

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

3) グリホサート酸のビーグル犬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.T19)

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： ビーグル犬（雌雄とも 22～29 週齢）、1 群雌雄各 4 匹
開始時体重 雄；10.6～11.0 kg、雌；9.4～9.7 kg

投与期間： 13 週間（1986 年 8 月 12 日～1986 年 11 月 20 日）

投与方法： 検体を 0、2000、10000 および 50000 ppm の濃度で飼料に混和し、1 匹当たり 1 日雄には 400 g、雌には 350 g を与え、13 週間にわたり摂取させた。検体混合飼料は 5 週間以上同じバッチを給餌しないように調製した。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目および結果：

死亡率；毎日（1 日 2 回）観察した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態；全動物について、心肺聴音および詳細な一般状態の検査を試験開始前と投与 13 週目に実施し、一般状態および行動の異常についての観察を毎日実施した。

投与期間中、投与に関連した一般状態は観察されなかった。

体重変化；全動物の体重を週1回測定した。

50000 ppm 群における体重増加量は、雌雄ともに試験期間を通して軽度な低下が認められた。

その他の投与群に変化は認められなかった。

表 1. 体重変化

性別	雄				雌			
	0	2000	10000	50000	0	2000	10000	50000
投与量(ppm)								
開始時体重(kg)	10.97	10.60	11.00	10.90	9.70	9.40	9.47	9.47
13 週時体重(kg)	13.03	13.0	13.37	12.5	11.31	11.13	11.40	10.93
累積体重増加量(kg)	2.47	2.93	2.70	2.03	1.60	1.72	1.92	1.47

統計：Student's t-test で有意差なし

摂餌量；摂餌量を毎日測定した。

摂餌量に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	10000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	68	323	1680
	雌	68	334	1750

血液学的検査；投与開始前、投与 4、8 および 13 週時に給餌前に動物の頸静脈から採取した血液について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、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、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注]：

表 3. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		2000	10000	50000	2000	10000	50000
4 週 時	ヘモグロビン濃度	94 ↓					
	ヘマトクリット値	94 ↓					
	赤血球数	94 ↓	95 ↓	95 ↓			
	好中球数				176 ↑		
	好酸球数			300 ↑	112 ↑		
	プロトロンビン時間						
8 週	APTT			89 ↓			
13 週 時	赤血球数			94 ↓			
	MCV			102 ↑			
	APTT					109 ↑	

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。

血液生化学検査；投与開始前、投与 4、8 および 13 週時に給餌前に動物の頸静脈から採血した血漿を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、総タンパク、アルブミン、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、クレアチンキナーゼ

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

50000 ppm 群において、雄ではアルブミンの低下を伴う総タンパクの低下とカルシウムの軽度低下が、また、雌では ALP の軽度上昇が認められ、投与に関連した変化と考えられた。

その他に統計学的有意差がみられた、雄における AST の軽度上昇およびトリグリセリドの軽度低下（2000 および 10000 ppm 群、4 週時）、グルコースの軽度低下（2000 ppm、8 週時）、カルシウムの軽度低下（10000ppm、8 週時）、カリウムの減少およびトリグリセリ

ドの増加 (50000 ppm、13 週時)、ならびに雌に認められた変化については、用量相関性あるいは経時的変化がみられないことから投与に起因した変化ではないと考えられた。

[申請者注] :

表 4 血液生化学的検査

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄			雌		
		2000	10000	50000	2000	10000	50000
4 週 時	アルブミン			93 ↓			93 ↓
	総タンパク			92 ↓↓			
	ALT		177 ↑	176 ↑		148 ↑	
	AST	121 ↑	122 ↑				
	ALP						125 ↑↑
	グルコース	95 ↓↓	96 ↓	93 ↓↓			
	トリグリセリド	64 ↓↓	78 ↓				142 ↑
	ナトリウム カルシウム			94 ↓↓			102 ↑
8 週 時	アルブミン			94 ↓			
	総タンパク			96 ↓		104 ↑	
	ALT			140 ↑			
	ALP						119 ↑
	グルコース	93 ↓↓					
	カリウム カルシウム						89 ↓
13 週 時	アルブミン			93 ↓			
	総タンパク			(96)		105 ↑	
	ALP						119 ↑
	カリウム			90 ↓			
	トリグリセリド			137 ↑			
	ナトリウム カルシウム					99 ↓	
			94 ↓↓				

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 ; 投与開始前、投与 7 および 13 週時に動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。

尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血および沈査

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科検査；投与開始前、投与 13 週時に瞳孔反射、外観、虹彩、水晶体および眼底を検査した。

結膜、強膜、角膜、水晶体および眼底の検査並びに瞳孔反射には検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間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。

脳、肝臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣、精巣上体および上皮小体を含む甲状腺

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雄では 50000ppm 群で腎臓および肝臓の実重量と体重比、10000ppm 群で腎臓および肝臓の実重量に増加が認められた。

表 5. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		2000	10000	50000	2000	10000	50000
体 重		97	102	97	193	105	101
腎臓	実重量		111↑	111↑			
	体重比			115↑			
肝臓	実重量		111↑↑	113↑↑			
	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。

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

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組織標本を作製して検鏡した。

皮膚、乳腺（雌のみ）、脾臓、リンパ節（頸部、腸間膜、前肩甲骨）、骨および骨髄（肋骨）、骨格筋、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、胆嚢、肝臓、膵臓、食道、胃、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、子宮、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、坐骨神経、脳、脊髄（腰部）、眼ならびに肉眼的病変部

表 6 に認められた病理組織学的所見を示した。

肺、消化管およびリンパ節に軽微な肉芽腫性/炎症性変化、不完全な精子形成および前立腺の軽微な分泌亢進、膀胱炎(膀胱粘膜への炎症性細胞浸潤と軽微な出血)が認められたが、いずれもごく軽微な変化であることから、毒性学的意義はないものと判断された。その他、観察された病理組織所見はその発生頻度に対照群と投与群との間に差はなく、自然発生的病変であり、投与による影響は認められなかった。

以上の結果、グリホサート酸を90日間ビーグル犬に混餌投与した場合、50000 ppm 群雌雄で軽微な体重増加量の低下と腎臓および肝臓の重量増加(実重量と体重比)が、同群雄でアルブミンの減少を伴う総タンパクの減少とカルシウムの軽微低下が、雌でアルカリホスファターゼの軽微上昇が認められた。さらに10000 ppm 群雌雄では軽微な腎臓および肝臓の実重量の増加が認められた。

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。

これらのことより10000 ppm 群で認められた腎臓および肝臓の実重量の増加は軽微であること、50000 ppm 群においても病理組織学的変化が認められていないことから、無毒性量は雌雄とも10000 ppm(雄: 323 mg/kg/day、雌: 334 mg/kg/day)と判断された。

表 11. 主な病理組織学的所見

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (ppm)	0	2000	10000	50000	0	2000	10000	50000
検 査 動 物	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肺 : 肺炎/細気管支炎	3	3	1	1	0	2	4	2	
肉芽腫	0	2	0	1	1	4	1	1	
胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
胃 : 粘膜への鉍質沈着	0	1	1	1	0	1	0	1	
空腸 : 粘膜下組織の肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
粘膜下組織の炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	
直腸 : 粘膜下の炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	
肝臓 : 実質への炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	0	0	
胆嚢 : 炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	
膵臓 : 外分泌腺の萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓 : 水腎症	0	0	1	0	0	0	0	0	
膀胱 : 膀胱炎	0	1	0	3	1	1	1	2	
精巣 : 精子形成不完全	1	2	2	2	—	—	—	—	
前立腺 : 分泌亢進 (軽度)	1	1	1	2	—	—	—	—	
脳 : 脳室拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	
延髄髄質の血管周囲性リンパ球浸潤	0	0	0	2	0	0	1	1	
腸間膜リンパ節 : 肉芽腫	0	0	0	1	0	0	1	0	
下垂体 : 嚢胞	1	2	1	1	0	0	1	1	
皮膚 : 肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
足 : 組織球腫	0	0	0	0	0	1	0	0	

統計 ; Fisher's exact test で有意差なし

(8) 21 日間反復経皮投与毒性

グリホサート酸のラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T20)

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_rSD)、約 6~8.5 週齢、1 群雌雄各 5 匹

開始時体重 雄: 214~249g、雌: 193~227g

投与期間: 1996 年 1 月 10 日~1996 年 2 月 1 日

投与方法: 検体を 0、250、500 および 1000 mg/kg/日の用量で、1 日 6 時間、21 日間にわたって (週 5 日、計 15 回) 経皮暴露した。適用量は投与時の体重に基づいて算出した。

経皮貼付の 16~24 時間前に刈毛したラットの背腰部に、脱イオン水でペースト状にした検体をガーゼパッチ (約 7×7 cm) に塗布し適用した。6 時間の貼付終了後、適用部位の皮膚は温水をしみ込ませたコットンウールで清拭した。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目及び結果:

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、経皮投与後はケージサイドから一般状態を観察し、経皮貼付除去後には皮膚反応も含めた一般状態の観察を実施した。

経皮投与部位の皮膚も含め、投与に関連した一般症状は認められなかった。

500mg/kg 群の雌 1 例で試験後半に落屑が認められたが、孤立所見であることから毒性学的に意義のない変化と考えられた。

体重変化: 全動物の体重を毎日 (経皮投与前に)、並びに試験終了時 (22 日目) に測定した。

いずれの投与量でも体重に投与に起因した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シンジェンタジャパン株式会社にある。

摂餌量 ; 摂餌量を試験期間中測定し、1日当たりの摂餌量 (g/匹) を算定した。
いずれの投与量においても摂餌量に投与に起因した変動は認められなかった。

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)、赤血球分布幅 (RDW)、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 1 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。
投与に関連した影響は認められなかった。

雌では、1000mg/kg 群でごく軽度なヘモグロビン濃度の増加が認められた。また 250 および 1000mg/kg 群で対照群に比して赤血球分布幅に低下が認められた。しかし、赤血球関連項目に投与の影響がみられていないことから、これらの変化は毒性学的に意義のないものと考えられた。

表 1. 血液学的検査

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg)	250	500	1000	250	500	1000
ヘモグロビン濃度						105↑
赤血球分布幅				90↓↓		91↓

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。

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 (リン酸塩として)、総ビリルビン、クレアチニンキナーゼ活性、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フェラーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 活性

表 2 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

雌の 1000mg/kg 群に尿素の軽度な増加がみられたが、クレアチニン濃度に差がみられなかったことから、この変化に毒性学的意義があるとは考えられなかった。

雄では、500mg/kg 群でトリグリセリドに低下がみられたが、用量相関性に関連した変化ではないことから、投与の影響とは考えられなかった。

表 2. 血液生化学的検査

性 別	雄			雌		
	250	500	1000	250	500	1000
投与量(mg/kg)						
尿 素						123↑
トリグリセリド		69↓				

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。

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、体重比を算出した。

副腎、腎臓、肝臓、精巣

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。

臓器重量に投与に関連した影響は認められなかった。

雄の 500mg/kg 群では、精巣重量に統計学的に有意な低下がみられたが、これは 1 例の精巣重量が低い値を示したことによるものであった。また、この動物の精巣重量低下は弛緩を伴った大きさの減少であること、孤立所見であることから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 3 臓器重量

性 別	雄			雌		
	250	500	1000	250	500	1000
精 巣	実重量	90↓		—	—	—
	補正重量	91↓		—	—	—

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。

500mg/kg 群の雄 1 例に小型で弛緩した精巣がみられたが、孤立所見であることから投与に関連した変化ではないと考えられた。

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

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。

適用部位の皮膚、無処置の皮膚、肝臓、腎臓、肉眼的病変部位

表4に観察された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。

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、その発生頻度及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。

表4. 主な病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	250	500	1000	0	250	500	1000
投 与 量 (ppm)	0	250	500	1000	0	250	500	1000
検 査 動 物	5	5	5	5	5	5	5	5
腎臓： 水腎症（片側）	1	0	0	1	0	0	0	0
尿細管内に微小結石沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
尿細管上皮の好塩基性化	0	0	0	0	1	0	0	3
肝臓： 髓外造血亢進	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚（適用部位）： 棘細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0

統計：Fisher's exact test, 有意差なし

以上の結果、グリホサート酸を250、500および1000mg/kgの用量でラットに21日間反復経皮投与した場合、最高用量の1000mg/kg群においても毒性を示唆する所見および皮膚刺激性は何ら認められなかった。

無毒性量は雌雄とも1000mg/kg/dayと判断された。

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

(9) 90 日間反復吸入毒性

グリホサート酸を用いた 90 日間反復吸入毒性試験
試験成績提出の除外

(資料 No.T21)

急性吸入毒性試験の結果から、他の曝露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

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。

(10) 反復経口投与神経毒性

グリホサート酸のラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.T22)

