の程度が小さいことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 5. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		1000	5000	20000	1000	5000	20000
4 週 時	ALT		125↑↑	137↑↑		122↑	156↑↑
	AST						116↑↑
	ALP	119↑↑	117↑	151↑↑			164↑↑
	尿素			39↓			
	グルコース	93↓	92↓	90↓↓			
	アルブミン					97↓	
13 週 時	ALT		120↑	126↑↑			122↑
	ALP		119↑	145↑↑			154↑↑
	尿素			90↓			88↓
	グルコース						114↑↑
	トリグリセリド			78↓↓			
	アルブミン	96↓		96↓			
	総タンパク	95↓↓		93↓↓			

統計：Student's t-test, ↑↓：p<0.05, ↑↑↓↓：p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

尿検査：試験第 13 週時に全生存動物を対象として、一夜尿（約 18 時間）を採取し、色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲンを測定した。

表 6 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。
 投与に関連した変化は認められなかった。

1000 ppm 群の雌では尿比重に有意差がみられたが、変化の程度が小さく、用量に依存した変化ではないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。また、5000 ppm 群の雌では尿 pH の上昇（ 5.99 ± 0.16 、範囲 5.69～6.22）がみられたが、変化の程度が小さいこと、背景データ（5.54～6.79、n=108、試験開始 1983 年 12 月～1988 年 5 月の 10 試験）の範囲内にあったことから偶発的な変化と考えられた。

表 6. 尿検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		1000	5000	20000	1000	5000	20000
13 週	尿 pH			96↓↓		102↑↑	98↓↓
	尿比重				101↑		

統計； Student's t-test, ↑: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

眼科検査；試験第 13 週時に対照群および 20000 ppm 群の動物を対象として実施した。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。また、体重比を算出した。

副腎、腎臓、脳、肝臓、心臓、精巣

表 7 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

雄では、20000 ppm 群で心臓および肝臓の実重量に低下が認められた。この変化は、20000 ppm 群雄でみられた体重増加抑制を反映したものであった。

〔申請者追記〕

表 7. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		1000	5000	20000	1000	5000	20000
最終体重		100	100	92	101	98	99
心臓	実重量			91↓			
肝臓	実重量			89↓↓			
	体重比	93↓↓					
腎臓	体重比			107↑↑			

統計； Student's t-test, ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

対照群および 20000ppm 群については、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、膵臓、肝臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、子宮（頸部を含む）、卵巣、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、脳、坐骨神経および肉眼的病変部を検査した。

1000 および 5000ppm 群については、肝臓、腎臓、副腎、肺および肉眼的病変部を検査した。

表 8 に観察された主な病理組織所見を示した。

投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

子宮の平滑筋肉腫が雌の 5000 ppm 群 1 例に観察された。しかしながら、観察されたのは 1 例のみであることから偶発的なものであり、投与の影響ではないと考えられた。

その他観察された病理組織学的所見は、通常自然発生的にみられる変化であり、その発生頻度および分布のいずれにも投与との関連性は認められなかった。

以上の結果、グリホサート酸の 3 か月間混餌投与による影響として、20000 ppm 群の雄で体重増加抑制、摂餌量および食餌効率の軽度減少が、同群雌雄で ALT と ALP の上昇、尿素の軽度低下、雌で AST（4 週時のみ）の上昇、雄でグルコースおよびトリグリセリドの軽度な低下が認められた。

臓器重量では、20000 ppm 群雄で心臓と肝臓の実重量低下、腎臓の体重比増加が認められた。

病理組織学的検査では投与に関連した変化は認められなかった。

20000ppm 群の雌雄で尿 pH の低下みられ、本化合物投与に起因したものと考えられるが、これは本化合物が酸性であることが寄与した変動と考えられ、また、腎機能の低下は観察されておらず、病理組織学的検査で影響がみられていないことから毒性学的意義は小さいと考えられた。

5000 ppm 群では、雄で ALT と ALP の上昇、雌で ALT の上昇（4 週）が認められたが、投与に関連した病理組織所見は認められていないことから毒性学的意義は小さいと考えられる。

これらのことから、本試験における無毒性量は 5000 ppm（雄：413.5 mg/kg/day、雌：446.8 mg/kg/day）であると判断された。

表 8 主な病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	1000	5000	20000	0	1000	5000	20000
投 与 量 (ppm)	0	1000	5000	20000	0	1000	5000	20000
検 査 動 物 数	12	12	12	12	12	12	12	12
腎臓：水腎症（片側性）	2	1	3	2	1	0	4	1
微小結石沈着	0	0	0	0	10	8	10	10
尿細管好塩基性化	0	0	0	0	1	0	0	0
硝子円柱出現	1	1	0	0	0	0	1	0
硝子滴沈着	1	0	0	2	0	0	0	0
限局性尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
限局性尿細管萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
尿細管壊死（被膜下に限局した）	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓：小葉中心性の空胞化（脂肪沈着）	0	0	0	1	0	0	0	0
実質の炎症（限局性）	0	0	0	1	1	0	0	0
門脈周囲性の単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
実質のリンパ球浸潤巣	0	0	0	0	0	1	0	0
嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
壊死（被膜下に限局した）	0	0	1	0	0	0	0	0
肺：肺泡への組織球浸潤（限局性）	0	0	0	0	0	1	0	0
胃：角化嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腺：出血巣	2	0	0	3	3	0	1	2
甲状腺：濾胞壊死	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚：脱毛（限局性）	0	0	0	0	2	2	0	0
子宮：平滑筋肉腫	—	—	—	—	0	0	1	0