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 12 匹

開始時体重 雄: 139~189 g、雌: 124~161 g

投与期間: 1995 年 5 月 9 日から 1995 年 8 月 11 日

投与方法: 検体を飼料中に 0、2000、8000 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>

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。
試験期間を通して死亡動物は観察されなかった。

一般状態；全動物について一般状態を1日2回観察した。
投与に起因した一般状態は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。
雄の20000 ppm 群では、試験期間を通して有意な体重増加抑制が認められ、14週時では対照群に比して7%の減少を示した。また、累積体重増加量(1~14週)は、対照群と比較して約12%の低下を示した(表1)。

雄の8000 ppm 群では試験6~14週時に対照群に比して軽度な低下がみられたが、統計学的に有意ではなく、変動の幅も小さいことから生物学的変化と考えられ、投与に関連した変化ではないと判断された。

雄の2000 ppm 群ならびに雌の投与群には、投与に関連した体重変化は認められなかった。

表1. 体重および体重増加量(g)

性別	雄				雌				
	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000	
体重	1週	216.0	217.0	218.6	215.0	173.5	178.8	175.6	175.3
	14週	534.7 (100)	532.8 (100)	526.5 (99)	496.1** (93)	285.1 (100)	291.5 (102)	287.9 (101)	281.0 (99)
累積体重増加量		318.7	315.8	307.9	281.1	111.6	112.7	112.3	105.7
		(100)	(99)	(97)	(88)	(100)	(101)	(101)	(95)

統計：Student の t 検定，**：p<0.01
()内は対照群に対する変動率(%)を示す。

摂餌量；摂餌量を毎週1回測定した。
雌雄とも投与群における摂餌量はそれぞれの対照群と同程度であり、投与の影響は認められなかった。

食餌効率；摂餌量と体重変化から食餌効率(体重変化量 g/100 g 飼料)を算出した。
雄の20000 ppm 群では、対照群と比較して有意な食餌効率の低下が試験1~8週間に認められた。
雄の2000 および8000 ppm 群ならびに雌の投与群における食餌効率は、それぞれの対照群と同程度であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 2 のとおりであった。

表 2. 検体摂取量

投与量 (ppm)		2000	8000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	155.5	617.1	1546.5
	雌	166.3	672.1	1630.6

詳細な症状観察；試験開始前、投与第 5、9 および 14 週時に雌雄各群 12 匹について、以下の観察項目について検査した。

自律神経機能、痙攣、振戦あるいは異常な自発動作の発現頻度および程度、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、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、外観（るい瘦、脱水、被毛の変化、眼、鼻および口の周囲の赤色あるいは痂皮形成）、緊張低下あるいは緊張亢進、その他に観察される全ての症状。

詳細な症状観察では、投与に関連した影響は認められなかった。

機能検査；試験開始前、投与第 5、9 および 14 週時に雌雄各群 12 匹について、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

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。

感覚機能試験（Tail-Flick 潜時：刺激からの尾回避時間測定）：

投与に関連した影響は認められなかった。

筋力試験（前-後肢の握力測定）：

前肢および後肢の握力試験では、雌雄ともいずれの検査時期においても投与の影響は観察されなかった。

自発運動量の測定：雌雄とも投与の影響は認められなかった。

20000 ppm 群雌の 5 週時の検査において自発運動の低下（30 分以降）がみられたが、9 週および 14 週時の検査では自発運動に影響がみられてい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。

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。

脳の重量、長さ、幅の測定；投与終了時に雌雄各群 6 匹について脳重量を測定し、体重比を算出した。

また、脳の長さと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。

肉眼的病理検査；投与終了時に雌雄各 6 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 20000 ppm 群の雌雄各 6 匹について、以下の如く組織標本を作製し検査した。

脳（前脳、大脳中心部を含む 7 部位、海馬、中脳、小脳、橋および延髄）、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の背根神経節、脊髄神経根（神経線維の背側および腹側根を含む）および脊髄（頸膨大および腰膨大）の縦断面についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を、脊髄の横断面、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経、第 4-第 6 の腰部神経根の横断/縦断面、第 4-第 6 腰部神経の背根神経節の縦断面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 3 に認められた神経病理組織所見を示した。

20000 ppm 群雌雄における眼球、視神経、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、雌雄の高用量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、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 3. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (ppm)	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
検 査 動 物 数		6	—	—	6	6	—	—	6
脳 : 脳室の拡張 (中程度)		1	—	—	0	0	—	—	0
坐骨神経: 神経線維の変性 (軽度)		3	—	—	2	3	—	—	1

統計；Fisher's exact test で有意差なし。

以上の結果、グリホサート酸の 90 日間反復経口投与の影響として、雄の 20000ppm 群で有意な体重増加抑制と食餌効率の低下が認められた。

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 20000 ppm 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、神経毒性に関する無毒性量は 雌雄とも 20000 ppm (雄; 1546.5 mg/kg/day, 雌; 1630.6 mg/kg/day) であり、一般毒性に対する無毒性量は 8000ppm (雄; 617.1mg/kg/day, 雌; 672.1mg/kg/day) であると判断された。

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

(11) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

グリホサート酸の 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T23)

試験成績提出の除外

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はないことから試験を省略した。

(12) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) グリホサート酸のビーグル犬を用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T25)

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: ビーグル犬 (雌雄とも 20~29 週齢)、1 群雌雄各 4 匹

開始時体重 雄; 9.9~12.6 kg 雌; 8.3~10.7 kg

投与期間: 1 年間 (1995 年 4 月 11 日~1996 年 4 月 12 日)

投与方法: 検体を 0、3000、15000 および 30000 ppm の濃度で飼料に混入し、1 匹当たり 1 日雄には 400 g、雌には 350 g を与え、1 年間にわたり摂取させた。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

(投与量の設定根拠)

試験項目および結果:

死亡率; 毎日観察した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態; 全動物について、心肺聴音および詳細な一般状態の検査を試験開始前と投与 13、26、39 および 52 週時に実施し、一般状態および行動の異常についての観察を毎日実施した。投与期間中、投与に関連した一般状態は観察されなかった。

体重変化； 全動物の体重を週1回測定した。

30000ppm 群の雌では、対照群に比して軽度な体重増加抑制がみられ、投与 51 週目には対照群に比して 11%の低下が認められた。この群の体重増加抑制は試験期間を通してみられ、投与 23 週以降は統計学的に有意な差がみられた。

雄の投与群ならびに雌の 3000 および 15000ppm 群では投与に関連した体重変化は認められなかった。

3000ppm 群の雌に統計学的有意な体重増加抑制がみられたが、みられた統計学的有意差は散発的であること、15000ppm 群では体重変化に投与の影響がみられていないことから、3000ppm 群雌にみられた体重増加抑制には投与との関連性はないものと考えられる。

表 1. 体重変化 (kg)

性 別	雄				雌			
	0	3000	15000	30000	0	3000	15000	30000
投与開始時の体重	11.40	11.53	11.33	11.45	9.60	9.55	9.48	9.58
13 週時体重 [#]	13.15	12.83	12.97	12.72	11.19	10.93	11.34	10.80*
26 週時体重 [#]	13.82	13.45	13.70	13.41	12.12	11.53	12.42	11.31*
52 週時体重 [#]	14.62	14.33	14.27	14.10	13.19	12.23*	12.85	11.83*
累積体重増加量	3.25	2.65	3.05	2.63	3.68	2.68	3.25	2.30
	(100)	(81.5)	(93.8)	(80.9)	(100)	(72.8)	(88.3)	(62.5)

統計：Student's t-test *：p<0.05

#：13、26、52 週時の体重は投与開始時の体重で共変量補正した値の平均値
()内の数値は対照群に対する変動率を示す

摂餌量； 摂餌量を毎日測定した。

摂餌量に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)		3000	15000	30000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	90.9	440.3	906.5
	雌	92.1	447.8	926.2

血液学的検査；投与開始前、投与 4、13、26 および 52 週時に給餌前に動物の頸静脈から採取した血液について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、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)、赤血球分布幅(RDW)、総白血球数、白血球百分率、血小板数、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(APTT)

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。
雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注]：

表 3. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	3000	15000	30000	3000	15000	30000
4 週	単球比	67↓	68↓				
	リンパ球比				83↓		
13 週	単球比	342↑	362↑				
	プロトロンビン時間				98↓		
26 週 時	ヘモグロビン濃度	90↓					
	ヘマトクリット値	91↓					
	赤血球数	92↓					
	リンパ球比					58↓	79↓
	好塩基球比				52↓	24↓↓	42↓
	プロトロンビン時間					98↓	103↑
52 週 時	好塩基球比	37↓		43↓			
	LUC 比		63↓				
	血小板数				76↓↓		

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。

LUC：大型非染色球

血液生化学検査； 投与開始前、投与 4、13、26 および 52 週時に給餌前に動物の頸静脈から採血した血漿を用いて以下の項目を測定した。

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

表 4-a に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

コレステロールの増加が雌雄の 26 および 52 週時にみられたが、用量相関性がないことから投与に起因した変化ではないと考えられた。

雄の 52 週時において、無機リンの低下が全投与群にみられたが、対照群の個体別値が高値であったことに起因した変動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(表 4-b)。また、ナトリウムの低下が 30000ppm 群にみられたが、これは 30000ppm 群雄 1 例のナトリウム値が低値であったことによる変動であり、この値を除外して再計算すると対照群ならびに他の投与群の値と同程度の値を示した(表 4-c)。したがって、30000ppm 群雄のナトリウムの低下は投与に関連した変化ではないと判断された。

その他にも雌雄において統計学的有意差がみられたが、用量相関性がみられず、経時的変化もみられ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。

[申請者注]：

表 4-a 血液生化学的検査

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		3000	15000	30000	3000	15000	30000
4 週 時	総タンパク						96↓
	尿素	134↑					
	クレアチニン	120↑					
	クレアチンキナーゼ			189↑			
	カリウム						89↓
	塩素						102↑↑
13 週	塩素	102↑↑				98↓	
26 週 時	尿素	120↑					
	コレステロール	119↑		116↑		114↑	
	総ビリルビン				131↑		
	GGT			93↓			
	クレアチンキナーゼ			262↑			
52 週 時	アルブミン					107↑	
	グルコース			109↑			
	コレステロール	124↑		127↑		122↑	119↑
	ナトリウム			97↓			
	無機リン	77↓	69↓↓	62↓↓			

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。

表 4-b 雄の無機リン値 (単位 : mmol/l)

投与量 (ppm)	0	3000	15000	30000	背景データ
平均値 (4 例)	1.29 ± 0.23	0.99↓ ± 0.15	0.93↓↓ ± 0.04	0.77↓↓ ± 0.16	平均値の範囲
最小—最大値	1.06 – 1.54	0.78 – 1.10	0.89 – 0.98	0.57 – 0.95	1.05 ~ 1.27
除外後の平均値	1.09 ± 0.04	0.99 ± 0.15	0.93 ± 0.04	0.77 ± 0.16	測定値
最小—最大値	1.06 – 1.12	0.78 – 1.10	0.89 – 0.98	0.57 – 0.95	0.89 ~ 1.48

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

背景データは 1995 年から 2000 年に実施した 7 試験(n=27)

表 4-c 雄のナトリウム値 (単位 : mmol/l)

投与量 (ppm)	0	3000	15000	30000	背景データ
平均値	147.3 ± 1.5	147.3 ± 1.5	146.8 ± 1.3	143.3↓ ± 6.9	平均値の範囲
最小—最大値	146 – 149	145 – 148	145 – 148	133 – 148	146 ~ 150
除外値(動物 No.)	-	-	-	133 (No.27)	測定値
除外後の平均値	147.3 ± 1.5	147.3 ± 1.5	146.8 ± 1.5	146.7 ± 1.5	144 ~ 152
最小—最大値	146 – 149	145 – 148	145 – 148	145 – 148	

Student's t-test, ↓ : p<0.05.

背景データは 1993 年から 2000 年に実施した 9 試験(n=35)

尿検査 ; 投与開始前、投与 26 および 52 週時に動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。
尿量、色調（異常の場合のみ）、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈査

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科検査 ; 投与開始前、投与 13、26、39 および 52 週時に瞳孔反射、外観、虹彩、水晶体および眼底を検査した。
結膜、強膜、角膜、水晶体および眼底の検査並びに瞳孔反射には検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量 ; 投与期間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、体重比も算出した。
脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、甲状腺

表 5 に対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。

雄の 3000 ppm 群で副腎の実重量に有意な増加が認められたが、これは対照群 1 例の実重量が低値であったことによるものと考えられた。また、用量に依存した変動がみられなかったことから、雄の 3000 ppm 群にみられた副腎の重量増加は、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 5. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		3000	15000	30000	3000	15000	30000
副 腎	実重量	124↑					
	体重比						

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 ; 投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。
投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

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組織標本を作製して検鏡した。

皮膚、乳腺（雌のみ）、脾臓、リンパ節（腸間膜、前肩甲骨）、骨および骨髄（胸骨）、骨格筋、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺（顎下線、耳下腺）、胆嚢、肝臓、脾臓、食

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。

道、胃、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、子宮（頸部含む）、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、坐骨神経、脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼ならびに肉眼的病変部。

表 6 に認められた主な病理組織学的所見を示した。

観察された病理組織所見はその発生頻度に対照群と投与群との間に差はなく、自然発生的変化であり、投与による影響は認められなかった。

以上の結果、グリホサート酸を 52 週間ビーグル犬に飼料混入投与した場合、30000 ppm 群の雌で軽度な体重増加抑制が認められた。雄では、30000 ppm を投与しても影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 30000 ppm (906.5 mg/kg/day)、雌で 15000 ppm (447.8 mg/kg/day) と判断された。

表 6. 主な病理組織学的所見

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (ppm)	0	3000	15000	30000	0	3000	15000	30000
検 査 動 物		4	4	4	4	4	4	4	4
肺 : 肺炎 (間質性肺炎)	0	1	1	2	1	1	0	2	
胸膜肥厚 (限局性)	0	0	0	1	0	0	0	1	
肺胞出血	1	3	0	1	2	0	2	1	
唾液腺 (耳下腺) : 限局性炎症性細胞浸潤	2	1	1	2	3	1	3	1	
限局性の腺萎縮	0	1	1	1	0	0	0	2	
唾液腺 (顎下腺) : リンパ球浸潤	0	1	0	1	3	0	3	2	
胃 : 粘膜への鉍質沈着	2	1	3	1	2	1	0	0	
十二指腸 : 粘液腺の拡張	1	2	0	1	0	0	0	0	
直腸 : うっ血 (パイエル板)	0	0	0	1	0	0	0	0	
肝臓 : 炎症性細胞浸潤	2	1	1	0	1	1	2	2	
腎臓 : 移行上皮過形成 (腎乳頭)	0	1	1	2	0	0	0	0	
皮質の尿細管変性	0	0	1	0	1	0	0	0	
膀胱 : 粘膜のうっ血/出血	0	1	0	2	0	2	0	1	
嚢胞	0	0	0	1	0	0	1	1	
限局性筋変性	0	0	0	1	0	0	0	0	
移行上皮の過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
精巣 : 精細管上皮の変性	0	1	0	0	—	—	—	—	
精巣上体 : 炎症	1	0	1	1	—	—	—	—	
リンパ球浸潤	0	1	1	1	—	—	—	—	
精子肉芽腫	1	0	0	1	—	—	—	—	
前立腺 : 前立腺炎	2	1	2	2	—	—	—	—	
子宮頸部 : 炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	0	0	0	1	
脊髄 : 鉍質沈着巣	1	1	1	2	1	1	0	2	
坐骨神経 : 神経線維の変性	0	1	2	0	3	1	0	1	
心臓 : 鉍質沈着巣	0	0	0	0	0	0	0	1	
限局性の出血	0	0	0	1	0	0	1	0	
腸間膜リンパ節 : 類洞血液充満	3	3	3	4	4	3	2	3	
前肩甲骨リンパ節 : 類洞血液充満	0	0	0	2	1	1	1	0	
下垂体 : 嚢胞	1	1	1	0	0	0	0	0	
鉍質沈着巣	0	0	0	1	0	0	0	0	
甲状腺 : 限局性炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	
上皮小体 : 嚢胞	1	1	2	0	2	0	2	1	
胸腺 : 嚢胞	1	0	1	2	0	0	1	0	
眼 : 網膜嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	
随意筋 : 筋変性	0	0	1	0	0	0	0	0	

Fisher's exact test, 有意差なし

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

2) グリホサート酸のラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T24)

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24匹 (但し、2000 ppm 群雄は23匹、20000 ppm 群雌は20匹)
開始時体重 雄: 105~192 g、雌: 93.3~161 g

各群雌雄各20匹で1995年4月3日に投与を開始したが、動物を各試験群に割り当てる無作為化の際、性別の判定に誤りがあったため、雄1例 (2000 ppm、No.38) と雌4例 (20000 ppm、No.149-152) を試験6~7週目に屠殺した。さらに、1995年6月5日から対照群を含めた雌雄各群にそれぞれ4匹を追加して試験を実施した。
なお、屠殺した動物のデータについては除外して評価した。本試験の評価に用いた動物数を下表に示した。

試験構成

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
4/3 開始動物数	20	19	20	20	20	20	20	16
6/5 追加動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
本試験評価動物数	24	23	24	24	24	24	24	20

投与期間: 1995年4月3日および6月5日~1996年6月3日

投与方法: 検体を飼料中に0、2000、8000および20000 ppmの濃度で混和し、1年間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料は1か月毎に調製した。

〈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毎日観察した。

雌雄とも投与に関連した死亡は認められなかった。

雄の対照群で 39 週時に 1 例（副腎皮質の腺癌）の死亡がみられ、雄の 20000 ppm 群の 1 例（脳の星状膠細胞腫）を 51 週時に、雌の 2000 ppm 群の 1 例を 38 週時に切迫屠殺した。

一般状態 ; 全動物について一般状態を毎日観察し、詳細な一般状態の観察を毎週 1 回実施した。

20000 ppm 群の雌雄で尿による被毛の汚れ（湿潤または乾燥）が少数例に観察された（表 1）が、尿量や尿色調、腎臓の病理組織所見に投与に関連した影響がみられていないため、この所見は毒性学的に重要でないと考えられた。

その他、試験期間を通して、一般状態に投与に関連した変化は認められなかった。

表 1. 一般状態で観察された尿による被毛の汚れ

性 別	雄				雌			
	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
投与量(ppm)	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
検査動物数	24	23	24	24	24	24	24	20
尿による被毛の汚れ								
乾燥 : 所見数	0	11	0	15	0	0	1	35
所見を持つ動物数	0	1	0	3	0	0	1	3
観察された期間 (週)		33 - 53		3 - 53			45	16 - 53
湿潤 : 所見数	0	9	0	19	0	1	1	32
所見を持つ動物数	0	2	0	2	0	1	1	5
観察された期間 (週)		37 - 47		31 - 51		51	50	26 - 53

体重変化 ; 全動物について、試験開始前および 1~14 週間は毎週、その後は 2 週毎に体重を測定した。

雌雄とも 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た。また、8000 ppm 群の雌雄においても軽度な体重増加抑制がみられ、雌では試験後半（46 週以降）に対照群と比較して有意であった(表 2)。

2000 ppm 群雌雄には投与に起因した体重変化はみられなかった。

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

表 2-a. 体重変化 (g)

性 別	雄				雌			
	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
13 週時	483.7 (100)	487.8 (101)	468.2 (98)	452.9** (94)	271.1 (100)	269.7 (99)	265.1 (98)	261.2** (96)
26 週時	572.6 (100)	569.2 (99)	551.5 (96)	540.4** (94)	298.7 (100)	300.3 (101)	292.1 (98)	286.6** (96)
36 週時	622.5 (100)	614.7 (99)	600.5 (96)	593.7* (95)	316.1 (100)	316.8 (100)	309.7 (98)	304.4 (96)
53 週時	648.5 (100)	643.2 (99)	640.1 (99)	634.3 (98)	346.8 (100)	339.3 (98)	330.8* (95)	330.6 (95)

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

表 2-b. 累積体重増加量 (g)

性 別	雄				雌			
	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
1-13 週時	333.8 (100)	335.9 (101)	316.9 (95)	302.0 (98)	142.7 (100)	141.5 (99)	136.5 (96)	133.4 (93)
1-26 週時	423.0 (100)	417.5 (99)	400.0 (95)	389.6 (92)	170.3 (100)	171.9 (101)	163.8 (96)	159.2 (93)
1-53 週時	500.6 (100)	493.5 (99)	489.9 (98)	483.1 (97)	218.3 (100)	213.8 (98)	201.0 (92)	204.4 (94)

体重増加量は申請者が計算した。

摂餌量および食餌効率; 摂餌量を 1~13 週および 16 週目、その後は 4 週間毎に各ケージ毎に測定し、1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また、1~13 週の食餌効率 (飼料 100 g 当りの体重増加量) を算出した。

摂餌量については、20000 ppm 群雌雄で試験期間を通して減少が認められ、試験 1~8 週で顕著であった。また、8000 ppm 群の雌雄でも軽度な減少が認められた。

2000 ppm 群雌雄には、投与に関連した変動は認められなかった。

食餌効率 (1~13 週間) については、20000 ppm 群雌雄で 1~4 週間の食餌効率に有意な低下が認められた(表 3)。

2000 および 8000 ppm 雌雄では食餌効率に投与に起因した変動は認められなかった。

表 3. 摂餌量 (g) および食餌効率 (g growth/100g food)

性 別	雄				雌			
	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
総摂餌量	683.5 (100)	679.5 (99)	660.5 (97)	648.7 (95)	4868 (100)	4861 (100)	4701 (97)	4654 (96)
食餌効率 (1-4 週)	22.24 (100)	22.49 (101)	22.22 (100)	21.19* (95)	14.33 (100)	14.39 (100)	13.95 (97)	13.44** (94)
(1-13 週)	12.36 (100)	12.59 (101)	12.15 (98)	12.01 (97)	7.27 (100)	7.34 (101)	7.26 (99)	7.35 (101)

() 内は対照群に対する変動率(%)を示す。

統計 : Student's t-test, **:p<0.01.

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、表4のとおりであった。

表4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		2000	8000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	141	560	1409
	雌	167	671	1664

血液学的検査；試験第14週および27週目には各群雌雄12匹について尾部静脈から、投与終了時には全生存動物を対象として心臓突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)、赤血球分布幅、白血球数、白血球百分率、赤血球形態検査、血小板数、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5に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

統計学的有意差が認められたが、これらは用量相関性がみとめられないこと、変動の幅が小さいこと、経時的変動が認められなかったこと、または関連する項目に変化が認められないことから投与に関連したものとは考えられなかった。

表5. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量(ppm)	2000	8000	20000	2000	8000	20000
14 週	MCV				98↓	97↓↓	98↓
	MCH		102↑	102↑			97↓
	MCHC					101↑	
	好酸球比					70↓	
27 週	MCV		103↑↑				
	MCH		103↑↑				
	RDW	97↓↓		97↓↓	103↑	103↑	
	単球比	133↑					
53 週 時	ヘマトクリット値		103↑				
	血小板数		105↑				
	好中球比		66↓↓	85↓			
	好酸球比		75↓				
	APTT					109↑	

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 14 週および 27 週目には各群雌雄 12 匹について尾部静脈から、投与終了時には全生存動物を対象として心臓突刺により採取した血液から得られた血漿（抗凝固剤としてヘパリンを使用）を用いて以下の項目を測定した。

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、総ビリルビン、クレアチニン、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）、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、クレアチニンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

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。

雄では、アルカリホスファターゼの増加が 8000 および 20000 ppm 群で試験期間を通して認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇が 8000 および 20000 ppm 群の 14 週時に、クレアチニンキナーゼの増加が 20000 ppm 群の 14 週時に認められた。コレステロールおよびトリグリセリドの減少が 8000 および 20000 ppm 群の 14 週と 27 週時に認められた。

雌では、アルカリホスファターゼの増加が 8000 および 20000 ppm 群で試験期間を通して認められた、アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇が 8000 および 20000 ppm 群の 14 週時に、クレアチニンキナーゼの増加が 20000 ppm 群の 14 週と 27 週時に認められた。

雄では、クレアチンの低下が 14 および 27 週時の全投与群に認められた。しかしながら、14 週時の変動については、対照群の 2 例に高値がみられみられたことに起因したものであり、また用量相関性もみられないことから、27 週時の変動については用量相関性がみられ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。

雌では、2000 ppm 群の 14 週時にアルカリホスファターゼの増加がみられたが、一過性の変化であることから投与に関連した変化ではないと考えられた。

[申請者注]：

表 6. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量(ppm)	2000	8000	20000	2000	8000	20000
14 週 時	クレアチニン	61↓↓	59↓↓	60↓↓			
	コレステロール			93↓			
	トリグリセリド		82↓↓	82↓↓			
	総ビリルビン			121↑			
	ALP		138↑↑	173↑↑	125↑	141↑↑	181↑↑
	GGT			33↓			
	ALT		132↑↑	130↑↑		131↑↑	137↑↑
	クレアチニンキナーゼ			122↑↑			128↑↑
	ナトリウム			101↑			
	カルシウム		98↓				99↓
	無機リン				120↑↑	120↑↑	
27 週 時	クレアチニン	96↓	92↓	95↓			
	コレステロール		89↓	87↓			
	トリグリセリド		76↓	64↓			
	総ビリルビン				81↓		
	ALP		139↑↑	186↑↑		148↑↑	188↑↑
	AST					74↓	
	クレアチニンキナーゼ						140↑↑
	GGT			36↓			
	カルシウム	99↓			98↓	98↓	98↓
		無機リン			117↑↑	89↓	108↑
53 週 時	グルコース		113↑				
	総ビリルビン			120↑			
	ALP		125↑↑	163↑↑			184↑↑
	ALT					140↑	
	AST				134↑	148↑↑	
	クレアチニンキナーゼ					278↑	
	GGT		77↓				
	ナトリウム				109↑↑		
	塩素				101↑↑	101↑↑	
	カルシウム		103↑↑			96↓	
	無機リン		110↑↑	114↑↑		84↓↓	