統計：Fisher's exact test で有意差なし。

2) グリホサートトリメシウム塩のラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T18)

試験機関:

報告書作成年: 1983 年

検体の純度: グリホサートトリメシウム塩

試験動物: Sprague-Dawley ラット、1 群雌雄各 20 匹

開始時平均体重 雄: 200g、雌: 161g、開始時約 6 週齢

投与期間: 1982 年 7 月 27 日～1982 年 11 月 5 日

投与方法: 検体をコーン油に溶解し、0、150、350、800 および 2000 ppm の濃度で基礎飼料に混和し、3 か月間にわたり自由に摂取させた。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目および結果:

死亡率: 全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

一般状態: 全動物について一般状態を 1 日 2 回観察し、毎週 1 回触診により腫瘤の有無を観察した。

対照群を含めて全群で皮膚角質剥離、脱毛、粗毛、紅涙、着色鼻漏、脱水および腫脹がみられたが、これらは検体投与に関連したものではなかった。

体重変化: 全動物の体重を毎週 1 回個別に測定した。

2000 ppm 群雄で平均体重が多く、測定週において対照群と比べて統計学的に有意に低下した。同群の雌では、対照群と比べて統計学的に有意な低下が散見された。同群の試験終了時における体重は、対照群よりも雄で 13%、また雌で 5%減少していた。他の投与群では、ほぼ対照群と同等であった。

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

摂餌量； 全動物について毎週 1 回個別に摂餌量を測定した。

全投与群で対照群と比べて統計学的に有意な変化が散見されたが、投与量との関連性はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

検体摂取量；摂餌量と検体の飼料中設定濃度から 1 日当たりの平均検体摂取量を算出した。

各群の検体摂取量は表 1 の通りであった。

表 1. 平均検体摂取量

投与量(ppm)		150	350	800	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.9	16.1	36.3	88.3
	雌	8.3	19.8	42.9	108.3

血液学的検査；投与開始前、投与開始後 6 週目および投与終了時に一夜絶食後、1 群雌雄各 10 匹の眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数、白血球分類、血小板数

対照群と比べて統計学的有意差のみられた検査項目を表 2 に示した。

350 ppm 以上の投与群の雄で、投与開始後 6 週目に白血球数の減少、800 ppm 投与群雄で 12 週目、2000 ppm 投与群雄で 6 および 12 週目に赤血球数の減少が認められた。

雌では、統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 2. 血液学的検査

検査 時期(週)	性 別	雄				雌			
	投与量(ppm)	150	350	800	2000	150	350	800	2000
6	赤血球数				89↓				
	白血球数		79↓	78↓	70↓				
12	赤血球数			89↓	88↓				

統計；Dunnett's t-test, ↑↓：p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

空欄は統計学的有意差なし。

血液生化学的検査；投与開始前、投与開始後 6 週目および投与終了時に一夜絶食後、1 群雌雄各 10 匹の眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

総タンパク、アルブミン、グロブリン、グルコース、尿素窒素、総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンが 0.4 mg/dL 以下の場合のみ）、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、無機リン、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

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

ホスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 活性、乳酸脱水素酵素、赤血球コリンエステラーゼ活性、血漿コリンエステラーゼ活性、脳コリンエステラーゼ活性 (終了時のみ)、浸透圧。

表 3 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

全投与群で有意な変化が散見されたが、いずれも一過性であり、投与量に related した変化は認められなかったことから、これらの変化は検体投与による影響とは考えられなかった。

[申請者追記] :

表 3. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別	雄				雌			
		150	350	800	2000	150	350	800	2000
6 週 時	グロブリン						84↓		84↓
	グルコース				124↑		84↓		
	総コレステロール		82↓	78↓					
	中性脂肪	46↓			59↓		47↓		
	AST	84↓	78↓	81↓	73↓				
	乳酸脱水素酵素	72↓	51↓	50↓	27↓		52↓		
	赤血球コリンエステラーゼ		112↑	110↑	115↑				
12 週 時	総タンパク		92↓	93↓					
	アルブミン		92↓						
	グロブリン			89↓			75↓	82↓	
	グルコース	123↑							
	総コレステロール	78↓	76↓	83↓					
	中性脂肪			59↓	50↓				
	クレアチニン	78↓					75↓		
	カルシウム						105↑	107↑	108↑
	カリウム			106↑					
	無機リン			112↑	112↑				
	AST								81↓
	ALP								148↑
	乳酸脱水素酵素		54↓						21↓
赤血球コリンエステラーゼ						85↓			