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、26 週および 52 週時に各群雌雄 12 匹を対象として、一夜尿 (16~18 時間) を採取し、外観、色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血を測定した。

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、尿量の減少が 8000 および 20000 ppm 群で認められた。

また、雄の 20000ppm 群では尿 pH の低下 (13 週時) がみられ、本化合物投与による変動と考えられた。尿 pH の低下はラット 2 年反復試験 (2001 年、資料 No.26) の 20000ppm 群でも同様の変化がみられている (申請者追記)。

雄の 2000 ppm 群 26 週時に尿量の減少がみられたが、これは一過性の変動であることから投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他にも統計学的有意差がみられたが、これらは変化の程度が小さいこと、あるいは用量相関性がみられないこと、経時的な変動がみられないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 7. 尿検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		2000	8000	20000	2000	8000	20000
13 週	尿量		78↓↓	64↓↓			
	尿比重			101↑			
	尿 pH			94↓			
26 週	尿量	78↓↓	70↓↓	65↓↓			
	尿 pH				109↑	112↑↑	
52 週	尿量			75↓			

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 ; 試験終了時に対照群および 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、体重比を算出した。

副腎、腎臓、脳、肝臓、精巣上体、精巣

表 8 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。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

雄では精巣上体の重量低下が 2000 ppm 群に、雌では腎臓と肝臓の重量低下が 8000ppm 群に認められたが、いずれも用量相関性がみられず、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 8. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		2000	8000	20000	2000	8000	20000
最終体重		99	98	97	99	94	96
精巣上体	実重量	95↓					
腎 臓	実重量					95↓	
肝 臓	実重量					92↓	

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、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨(膝関節を含む)、胸骨、骨髓(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、前立腺、精囊、子宮(頸部を含む)、卵巣、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脳、脊髄、坐骨神経、眼、ハーダー腺、乳腺(雌)、皮膚、随意筋および肉眼的病変部を検査した。

8000 ppm 群については唾液腺を検査した。

観察された主な非腫瘍性病変を表 12 に、腫瘍性病変を表 13 に示した。

〈非腫瘍性病変〉

唾液腺(耳下腺)に投与の影響が認められた。腺房細胞に限局性の好塩基性変化がみられ、この変化は、対照群に比して 20000 ppm 群雌雄でその発現頻度および程度の増強がみられた(表 9)。

このことから、8000 ppm 群雌雄の動物についても唾液腺の病理組織学的検査を実施した。8000 ppm 群雌雄における唾液腺(耳下腺)腺房細胞の好塩基性変化は、その程度は軽微であり、発現頻度も対照群と同等であった(表 9)。

表 9. 唾液腺（耳下腺）腺房細胞の好塩基性変化の発現頻度とその程度

性 別	雄				雌			
	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
投与量 (ppm)	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
検査動物数	24	23	24	24	24	24	24	20
好塩基性変化	2	-	3	13**	2	-	6	15**
軽 微	2	-	3	10	2	-	6	8
軽 度	0	-	0	3	0	-	0	5
中等度	0	-	0	0	0	-	0	2

統計：Fisher's exact test, **;p<0.01.

前立腺では、炎症が 20000 ppm 群で対照群に比し高頻度に観察された。しかし、その発現頻度は、本系統の同齡ラットにおける背景データの範囲内にあった（表 10）。

表 10. 前立腺炎の発現頻度および背景データ

投与量 (ppm)	0	20000	背景データ		
検査動物数	24	24	28 ^a	12 ^b	9 ^c
前立腺炎	2 (8%)	9* (38%)	8 (29%)	5 (42%)	3 (33%)
軽 微	1	4	1	2	2
軽 度	0	4	4	3	1
中程度	0	0	3	0	0
顕 著	1	1	0	0	0

統計：Fisher's exact test, *;p<0.05.

背景データ：試験 a は 1992 年 4 月、試験 b は 1990 年 4 月、試験 c は 1989 年 10 月に実施。

肝臓では、雌雄で軽微な胆管増生が対照群を含め多数の動物にみられ、雌では 20000 ppm 群で対照群に比し高頻度に観察された。表 11 に本試験でみられた胆管増生の程度別発現頻度ならびに本系統の同齡ラットにおける背景データを示した。背景データにおける自然発生性の胆管増生の発現頻度は高く、また、試験間におけるその発現頻度は変動的であった。さらに、本試験で発現頻度増加がみられた雌の 20000 ppm 群における胆管増生の程度は軽微であった。これらのことを考慮して、20000 ppm 群雌における胆管増生の頻度増加は投与に関連したものではないと考えられる。

表 11. 肝臓の胆管増生の発現頻度および背景データ

投与量 (ppm)		0	20000	背景データ		
検査動物数		24	24/20	10 ^a	12 ^b	9/10 ^c
雄	胆管増生	12 (50%)	11 (46%)	10 (100%)	9 (75%)	0 (0%)
	軽 微	12	10	3	8	0
	軽 度	0	1	7	1	0
雌	胆管増生	10 (42%)	19* (95%)	11 (100%)	8 (67%)	0 (0%)
	軽 微	10	18	1	8	0
	軽 度	0	1	10	0	0

統計：Fisher's exact test, *;p<0.05.

20000 ppm 群の検査動物数は雄 24 例、雌 20 例。

背景データ：試験 a は 1993 年 4 月、試験 b は 1991 年 4 月、試験 c は 1990 年 10 月に実施。

背景データ試験 c の検査動物数は雄 9 例、雌 10 例。

その他の変化として、腎臓では、慢性進行性糸球体腎症が大多数の雄動物に、尿細管内微小結石沈着が大多数の雌動物にみられ、その発現頻度は対照群と 20000 ppm 群で同程度であった。

これらの変化以外にも試験 53 週時に非腫瘍性病変が認められたが、それらは Alpk:AP_rSD ラット(Wistar 系由来)に通常観察される所見であり、その発現頻度、分布および形態学的特徴のいずれにも投与との関連性を示唆するものではなかった。

〈腫瘍性病変〉

投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

認められた腫瘍の発生は対照群と 20000 ppm 群との間に差異はなく、また組織型についても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を示唆するものではなかった。

以上の結果、グリホサート酸のラットを用いた 1 年間飼料混入投与による反復経口毒性試験の影響として、20000 ppm 群雌雄では体重増加抑制、ALP、ALT およびクレアチニンキナーゼの上昇、コレステロールおよびトリグリセリドの減少ならびに尿量の減少が認められた。8000 ppm 群の雌雄では軽度な体重増加抑制、ALP および ALT の上昇がみられ、雄ではコレステロールおよびトリグリセリドの減少ならびに尿量の減少が認められた。病理組織学的変化として、20000 ppm 群雌雄で唾液腺（耳下腺）腺房細胞の限局性好塩基性変化に発現頻度増加とその程度の増強が認められた。

これらのことから、無毒性量は 2000 ppm（雄：141 mg/kg/day、雌：167 mg/kg/day）であると判断された。

表 12. 認められた主な非腫瘍性病変

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (ppm)	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
検 査 動 物 数		24	23	24	24	24	24	24	20
心臓 : 変性性心筋症	4	—	—	4	0	—	—	0	
頸部リンパ節 : 嚢胞変性	1	—	—	4	2	—	—	0	
腸間膜リンパ節 : 血管腫様変化	0	—	—	1	0	—	—	0	
胸腺 : うっ血/出血	0	—	—	1	0	—	—	0	
嚢胞	2	—	—	0	6	—	—	4	
唾液腺 : 単核細胞浸潤	0	—	0	1	2	—	0	1	
萎縮	0	—	0	1	0	—	0	0	
耳下腺腺房細胞の好塩基性変化	2	—	3	13**	2	—	6	15**	
肝臓 : 胆管増生	12	—	—	12	10	—	—	19*	
肝細胞壊死	15	—	—	16	4	—	—	4	
変異細胞巢—明細胞	2	—	—	1	0	—	—	0	
色素沈着増加	1	—	—	2	0	—	—	2	
脾臓 : 単核細胞浸潤	1	—	—	1	1	—	—	1	
外分泌の萎縮	0	—	—	1	1	—	—	2	
腎臓 : 水腎症 (片側性)	3	—	—	2	0	—	—	0	
慢性進行性糸球体腎症	23	—	—	23	6	—	—	7	
好酸性円柱出現	0	—	—	0	7	—	—	4	
尿細管内微小結石沈着	0	—	—	0	22	—	—	18	
尿細管色素沈着	0	—	—	0	0	—	—	2	
精巣 : 間質の浮腫	0	—	—	2	—	—	—	—	
精細管萎縮 (両側性)	0	—	—	1	—	—	—	—	
前立腺 : 前立腺炎	2	—	—	9*	—	—	—	—	
精子形成低下	0	—	—	1	—	—	—	—	
子宮 : 腺の拡張	—	—	—	—	1	—	—	3	
内腔拡張	—	—	—	—	6	—	—	4	
腺の扁平上皮化生	—	—	—	—	0	—	—	1	
子宮内膜炎	—	—	—	—	0	—	—	3	
嚢胞状内膜過形成	—	—	—	—	0	—	—	1	
下垂体 : 限局性細胞変化	2	—	—	1	1	—	—	1	
嚢胞	10	—	—	6	3	—	—	4	
色素沈着を伴う血管拡張	0	—	—	0	0	—	—	2	
副腎 : 血管拡張	1	—	—	0	14	—	—	6*	
坐骨神経 : 脱髄	13	—	—	10	5	—	—	4	
ハーダー腺 : 単核細胞浸潤	3	—	—	2	4	—	—	5	
皮膚 : 表皮嚢胞	0	—	—	0	0	—	—	1	
皮下組織 : 嚢胞	0	—	—	1	0	—	—	0	
尾 : 外傷 (肉眼所見で観察されたもの)	5	—	—	0*	0	—	—	0	

— : 検査しなかった。

雄では 39 週に死亡した 0 ppm 群 1 例、51 週に切迫屠殺した 20000 ppm 群 1 例を含む。

統計 : Fisher's exact test, *:p<0.05, **:p<0.01.

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

表 13. 認められた腫瘍性病変

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (ppm)	0	2000	8000	20000	0	2000	8000	20000
検 査 動 物 数		24	23	24	24	24	24	24	20
腸間膜リンパ節：血管腫 (B)		0	—	—	1	0	—	—	0
下垂体：腺腫 (B)		0	—	—	1	6	—	—	2
脾臓：血管腫 (B)		1	—	—	0	0	—	—	0
皮下組織：線維腫 (B)		0	—	—	1	0	—	—	0
脂肪腫 (B)		1	—	—	0	0	—	—	0
尾：線維肉腫 (M)		0	—	—	1	0	—	—	0
副腎：皮質の腺癌 (M)		1	—	—	0	0	—	—	0
脳：星状膠細胞腫 (M)		0	—	—	1	0	—	—	0
甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)		0	—	—	0	0	—	—	1
傍濾胞細胞腺腫 (B)		1	—	—	0	0	—	—	0
子宮：子宮内膜間質ポリープ (B)						1	—	—	2

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

—：検査しなかった。

雄では 39 週に死亡した 0 ppm 群 1 例ならびに 51 週に切迫屠殺した 20000 ppm 群 1 例を含む。

統計：Fisher's exact test で有意差なし。

3) グリホサート酸のラットを用いた 24 か月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No.T26)

試験機関:

報告書作成年: 2001 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 5 週齢、
各群の試験構成を下表に示した。

投 与 量 (ppm)		0	2000	6000	20000
雄	主群(発癌性試験群): 24 か月間投与	52	52	52	52
	中間屠殺群: 12 か月間投与	12	12	12	12
雌	主群(発癌性試験群): 24 か月間投与	52	52	52	52
	中間屠殺群: 12 か月間投与	12	12	12	12

投与期間 : 24 か月間投与

投与開始 1998 年 4 月 21 日~5 月 7 日、投与終了 2000 年 4 月

投与方法 : 検体を飼料中に 0、2000、6000 および 20000 ppm の濃度で混和し、24 か月間にわたって
随時摂食させた。検体混入飼料は 1 か月毎に調製した。飲料水は水道水を自由に摂取させ
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毎日観察した。

最終屠殺時の生存率を表1に示した。

雄については、試験終了時の生存率が25%という評価基準に近づいたため、計画屠殺より1週早い104週で屠殺した。雌については、105週の試験終了時に計画屠殺した。

雄の20000 ppm群における生存率は、統計学的に有意であった。これは、加齢雄ラットにみられる慢性腎症の程度が20000 ppm群では対照群に比して軽度であったことが、生存率が高かったことの一因と推察される。

雌における投与群の生存率については、統計学的に有意な差は認められなかった。

表1. 生存率

投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000
雄の生存率 (%) ^a	16/54 (30)	17/54 (31)	18/54 (33)	26/54 (48)
Kaplan-Meier の生存率の推定 ^b	0.40	0.44	0.42	0.56**
雌の生存率 (%) ^a	32/54 (59)	28/54 (52)	39/54 (72)	30/54 (56)
Kaplan-Meier の生存率の推定 ^b	0.62	0.56	0.77	0.57

a：発癌性試験群、最終屠殺時の生存率

b：発癌性試験群に中間屠殺群を含めた推定生存率

統計解析は Kaplan-Meier の生存率で実施した。

Logrank test (Peto & Pike, 1973), 群間比較*:p<0.02, 傾向検定+:p<0.03

一般状態； 全動物について一般状態を毎日観察し、詳細な一般状態の観察を毎週1回実施した。

20000 ppm群の雄で、トレー敷き紙の赤褐色着色の発現頻度に増加がみられ、同群の雌でも対照群より高頻度に観察された。加えて、1回のみであるものの20000 ppm群の雄3例および雌1例に赤色/褐色尿が観察された。

20000 ppm群雌雄の動物では、尿沈渣の検査で赤血球出現の程度が高かったことから赤褐色の着色および赤色/褐色尿は血尿と考えられる。また、20000 ppm群雄では尿 pH の低下がみられている。

その他には、投与に関連した一般状態は認められなかった。

表2 トレー敷き紙が赤褐色に着色した発現頻度

性別	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
投与量(ppm)								
赤褐色着色の発生頻度	44	35	43	425	10	24	22	46
赤褐色着色が観察されたケージ数	15/16	12/16	11/16	15/16	5/16	6/16	7/16	5/16

体重変化； 全動物について、試験開始前および 1～15 週間は毎週、その後は 2 週毎に体重を測定した。

雌雄とも 20000 ppm 群で対照群に比して有意な体重増加抑制が投与期間を通してみられ、雄では最大約 5%、雌では最大約 8%の低下を示した(表 3)。

2000 および 6000 ppm 群雌雄には投与に起因した体重変化はみられなかった。

表 3. 体重変化 (g)

性 別	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
13 週時	488.9 (100)	494.4 (101)	493.6 (101)	466.8** (95)	265.9 (100)	268.4 (101)	268.2 (101)	260.4** (98)
27 週時	596.0 (100)	604.5 (101)	604.5 (101)	567.4** (95)	299.5 (100)	301.8 (101)	299.5 (100)	290.5** (97)
53 週時	669.1 (100)	681.5 (102)	677.3 (101)	640.4** (96)	348.9 (100)	351.2 (101)	352.0 (101)	323.8** (93)
81 週時	668.1 (100)	671.5 (101)	650.5 (97)	641.7* (96)	406.8 (100)	415.5 (102)	415.2 (102)	375.2** (92)
104 週時	592.1 (100)	569.9 (96)	565.0 (95)	560.0 (95)	391.0 (100)	398.7 (102)	384.7 (98)	374.7 (96)

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

摂餌量および食餌効率； 摂餌量を 1～14 週および 16 週目、その後は 4 週間毎にケージ毎に測定し、1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また、1～12 週の食餌効率 (飼料 100 g 当りの体重増加量) を算出した。

摂餌量については、20000 ppm 群雌雄で試験前半の 1 年を通して摂餌量の減少が認められた。雄の 20000 ppm 群では、試験開始 6 か月間に統計学的有意差がみられ、最大 6%の減少であった。雌の 20000 ppm 群では、試験開始 11 週まで (約 5%の低下) と試験 40～56 週 (約 6%の低下) に統計学的有意差がみられた(表 4-a)。

2000 および 6000 ppm 群雌雄には、投与に関連した変動は認められなかった。

食餌効率 (1～12 週間) については、20000 ppm 群雌雄の 1～4 週間および雄の 1～12 週間の食餌効率に有意な低下が認められた(表 4-b)。20000 ppm 群雌の 9-12 週間の食餌効率では有意な増加が認められた。

2000 および 6000 ppm 雌雄の食餌効率には投与に起因した変動は認められなかった。

表 4-a. 摂餌量 (g)

性 別	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
1 週時	26.1 (100)	26.2 (100)	25.9 (99)	25.1** (96)	21.3 (100)	21.2 (100)	20.8 (98)	20.3** (95)
13 週時	31.0 (100)	31.2 (101)	31.4 (101)	29.8** (96)	21.4 (100)	21.4 (100)	21.4 (100)	20.9** (98)
24 週時	30.0 (100)	30.6 (102)	30.5 (102)	29.5 (98)	21.1 (100)	21.0 (100)	21.0 (100)	20.6 (98)
52 週時	28.2 (100)	28.4 (101)	28.0 (99)	26.9** (95)	20.3 (100)	20.2 (100)	20.9 (103)	19.1** (94)
100 週時	26.1 (100)	26.1 (100)	25.3 (67)	25.8 (99)	22.0 (100)	22.1 (100)	21.8 (99)	21.5 (98)

() 内は対照群に対する変動率(%)を示す。

統計：Student's t-test, **:p<0.01.

表 4-b. 食餌効率 (g growth/100g food)

性 別	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
1-4 週	22.21 (100)	22.44 (101)	22.66 (102)	21.35** (96)	13.18 (100)	13.28 (101)	13.17 (100)	12.42** (94)
5-8 週	10.54 (100)	10.37 (98)	10.57 (100)	10.18 (97)	4.88 (100)	4.93 (101)	5.25 (108)	5.13 (105)
9-12 週	6.56 (100)	6.93 (106)	6.64 (101)	6.55 (100)	2.96 (100)	3.13 (106)	3.29 (111)	3.32* (112)
1-12 週	12.93 (100)	13.02 (101)	13.05 (101)	12.53** (97)	7.02 (100)	7.13 (102)	7.26 (103)	6.95 (99)

() 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.

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は、表 5 のとおりであった。

表 5. 検体摂取量

投与量 (ppm)		2000	6000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	121	361	1214
	雌	145	437	1498

機能検査； 中間層殺群の全生存動物を対象として、試験 52 週時に詳細な症状観察を実施し、着地開脚幅測定、筋力試験（前-後肢の握力測定）、感覚機能試験（刺激からの尾回避時間測定）および自発運動量を測定した。

表 6 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

詳細な症状観察、筋力試験（前-後肢の握力測定）、感覚機能試験（尾回避時間の測定）および自発運動量には、雌雄とも投与に関連した影響は認められなかった。

着地開脚幅測定において 20000 ppm 群雌で統計学的有意差がみられた。しかしながら、雄では着地開脚幅に影響がみられず、他の機能検査においても投与に関連した影響がみられていないことから、雌の 20000 ppm 群でみられた着地開脚幅の低下は投与に関連したものではないと考えられる。

表 6. 機能検査 (52 週時)

性 別	雄			雌		
投与量(ppm)	2000	6000	20000	2000	6000	20000
着地開脚幅						85 ↓

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。

血液学的検査 ; 試験第 14、27 週および 53 週目には各群雌雄 13 匹について尾静脈から、53 週時中間屠殺動物ならびに投与終了時には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)、赤血球分布幅、白血球数、白血球百分率、赤血球形態検査、血小板数、網赤血球数、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 7 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

雌雄各群に統計学的有意差が認められたが、これらは用量相関性がみとめられないこと、変動の幅が小さいこと、経時的変動が認められないこと、または関連する項目に変化が認められないことから投与に関連したものととは考えられなかった。

53 週中間屠殺群の雌において、ヘモグロビン濃度の増加および血小板数の低下が全投与群にみられたが、用量相関性がみられないこと、他の検査時期にこれらの変動がみられず一過性の変化であることから、投与に起因したものではないと考えられた。

表 7. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
		投与量(ppm)	2000	6000	20000	2000	6000
14 週 時	赤血球数						95↓
	ヘモグロビン濃度						96↓
	ヘマトクリット値						96↓
	RDW						112↑↑
	網赤血球数						201↑↑
	リンパ球比				118↑↑		
27 週 時	ヘマトクリット値		103↑				
	好酸球比			131↑			
	血小板数						91↓
53 週 中 間 屠 殺	赤血球数				104↑		
	ヘモグロビン濃度				105↑↑	104↑	104↑↑
	ヘマトクリット値				104↑		
	白血球数			115↑			
	好中球比			142↑↑			66↓
	単球比		147↑↑				
	好酸球比						68↓
	LUC 比		137↑				
	血小板数					93↓	90↓↓
APTT					91↓		
53 週 時	赤血球数	97↓	95↓↓				
	ヘモグロビン濃度	98↓	96↓↓	99↓↓			
	ヘマトクリット値		96↓↓				
	白血球数	119↑↑					
	リンパ球比	115↑					
79 週 時	赤血球数	94↓					
	白血球数	131↑↑					
	好中球比	141↑					
	リンパ球比	130↑↑					
終 了 時	好酸球比	138↑					
	単球比					146↑	
	LUC 比					249↑	

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。

LUC ; 大型非染色球

血液生化学的検査 ; 試験第 14、27、53 週および 79 週目には各群雌雄 13 匹について尾部静脈から、53 週時中間屠殺動物ならびに投与終了時には全生存動物を対象として心臓突刺により採取した血液から得られた血漿 (抗凝固剤としてヘパリンを使用) を用いて以下の項目を測定した。

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

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

表 8 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 群では、ALP の増加が雌雄で 79 週まで、ALT の上昇が雄では 79 週まで、雌では 14、79 および 105 週時に、さらに雄では、AST の上昇が 53 週時まで、総ビリルビンの増加が試験期間を通して、トリグリセリドの減少が 53 週まで、コレステロールの減少が 53 週以降に認められた。

6000 ppm 群では、ALP の増加が雌雄で 53 週時まで、ALT の上昇が雌で試験期間を通して認められた。

2000 ppm 群雌雄では、投与に起因した変化は認められなかった。

雌においてクレアチニンの低下が、14 週では 6000 と 20000 ppm 群に、27 週時では全投与群にみられたが、この変化はこれ以降の検査では認められていないことから毒性学的意義はないものと考えられる。

[申請者注] :

表 8. 血液生化学的検査

検査時期	性別	雄			雌			
		投与量(ppm)	2000	6000	20000	2000	6000	20000
14週時	クレアチニン					96↓	95↓↓	
	トリグリセリド			84↓				
	アルブミン					103↑		
	総ビリルビン			150↑↑			123↑	
	ALP		121↑↑	165↑↑		157↑↑	171↑↑	
	GGT			61↓				
	ALT		128↑↑	151↑↑		127↑	128↑	
	AST			137↑				
	クレアチニンキナーゼ		116↑	126↑↑			130↑↑	
	ナトリウム					101↑		
	カリウム						93↓	
	塩素					101↑		
	カルシウム	101↑						
	無機リン			108↑				
27週時	クレアチニン			96↓	96↓	97↓	93↓↓	
	グルコース	91↓↓	87↓↓	90↓↓	112↑↑	108↑		
	総タンパク				103↑			
	トリグリセリド			81↓		81↓		
	総ビリルビン			126↑↑				
	ALP		122↑↑	167↑↑		137↑↑	168↑↑	
	ALT		(127)	137↑		133↑		
	ナトリウム				99↓			
	カリウム	108↑↑	107↑↑					
	塩素				99↓			
	カルシウム					98↓	98↓↓	
	無機リン			114↑↑			116↑↑	
	53週中間屠殺	尿素	109↑					
		コレステロール			82↓			
総ビリルビン				128↑				
ALP			(117)	133↑↑		150↑	176↑↑	
GGT			137↑					
ALT			(126)	159↑↑		136↑		
AST				147↑				
クレアチニンキナーゼ					173↑			
無機リン				123↑↑		90↓	86↓↓	
53週時	尿素					113↑↑		
	アルブミン	104↑		104↑				
	A/G 比			108↑				
	コレステロール			81↓↓				
	トリグリセリド			75↓				
	総ビリルビン			132↑↑			124↑↑	
	ALP		120↑↑	155↑↑	104↑	165↑↑	187↑↑	
	ALT		(123)	159↑↑		135↑		
	AST			(144)		144↑	141↑	
	クレアチニンキナーゼ						120↑	
	カリウム					106↑		
カルシウム					98↓	97↓↓		
79週時	コレステロール		85↓	76↓↓				
	総ビリルビン			128↑				
	ALP	122↑		170↑↑		159↑↑	156↑↑	
	ALT		148↑↑	153↑↑			129↑	
	クレアチニンキナーゼ						129↑↑	
	カルシウム			97↓				
終了時	コレステロール			85↓				
	ALT						130↑↑	
	カリウム			92↓	108↑↑			

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、26、52、78 週および試験終了時（雄は 98 週時、雌は 104 週時）に各群雌雄 13 匹を対象として、一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血および沈渣

表 9 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。

尿 pH の低下が試験期間を通して認められた（表 9-a）。また、潜血の程度増強ならびに沈渣中の赤血球に程度増強が 20000 ppm 群雄で観察され、同群の雌でも同様の変化が少数例に認められた（表 9-b）。