統計 ; Dunnett's t-test, ↑↓ : p<0.05
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。
 空欄は統計学的有意差なし。

尿検査 ; 投与開始前、投与開始後 6 週目および投与終了時に一夜絶食後、1 群雌雄各 10 匹について
 個体毎に採尿し、次の項目について検査した。

色調、外観、尿比重、浸透圧、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリ
 ノーゲン、潜血、沈渣

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時に全生存動物について屠殺後、次の臓器を摘出して重量を測定し、体重比を算
 出した。

脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

表 4 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

2000 ppm 投与群雄で肝臓、心臓および胸腺重量の減少、350 ppm 投与群雌で胸腺重量の増
 加、同群雄で脾臓重量の増加、150 ppm 投与群雄で胸腺重量の減少が認められた。

これらの変化には、用量相関性が認められず、さらに肉眼的病理検査、血液学的検査、血
 液生化学検査においても、また病理組織学的検査においても異常がみられなかったことか
 ら、実重量および体重比でみられた変化は毒性学的に意義のあるものではないと考えられ
 た。

表 4. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		150	350	800	2000	150	350	800	2000
最終体重		99	98	97	86↓	99	103	100	92
心臓	実重量				92↓				
胸腺	実重量	77↓			75↓		121↑		
	体重比	78↓							
肝臓	実重量				86				
	体重比		108↑						
脾臓	実重量		113↑						
	体重比								118↑
脳	体重比				115↑				
腎臓	体重比				115↑				
精巣	体重比				117↑				

統計 ; Dunnett's t-test, ↑↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

空欄は統計学的有意差なし。

肉眼的病理検査 ; 投与終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および 2000 ppm 投与群の動物を対象として、次の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

皮膚、乳腺、大腿骨、膝関節（脛骨、大腿骨、骨髄を含む）、肺、気管、心臓、大動脈、脾臓、骨髄（胸骨）、胸腺、腸間膜リンパ節、唾液腺、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、膵臓、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、子宮（体部および頸部）、卵巣、精巣、精巣上体、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、脳、脊髄、坐骨神経、眼およびハーダー腺、および肉眼的病変部。

150、350 および 800 ppm 投与群の動物については、肝臓、腎臓、心臓および肉眼的病変部についてのみ検査を実施した。

表 5 に観察された主な病理組織所見を示した。

対照群および検体投与群の雌では尿細管に石灰沈着化がみられたが、投与群における発生率および病変の程度は対照群と同程度であり、雌におけるリン酸塩の排泄が雄でみられたほど効果的に行われないことによるものと考えられた。

対照群および検体投与群の雌雄でリンパ球増生によるパイエル板の肥厚がみられたが、これは飼料の種類により腸管内の腸内細菌叢が変化したことに関連するものと考えられた。他にみられた病理組織学的所見も、その発生率や程度には検体投与との関連性は認められなかった。

以上の結果から、グリホサートトリメシウム塩のラットにおける混餌投与による亜急性毒性試験において、2000 ppm 投与群雄で体重の増加抑制が認められたことから、また、同群雌でアルカリホスファターゼ活性の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 800 ppm（雄：36.3 mg/kg/day、雌：42.9 mg/kg/day）であると判断した（申請者追記）。

表 5 主な病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	150	350	800	2000	0	150	350	800	2000
投 与 量 (ppm)										
検 査 動 物 数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
心臓：慢性心筋炎	10	7	7	3	5	0	0	1	1	2
肝臓：髓外造血	4	6	6	2	9	8	6	4	4	5
胆管過形成	9	1	4	1	11	0	0	5	5	7
肝臓の炎症、リンパ球浸潤を伴う	1	4	1	2	2	0	2	1	1	0
腎臓：水腎症	4	2	1	1	3	2	4	2	1	2
鉍質沈着	1	1	0	0	1	18	19	20	19	19
再生性尿細管上皮過形成	8	11	11	5	8	4	1	4	3	10
尿細管上皮硝子滴変性	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0
尿細管上皮空胞変性	0	0	1	0	0	3	1	0	0	2
甲状腺：扁平上皮嚢胞	3	5	4	2	2	4	3	4	2	8
炎症、リンパ球浸潤を伴う	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
上皮小体：過形成	2	0	0	1	2	0	2	0	0	0
検 査 動 物 数	20	0	2	0	20	20	0	0	0	20
回腸：リンパ球増生 (パイエル板)	4	—	—	—	7	10	—	—	—	7
空腸：リンパ球増生	1	—	—	—	0	5	—	—	—	2
膵臓：膵島肥大	7	—	—	—	0	8	—	—	—	3
肺：血管鉍質沈着	11	—	2	—	12	4	—	—	—	7
直腸：粘膜萎縮	2	—	—	—	1	6	—	—	—	0
乳腺：乳管過形成	9	—	—	—	12	0	—	—	—	0

統計：Fisher's exact test で有意差なし。