その他に認められた統計学的有意差は、用量相関性がみられず、かつ経時的変動がみられないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 9-a. 尿検査

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		2000	6000	20000	2000	6000	20000
13 週	尿 pH			92↓↓			
26 週	尿 pH			91↓↓			
52 週	尿 pH			90↓↓			
78 週	尿量				145↑		
	尿比重	101↑					
	尿 pH			87↓↓			

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。

表 9-b. 尿検査（試験紙で検出された潜血と沈渣中に観察された赤血球の程度）

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000	
13 週	潜血	++/+++	0	3	4	8	0	1	1	3
	赤血球	++/+++	0	1	2	9	0	1	0	3
26 週	潜血	++/+++	3	2	2	9	0	0	0	2
	赤血球	++/+++	1	0	1	8	0	0	0	2
52 週	潜血	++/+++	0	1	1	9	0	1	1	3
	赤血球	++/+++	0	1	2	9	0	0	0	3
78 週	潜血	++/+++	0	0	1	10	0	0	0	2
	赤血球	++/+++	1	0	2	9	0	0	0	2
98/	潜血	++/+++	1	0	2	8	1	0	0	4
104週	赤血球	++/+++	2	0	2	8	1	1	2	5

検査動物数 : 13 例

表中の数値は++と+++が観察された動物数の合計を示す。

眼科検査； 主群の動物を用いて、試験開始前は全動物を対象として、52 週時および試験終了時（雄は 98 週時、雌は 102 週時）には、対照群と 20000 ppm 群の動物を対象として実施した。雌雄とも投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量； 53 週時および投与終了時（雄では 104 週時、雌では 105 週時）に屠殺した動物を対象として、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、心臓、脾臓、精巣上体、精巣、卵巣、子宮

表 10 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。

肝臓重量の低下が 20000 ppm 群に認められ、雄では 53 週時に、雌では 53 および 104 週時に認められた。副腎重量の低下が雌で認められ、53 週時では 6000 および 20000 ppm 群で、104 週時では 20000 ppm 群で認められた。卵巣の実重量低下（53 週時）および子宮の補正重量低下（104 週時）が 20000ppm 群雌でみられた。

雄では、精巣の重量低下が 104 週時の全投与群で認められたが、用量相関性がみられず、病理組織学的検査において関連した影響がみられていないことから、精巣重量低下の毒性的意義は乏しいと考えられた。また、6000 ppm 群雄に腎臓重量の増加（53 週時）がみられたが、20000 ppm 群で変化がみられていないことから、偶発的変動と考えられた。

表 10. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		2000	6000	20000	2000	6000	20000
53 週 時 屠 殺	最終体重		99	107	92	101	100	89
	腎臓	実重量		115↑↑				
		補正重量#		111↑				
	肝臓	実重量			87↓↓			90↓
		補正重量			93↓			
	副腎	実重量					83↓	82↓↓
		補正重量					88↓	86↓↓
	心臓	体重比				96↓↓		
	脳	体重比			109↑			
	卵巣	実重量	—	—	—			79↓
104/ 105 週 時 屠 殺	最終体重		98	97	96	101	98	93
	肝臓	実重量						89↓
	副腎	実重量						85↓↓
	精巣	体重比						107↑↑
		実重量	83↓↓	89↓	90↓	—	—	—
		補正重量	79↓↓	86↓		—	—	—
	子宮	体重比	85↓			—	—	—
		補正重量	—	—	—			35↓

#：補正重量、最終体重を共変量とした平均調整値、 —：該当せず。

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；試験 53 週時屠殺群および慢性毒性/発がん性試験群の全動物を対象として実施した。

表 11 に観察された主な肉眼的病理所見を示した。

投与に関連した肉眼的病理所見として、雄の 6000 および 20000 ppm 群で腎臓の腫大、肝臓の隆起および前立腺の硬化に発現頻度の軽度増加が、ならびに精巣の小型化に頻度減少が認められた（表 11）。

また、雄の 20000 ppm 群では、斑状肺と嚢胞状の頸部リンパ節に発現頻度増加が、同群の雌では、脳底部圧迫と尾の短小に発現頻度増加が、下垂体の赤色斑、赤色で腫大した胸腺リンパ節（6000 ppm 群でも）ならびに眼の混濁に発現頻度減少が認められたが、これらの変化は、病理組織学的には投与に関連しないと考えられた所見であったことから投与に関連があるとは考えられなかった。

その他に観察された肉眼的病理所見は、対照群と投与群との間に差はなく、通常ラットで自然発生的にみられる所見と同様であり、投与に起因するものではなかった。

表 11. 観察された主な肉眼的病理所見

性 別	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
投与量 (ppm)								
動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
腎臓 : 腫大	4	3	1	6	0	0	1	0
肝臓 : 隆起(1 個)	1	1	3	5	1	2	2	0
隆起(多数)	0	0	0	0	1	1	0	0
前立腺 : 硬化	0	0	1	3	—	—	—	—
精巣 : 小型化	8	9	4	4	—	—	—	—
肺 : 斑状	1	2	1	5	1	1	1	0
頸部リンパ節 : 嚢胞状	0	0	0	4	1	0	0	1
胸腺リンパ節 : 赤色で腫大	2	3	2	2	6	5	1	1
脳 : 底部圧迫	3	3	3	5	7	8	9	12
下垂体 : 赤色斑	1	1	0	1	13	12	10	7
眼 : 混濁	7	7	5	7	14	15	16	9
尾 : 短小	7	4	1	3	4	2	2	12

統計：Fisher's exact test で有意差なし（申請者が実施）

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。

脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨(膝関節を含む)、胸骨、骨髄(大腿骨)、心臓、大動脈、鼻腔、喉頭、咽頭、気管、肺、唾液腺(耳下腺、顎下腺)、食道、胃、小腸、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上部、前立腺、精囊、子宮(頸部を含む)、卵巣、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脳、脊髄、坐骨神経、眼(網膜と眼神経を含む)、ハーダー腺、涙腺、乳腺(雌)、皮膚、随意筋、肉眼的病変部

(非腫瘍性病変)

観察された主な非腫瘍性病変を表 18 に示した。

投与に関連した変化：

肝臓：胆管増生の発現頻度に増加傾向が、雄の 20000 ppm 群で 53 週中間屠殺時および最終屠殺時にみられた(表 12)。胆管増生の程度に増強はみられなかった。

また、20000 ppm 群雄で肝臓の炎症の発現頻度に軽微な増加が認められた。

表 12. 投与に関連した肝臓の所見

性 別	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
胆管増生								
53 週屠殺動物	8	9	9	12	9	11	10	11
軽微度	6	8	7	9	8	7	9	8
軽度	1	1	2	3	1	4	1	3
中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
途中死亡動物	32	31	28	26	16	20	11	20
軽微度	8	6	7	4	11	10	7	10
軽度	12	12	10	7	2	10	4	10
中等度	4	10	5	11	3	0	0	0
顕著	8	3	6	4	0	0	0	0
最終屠殺動物	16	17	18	26	30	27	38	30
軽微度	4	3	2	7	20	12	18	19
軽度	8	3	8	12	9	13	19	10
中等度	2	4	5	5	1	2	1	1
顕著	2	7	3	2	0	0	0	0
全動物	56	57	55	64	55	58	59	61
軽微度	18	17	16	20	39	29	34	37
軽度	21	16	20	22	12	27	24	23
中等度	7	14	10	16	4	2	1	1
顕著	10	10	9	6	0	0	0	0
肝臓の炎症								
軽微度	8	6	9	13	6	7	4	6
軽度	7	6	9	9	6	7	3	5
軽度	1	0	0	4	0	0	1	1

統計：Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test で有意差なし。

腎臓： 20000 ppm 群の雄で、腎乳頭部に石灰沈着および移行上皮過形成を伴う壊死の発現頻度に有意な増加が、さらに、腎乳頭部の石灰沈着ならびに移行上皮過形成のみの変化においても発現頻度に軽度増加がみられた（表 13）。腎乳頭部の壊死（石灰沈着および移行上皮過形成を伴う）は 20000 ppm 群の雌でも認められたが、その程度は軽度であった。また、腎乳頭部の出血も 20000 ppm 群雌雄で各 2 例に認められた。

表 13. 投与に関連した腎臓の所見

性 別	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
腎乳頭の壊死（石灰沈着、移行上皮過形成を伴う）								
53 週屠殺動物	0	0	0	1	0	0	0	0
軽 微	0	0	0	1	0	0	0	0
途中死亡動物	0	1	0	4	0	1	0	1
軽 微	0	0	0	1	0	0	0	0
軽 度	0	0	0	1	0	0	0	0
中 等 度	0	0	0	1	0	0	0	1
顕 著	0	1	0	1	0	1	0	0
最終屠殺動物	0	0	0	9	0	0	2	4
軽 微	0	0	0	6	0	0	2	3
軽 度	0	0	0	2	0	0	0	0
中 等 度	0	0	0	1	0	0	0	1
全 動 物	0	1	0	14*	0	1	2	5
軽 微	0	0	0	8	0	0	2	3
軽 度	0	0	0	3	0	0	0	0
中 等 度	0	0	0	2	0	0	0	2
顕 著	0	1	0	1	0	1	0	0
腎乳頭石灰沈着	1	2	0	5	1	1	0	3
移行上皮過形成	2	3	0	5	3	1	0	1
腎乳頭の出血	0	1	0	2	0	0	0	2

統計：Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test、*:p<0.01.

[申請者注]：

表 14. 慢性進行性糸球体腎症の程度（雄）

性 別	雄			
	0	2000	6000	20000
投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000
検査動物数	64	64	64	64
慢性進行性糸球体腎症	60	64	60	60
軽 微	21	22	12	22
軽 度	13	15	17	21
中 等 度	11	10	9	10
顕 著	15	17	22	7

統計：Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test で有意差なし。

投与に関連したその他の変化として、20000 ppm 群の雄で、歯根周囲の炎症および前立腺の炎症に発生頻度増加が、精巣の精細管上皮の変性に発生頻度低下が認められた(表 15)。

表 15. 投与に関連したその他の所見

性 別	雄			
	投与量 (ppm)	0	2000	6000
検査動物数	64	64	64	64
歯根周囲の炎症	25	27	23	42*
精巣：精細管上皮の変性 (片側性)	18	13	18	5*
精細管上皮の変性 (両側性)	10	7	7	8
前立腺：炎症	13	22	23	37*

統計：Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test、*: $p < 0.01$.

投与とは関連しない変化：

腎臓：雄の 6000 および 20000 ppm 群では対照群に比して水腎症の発現頻度に軽度増加がみられたが、同齡ラットの背景データの範囲内にあることから投与に関連した変化ではないと考えられる(表 16)。

肝臓：雄の 6000 および 20000 ppm 群において肝細胞空胞化(脂肪沈着)の発現頻度が対照群に比して高頻度にみられたが、同齡ラットの背景データ以下であることから投与に関連した変化ではないと考えられる(表 16)。

膵臓：雄の 20000 ppm 群において外分泌腺の過形成が対照群に比して高頻度であったものの、同齡ラットの背景データの範囲内にあることから投与に関連した変化ではないと考えられる(表 16)。

これらの変化以外にも非腫瘍性病変が認められたが、それらは Alpk:AP₅D ラット(Wistar 由来)に通常観察される所見であり、その発現頻度、分布および形態学的特徴のいずれにも投与との関連性を示唆するものではなかった。

表 16. 投与に関連しない変化と背景データ (雄)

性 別	雄				背景データ (10 試験)
	投与量 (ppm)	0	2000	6000	
検査動物数	64	64	64	64	
腎臓：水腎症 (片側性)	4	4	7	7	2 - 16 例
水腎症 (両側性)	0	0	3	2	0 - 4 例
肝臓：肝細胞空胞化 (脂肪沈着)	6	7	11	11	12 - 32 例
膵臓：外分泌腺過形成	6	8	9	15	5 - 17 例

統計：Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test で有意差なし

〈腫瘍性病変〉

表 19 に認められた全ての腫瘍性病変を示した。

肝臓： 雄の 20000 ppm 群で肝細胞腺腫が 5/64 例に認められた（表 17）。統計学的解析を実施したところ、Peto の傾向検定では有意であったが、Fisher's exact test では有意差はみられなかった。また、前腫瘍性病変や腺癌はみられておらず、肝細胞腺腫の発生時期をみると 2 年の試験期間の後期あるいは最終屠殺時に観察され、発生時期に早期化は認められなかった。これらのことを考慮して雄の 20000 ppm 群でみられた肝細胞腺腫の発現は投与に関連したものではないと考えられた。

表 17. 肝細胞腫瘍

性 別	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
肝細胞腺腫	0	2	0	5+	0	0	1	0
53 週中間屠殺動物	0	0	0	0	0	0	0	0
途中死亡動物	0	2	0	3	0	0	0	0
最終屠殺動物	0	0	0	2	0	0	1	0

統計：Peto の傾向検定、+: $p < 0.05$, Fisher's exact test で有意差なし

その他に認められた腫瘍の発生は対照群と投与群との間に差異はなく、また、組織型についても Alpk:AP₂SD ラット (Wistar 由来) に通常観察される所見であり、その発生頻度および分布のいずれにも投与との関連性を示唆するものではなかった。

以上の結果、グリホサート酸の 24 か月間飼料混入投与による反復経口毒性/発がん性試験の影響として、20000 ppm 群では、雄の生存率が高く、雌雄では体重増加抑制および摂餌量の低下がみられた。またトレー敷き紙に赤褐色着色の頻度増加がみられた。血液生化学的变化として、雌雄で ALT の上昇、雄で AST の上昇、総ビリルビンの増加、トリグリセリドおよびコレステロールの減少が認められた。尿の変化として、雌雄で潜血の程度ならびに沈渣中の赤血球の程度に増強が、雄で尿 pH の低下がみられた。臓器重量の変化として、雌雄で肝臓重量の低下、雌で副腎重量の低下が認められた。6000 ppm 群では、雌雄で ALP の増加、雌で ALT の上昇と 53 週時に副腎重量の低下が認められた。病理組織学的変化として、20000 ppm 群の雄で胆管増生、肝臓の炎症、歯根周囲の炎症および前立腺の炎症に発生頻度増加が認められた。同群雌雄では、腎乳頭壊死 (石灰沈着および移行上皮過形成を伴う) の発現頻度増加が認められた。

これら 20000 ppm 群雌雄で認められた腎乳頭壊死、前立腺の炎症、歯根周囲の炎症、尿 pH の低下、

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

血尿は本剤が酸性であることに起因した変化と考えられる。また、20000 ppm 群雄では対照群に比して高い生存率であったが、これは摂餌量の低下および体重増加抑制がみられ、慢性進行性糸球体腎症の程度が軽度であったことに起因したものと考えられる。

20000ppm 群でトレー敷き紙に赤褐色の着色がみられたが、同群で認められた血尿に起因した変化と考えられたことから、敷き紙の赤褐色着色には毒性学的意義はないと考えられる。

これらのことから、本試験における無毒性量は 2000 ppm（雄：121 mg/kg/day、雌：145 mg/kg/day）であると判断された。また、発癌性は認められず、神経毒性への影響も認められなかった。

表 18-a. 53 週中間屠殺動物で認められた主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
53 週 時 中 間 屠 殺 動 物	検 査 動 物 数	11	11	11	12	12	12	12	11
	鼻腔：歯根周囲の炎症	5	2	2	3	6	5	5	1
	咽頭：粘液下組織腺拡張	5	3	2	3	3	3	5	2
	肺：肺胞マクロファージ浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	腺胃：腺拡張	6	4	4	5	3	0	4	3
	肝臓：胆管増生	8	9	9	12	9	11	10	11
	肝臓の炎症	5	2	7	8	0	2	0	2
	肝海綿状変性	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓：外分泌腺の萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
	心臓：退行性心筋変性	6	7	5	5	2	2	2	0
	腎臓：水腎症（片側性）	1	0	0	2	0	1	0	0
	水腎症（両側性）	0	0	1	0	0	0	0	0
	慢性進行性糸球体腎症	11	11	11	11	8	7	7	4
	好酸性円柱出現	0	0	0	1	0	3	2	1
	尿管管内微小結石沈着	0	0	0	0	12	11	11	7
	腎盂尿結石形成	0	1	0	2	0	0	0	0
	移行上皮過形成	1	1	0	0	1	0	0	0
	腎乳頭部 壊死/石灰沈着/移行上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎乳頭部石灰沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣：片側性の精細管上皮変性	1	0	1	1	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	0	0	0	1	—	—	—	—
	精巣上部：精子細胞減少	1	0	1	0	—	—	—	—
	前立腺：前立腺炎	1	4	4	8	—	—	—	—
	子宮：内膜過形成	—	—	—	—	4	3	1	1
	脾臓：髓外造血亢進	0	0	0	1	0	0	1	1
	へモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺：うっ血/出血	0	0	2	3	0	0	0	2
	上皮嚢胞	1	2	3	2	6	8	7	6
	坐骨神経：脱髄	10	9	10	10	8	10	11	10
	下垂体：嚢胞	7	4	6	7	4	7	2	2
	限局性細胞変化	1	1	0	0	0	0	1	1
	副腎：血管拡張	0	0	1	1	8	4	7	3
	皮質空胞化	2	0	2	1	0	0	0	0
甲状腺：傍濾胞細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	
眼：白内障	0	1	0	1	0	0	0	0	
網膜変性	0	1	0	1	0	0	1	0	
涙腺：萎縮	3	5	2	0	0	0	1	0	
単核細胞浸潤	0	0	0	0	2	2	0	0	
ハーダー腺：単核細胞浸潤	0	1	1	0	0	1	1	1	
ポルフィリン色素増加	0	0	2	1	0	0	0	1	
乳腺：び慢性過形成	—	—	—	—	12	12	12	11	
皮膚：棘細胞増生/角化亢進	0	0	0	0	1	0	0	0	
上皮の壊死/炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	
腹腔：脂肪壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計：Fisher's exact test で有意差なし

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

表 18-b. 主群で認められた主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
	検査動物数	37	36	35	26	20	24	13	23
途	鼻腔：歯根周囲の炎症	13	15	10	16	5	8	5	9
	咽頭：粘液下組織腺拡張	2	1	1	1	0	0	0	0
	肺：肺マクロファージ浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
中	慢性間質性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	出血	2	0	1	0	1	1	0	1
	唾液腺：単核細胞浸潤	1	0	0	1	0	0	0	0
死	腺胃：腺拡張	12	8	13	9	3	5	1	8
	肝臓：胆管増生	32	31	28	26	16	20	11	20
	肝臓の炎症	2	4	2	2	2	1	1	1
亡	肝細胞空胞化（脂肪沈着）	4	4	10	6	4	3	4	4
	肝海綿状変性	6	8	4	5	0	0	1	0
	肝細胞壊死	1	2	3	2	2	0	0	2
動	血管拡張	5	1	3	1	0	1	0	1
	膵臓：外分泌腺の萎縮	2	0	0	0	0	0	1	1
	外分泌腺の過形成	4	4	5	4	0	0	0	1
物	心臓：退行性心筋変性	30	28	28	31	12	15	6	8
	大動脈：鈣質沈着	4	5	10	2	1	0	0	0
	腎臓：水腎症（片側性）	2	4	7	1	3	3	0	1
	水腎症（両側性）	0	0	2	2	1	0	0	1
	慢性進行性糸球体腎症	33	36	32	21	11	18	10	15
	好酸性円柱出現	1	0	1	1	5	3	2	1
	尿管管内微小結石沈着	0	0	0	0	15	17	11	23
	腎盂尿結石形成	3	2	2	0	1	1	0	1
	移行上皮過形成	1	1	0	5	1	1	0	0
	腎乳頭部 壊死/石灰沈着/移行上皮過形成	0	1	0	4	0	1	0	1
	腎乳頭部石灰沈着	0	1	0	4	1	0	0	0
	尿管石石灰沈着	0	1	0	2	0	1	0	0
	腎乳頭部出血	0	1	0	1	0	0	0	0
精巣：片側性の精細管上皮変性		11	6	12	1	—	—	—	—
	両側性の精細管上皮変性	10	6	7	5	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	2	1	1	0	—	—	—	—
精巣上体：精子細胞減少	10	9	16	2	—	—	—	—	
前立腺：前立腺炎	7	12	12	11	—	—	—	—	
卵巣：萎縮	—	—	—	—	2	2	2	1	
子宮：内膜過形成	—	—	—	—	1	0	0	2	
腺拡張	—	—	—	—	4	6	2	7	

統計：Fisher's exact test で有意差なし。

表 18-b. 主群で認められた主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
	検査動物数	37	36	35	26	20	24	13	23
途	脾臓：髄外造血亢進	17	15	19	9	5	12	4	8
	ヘモジデリン沈着	0	2	0	0	1	0	2	3
	胸腺：うっ血/出血	8	6	4	2	0	3	1	1
	上皮嚢胞	14	17	9	5	15	14	6	13
	萎縮	6	4	4	3	3	2	0	3
	脳：水頭症	2	1	0	1	2	0	2	0
中	坐骨神経：脱髄	31	33	33	26	20	23	12	19
	下垂体：嚢胞	18	12	17	9	5	3	3	4
	限局性細胞変化	4	2	3	3	0	2	2	2
死	副腎：血管拡張	1	0	2	0	20	24	11	19
	単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮質空胞化	9	9	10	8	0	1	0	1
亡	髄質過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺：傍濾胞細胞過形成	1	0	2	1	1	2	3	2
	上皮小体：過形成	9	8	14	7	0	0	0	0
動	限局性過形成	0	1	0	1	0	0	0	0
	被膜下線維化	5	3	6	1	0	0	0	0
	骨格筋：退行性筋変性	3	4	0	0	0	0	0	0
	眼：白内障	6	3	1	5	2	4	4	7
物	網膜変性	3	2	0	1	1	1	1	0
	涙腺：萎縮	20	14	18	11	2	0	0	1
	単核細胞浸潤	2	0	0	1	1	0	0	0
	ハーダー腺：単核細胞浸潤	4	1	0	1	0	0	0	1
	ポルフィリン色素増加	9	8	11	1	0	1	1	1
	乳腺：び慢性過形成	—	—	—	—	16	21	8	11
	皮膚：棘細胞増生/角化亢進	2	5	1	1	2	1	1	1
	上皮の壊死/炎症	5	8	1	2	1	0	1	1
	四肢：上皮の壊死/潰瘍/炎症	2	3	3	0	0	0	0	0
	棘細胞増生/角化亢進	6	7	2	3	0	1	0	1

統計：Fisher's exact test で有意差なし。

表 18-c. 主群で認められた主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
	投与量 (ppm)								
	検 査 動 物 数	16	17	18	26	32	28	39	30
最	鼻腔：歯根周囲の炎症	7	10	11	23	7	11	22	18
	咽頭：粘液下組織腺拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺：肺泡マクロファージ浸潤	0	0	0	0	3	0	1	0
	出血	1	3	14	4	7	11	10	11
終	唾液腺：過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺房細胞好塩基性化	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺胃：腺拡張	15	9	14	22	28	26	30	25
	肝臓：胆管増生	16	17	18	26	30	27	38	30
屠	肝臓の炎症	1	0	0	3	4	4	3	3
	肝細胞空胞化 (脂肪沈着)	2	3	1	5	3	2	2	2
	肝海綿状変性	2	5	2	6	4	1	3	3
	血管拡張	1	0	1	0	0	0	2	1
殺	膵臓：外分泌腺の萎縮	0	3	0	1	2	0	1	1
	外分泌腺の過形成	2	4	4	11	1	0	2	1
	島細胞過形成	1	0	0	1	0	0	0	2
	心臓：退行性心筋変性	12	13	14	20	18	17	21	12
動	腎臓：水腎症 (片側性)	1	0	0	4	2	0	3	1
	水腎症 (両側性)	0	0	1	0	0	0	2	0
	慢性進行性糸球体腎症	16	17	17	26	30	27	36	27
	好酸性円柱出現	0	0	0	0	2	0	1	1
物	尿細管内微小結石沈着	0	0	0	0	27	22	36	24
	腎盂尿管結石形成	0	0	1	3	3	1	0	1
	移行上皮過形成	0	1	0	0	1	0	0	1
	腎乳頭部 壊死/石灰沈着/移行上皮過形成	0	0	0	9	0	0	2	4
	腎乳頭部石灰沈着	0	1	0	0	0	1	0	3
	腎乳頭部出血	0	0	0	1	0	0	0	2
	精巣：片側性の精細管上皮変性	6	7	5	3	—	—	—	—
	両側性の精細管上皮変性	0	1	0	5	—	—	—	—
精巣	ライディッヒ細胞過形成	3	2	0	2	—	—	—	—
	精巣上部：精子細胞減少	4	4	5	6	—	—	—	—
	精子肉芽腫	1	0	0	2	—	—	—	—
	前立腺：前立腺炎	5	6	7	18	—	—	—	—
卵巣	卵巣：萎縮	—	—	—	—	1	2	6	3
	子宮：内膜過形成	—	—	—	—	4	1	1	4
	内腔拡張	—	—	—	—	15	10	12	15

統計：Fisher's exact test で有意差なし。

表 18-c. 主群で認められた主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
最	検 査 動 物 数	16	17	18	26	32	28	39	30
	脾臓：髄外造血亢進	4	5	3	6	7	9	19	8
	ヘモジデリン沈着	0	1	1	2	2	1	1	1
	胸腺：うっ血/出血	0	1	0	0	0	1	0	0
	上皮嚢胞	7	2	2	6	22	21	30	20
	萎縮	1	1	1	1	0	0	0	0
終	脳：水頭症	0	0	0	0	1	0	1	0
	坐骨神経：脱髄	16	17	18	26	31	28	39	30
	下垂体：嚢胞	13	14	16	22	9	7	14	5
屠	限局性細胞変化	2	2	2	0	1	1	3	0
	副腎：血管拡張	3	1	0	1	32	26	37	27
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮質空胞化	7	10	10	15	0	2	5	2
	髄質過形成	2	0	2	2	0	2	1	0
殺	甲状腺：傍濾胞細胞過形成	0	1	4	2	7	6	9	4
	上皮小体：過形成	5	3	4	4	0	1	0	0
	限局性過形成	0	3	1	3	3	0	2	1
	被膜下線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
動	骨格筋：退行性筋変性	4	5	6	10	0	0	4	0
	眼：白内障	8	10	11	13	17	10	16	12
	網膜変性	1	0	0	0	2	0	5	0
	涙腺：萎縮	13	11	13	15	1	3	0	1
	単核細胞浸潤	3	0	0	4	1	3	2	3
物	ハーダー腺：単核細胞浸潤	2	0	2	4	6	4	5	2
	ポルフィリン色素増加	6	8	5	7	2	3	6	4
	乳腺：び慢性過形成	—	—	—	—	29	27	38	29
	皮膚：棘細胞増生/角化亢進	0	2	0	2	0	0	2	1
	上皮の壊死/炎症	0	1	1	2	0	0	1	1
	腹腔：脂肪壊死	0	0	0	0	0	2	0	0
	四肢：上皮の壊死/潰瘍/炎症	2	0	1	2	0	2	0	0
	棘細胞増生/角化亢進	1	3	1	6	0	2	1	3

統計：Fisher's exact test で有意差なし。

表 18-d. 認められた主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
全	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
	鼻腔：歯根周囲の炎症	25	27	23	42*	18	24	32	28
	咽頭：粘液下組織腺拡張	7	4	3	4	4	3	5	2
	肺：肺泡マクロファージ浸潤	0	0	0	1	3	1	1	0
	慢性間質性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	出血	3	3	6	4	8	12	10	12
	唾液腺：単核細胞浸潤	1	0	0	1	0	0	0	0
	過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺房細胞好塩基性化	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺胃：腺拡張	33	21	31	36	34	31	35	36
動	肝臓：胆管増生	56	57	55	64	55	58	59	61
	肝臓の炎症	8	6	9	13	6	7	4	6
	肝細胞空胞化 (脂肪沈着)	6	7	11	11	7	5	6	6
	肝海綿状変性	8	13	10	12	4	1	4	3
	肝細胞壊死	1	2	3	2	2	0	0	2
	血管拡張	6	1	4	1	0	1	2	2
	膵臓：外分泌腺の萎縮	2	3	0	1	3	0	2	2
	外分泌腺の過形成	6	8	9	15	1	0	2	2
	島細胞過形成	1	0	0	1	0	0	0	2
	心臓：退行性心筋変性	48	48	47	46	32	34	29	20
物	大動脈：鈣質沈着	4	5	10	2	1	0	0	0
	腎臓：水腎症 (片側性)	4	4	7	7	5	4	3	2
	水腎症 (両側性)	0	0	3	2	1	0	2	1
	慢性進行性糸球体腎症	60	64	60	60	49	52	53	46
	好酸性円柱出現	1	0	1	2	7	6	5	3
	尿細管内微小結石沈着	0	0	0	0	54	50	58	56
	腎盂尿結石形成	3	3	3	5	4	2	0	2
	移行上皮過形成	2	3	0	5	3	1	0	1
	腎乳頭部 壊死/石灰沈着/移行上皮過形成	0	1	0	14*	0	1	2	5
	腎乳頭部石灰沈着	1	2	0	5	1	1	0	3
尿細管石灰沈着	0	1	0	2	0	1	0	0	
腎乳頭部出血	0	1	0	2	0	0	0	2	
精巣	片側性の精細管上皮変性	18	13	18	5*	—	—	—	—
	両側性の精細管上皮変性	10	7	7	8	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	5	3	1	3	—	—	—	—
精巣上部	精子細胞減少	15	13	22	9	—	—	—	—
	精子肉芽腫	1	0	0	2	—	—	—	—
前立腺	前立腺炎	13	22	23	37*	—	—	—	—
卵巣	萎縮	—	—	—	—	3	4	8	4
	子宮：内膜過形成	—	—	—	—	5	1	1	6
	内腔拡張	—	—	—	—	23	19	15	23

統計：Cochran-Armitage の検定、 Fisher's exact test, *: $p < 0.01$.

表 18-d. 認められた主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌				
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000	
	投与量 (ppm)									
	検 査 動 物 数	64	64	64	64	64	64	64	64	
全	脾臓：髄外造血亢進	21	20	22	16	12	21	27	17	
	ヘモジデリン沈着	0	3	1	2	3	1	4	4	
	胸腺：うっ血/出血	8	7	6	5	0	4	1	3	
	上皮嚢胞	22	11	14	13	43	43	43	39	
	萎縮	7	5	5	4	3	2	0	3	
	脳：水頭症	2	1	0	1	3	0	3	0	
	坐骨神経：脱髄	57	59	61	62	59	61	62	59	
	下垂体：嚢胞	37	30	39	38	18	17	19	11	
	限局性細胞変化	7	5	5	3	1	3	6	3	
	副腎：血管拡張	4	1	3	2	60	54	55	49	
動	単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	1	
	皮質空胞化	19	19	22	24	1	3	5	3	
	髄質過形成	2	0	3	2	0	2	1	0	
	甲状腺：傍濾胞細胞過形成	1	2	6	3	8	8	12	6	
	上皮小体：過形成	14	11	18	11	0	1	0	0	
	限局性過形成	0	4	1	4	3	0	2	1	
	被膜下線維化	5	4	6	1	0	0	0	0	
	骨格筋：退行性筋変性	7	9	6	10	0	0	4	0	
	物	眼：白内障	14	14	12	19	19	14	20	19
		網膜変性	4	3	1	2	3	1	7	0
涙腺：萎縮		36	30	33	26	3	3	1	2	
単核細胞浸潤		5	0	0	5	4	5	2	3	
ハーダー腺：単核細胞浸潤		6	2	3	5	6	5	6	4	
ポルフィリン色素増加		15	16	18	9	2	4	7	6	
乳腺：び慢性過形成		—	—	—	—	47	49	46	40	
皮膚：棘細胞増生/角化亢進		2	7	1	3	3	1	3	2	
上皮の壊死/炎症		5	9	2	4	2	0	2	2	
腹腔：脂肪壊死		0	0	0	0	0	2	0	1	
四肢：上皮の壊死/潰瘍/炎症	4	3	4	2	0	2	0	0		
	棘細胞増生/角化亢進	7	10	3	9	0	3	1	4	

統計：Cochran-Armitage の検定、 Fisher's exact test で有意差なし。

表 19-a. 53 週時中間屠殺動物の腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000
53 週 時	検査動物数	11	11	11	12	12	12	11	11
	下垂体：前葉腺腫 (B)	2	2	0	1	5	4	4	4
	甲状腺：傍濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮：間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	1	1	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし。

表 19-b. 主群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000
途 中 死 亡 動 物	検査動物数	37	36	35	26	20	24	13	23
	鼻腔：線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	鼻涙管の乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0
	悪性エナメル上皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	咽頭：扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺：腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔：扁平上皮癌 (M)	0	1	1	0	1	1	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	唾液腺：腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸：平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓：肝細胞腺腫 (B)	0	2	0	3	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓：外分泌の腺腫 (B)	2	1	3	3	0	0	0	0
	外分泌の腺癌 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓：心内膜悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	5	4	3	1	2	1	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓：血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣：良性ライディヒ細胞腫 (B)	1	1	1	0	—	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	—	—	—	—
	子宮：間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	1	1	1
	腺癌 (M)	—	—	—	—	2	8	0	2
	扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	0	1	1	1
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	1	0
	子宮頸部：腺癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	1
	間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	2
血管肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし。

表 19-b. 主群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
	検査動物数	37	36	35	26	20	24	13	23
途	脳 : 星状膠細胞腫 (M)	0	0	2	0	0	0	1	1
	良性髄膜腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
中	良性上衣細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	松果体良性腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
死	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	1	1	0	1	1	0	0	0
	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
亡	肉腫 NOS (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体 : 前葉腺腫 (B)	11	7	11	6	17	16	8	17
動	中葉腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎 : 良性神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
物	良性褐色細胞腫 (B)	4	2	3	3	0	0	0	0
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
動	悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺 : 濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0
物	傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	2
	上皮小体 : 腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
動	ハーダー腺 : 未分化型肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	涙腺 : 神経線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
物	耳/外耳道皮脂腺 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺 : 腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
動	嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	1
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	2	3	1	1
物	皮膚 : 扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
動	良性基底細胞腫瘍 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
	悪性基底細胞腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
物	毛基質腫 (B)	5	0	0	3	0	0	0	0
	良性角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
動	皮脂腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	良性毛嚢上皮腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
物	悪性組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織 : 線維腫 (B)	0	1	0	1	0	1	0	0
動	線維肉腫 (M)	1	0	2	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
物	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腹腔 : 脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
動	四肢 : 扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	良性組織球腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
物	尾 : 線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ網内系 : リンパ球肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
動	顆粒性大リンパ白血病 (M)	3	1	0	1	5	5	3	4
	骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
物	組織球性/顆粒球性腫瘍 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし。

表 19-c. 主群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000	
	検 査 動 物 数	16	17	18	26	32	28	39	30	
最	鼻腔：鼻涙管の乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	鼻涙管の腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	口腔：扁平上皮癌 (M)	0	1	1	2	0	1	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	唾液腺：神経線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	十二指腸：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	回腸：平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝臓：肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	1	0	
	終	脾臓：外分泌の腺腫 (B)	2	1	4	4	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
島細胞腺腫 (B)		1	1	0	1	0	0	1	0	
屠	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	2	2	1	4	2	5	6	3	
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1	
	脾のリンパ節：血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓：脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	混合型間葉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
殺	精巣：良性ライディヒ細胞腫 (B)	4	1	1	2	—	—	—	—	
	良性中皮腫 (B)	0	1	0	0	—	—	—	—	
	精巣上体：良性中皮腫 (B)	0	1	0	1	—	—	—	—	
	悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	—	—	—	—	
動	子宮：間質ポリープ (B)	—	—	—	—	5	3	5	1	
	腺癌 (M)	—	—	—	—	4	2	9	3	
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	2	0	
	血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	物	子宮頸部：間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
間質肉腫 (M)		—	—	—	—	0	0	1	0	
脳：星状膠細胞腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
良性髄膜腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1	
脾臓：血管肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
肉腫 NOS (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
胸腺：良性胸腺腫 (B)		0	0	0	1	1	1	0	1	
下垂体：前葉腺腫 (B)		5	7	4	11	25	24	34	28	
中葉腺腫 (B)		0	0	3	1	0	0	0	0	
副腎：良性褐色細胞腫 (B)		4	2	4	1	1	2	0	0	
甲	皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	2	3	1	1	1	0	
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	3	0	0	0	
	傍濾胞細胞腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし。

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

表 19-c. 主群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
	投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
	検査動物数	16	17	18	26	32	28	39	30
最 終 屠 殺 動 物	骨格筋：血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺：腺癌 (M)	—	—	—	—	2	0	0	2
	腺腫 (B)	—	—	—	—	0	2	0	0
	嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	2	0	0	0
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	2	1	5	4
	皮膚：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性基底細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	毛基質腫 (B)	0	3	0	1	1	0	0	1
	良性角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮下組織：線維腫 (B)	2	1	0	0	1	0	1	0
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	1	1	0	0	2	0
	リンパ網内系：リンパ球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	顆粒性大リンパ白血病 (M)	1	3	0	2	4	7	10	4
	組織球性/顆粒球性腫瘍 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし。

表 19-d. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
全	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
	鼻腔：線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	鼻涙管の乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	1
	鼻涙管の腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性エナメル上皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	咽頭：扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺：腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔：扁平上皮癌 (M)	0	2	2	2	1	2	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	唾液腺：腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	神経線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	回腸：平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓：肝細胞腺腫 (B)	0	2	0	5+	0	0	1	0
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓：外分泌の腺腫 (B)	4	2	7	7	0	0	0	0
	外分泌の腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
島細胞腺腫 (B)	1	2	0	1	0	0	1	0	
心臓：心内膜悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	7	6	4	5	4	6	6	3	
血管肉腫 (M)	1	1	0	0	1	0	0	1	
膵のリンパ節：血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
腎臓：血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
混合型間葉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
精巣：良性ライディヒ細胞腫 (B)	5	2	2	2	—	—	—	—	
良性中皮腫 (B)	0	1	0	0	—	—	—	—	
悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	—	—	—	—	
精巣上体：良性中皮腫 (B)	0	1	0	1	—	—	—	—	
悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	—	—	—	—	
子宮：間質ポリープ (B)	—	—	—	—	7	5	7	2	
腺癌 (M)	—	—	—	—	6	10	9	5	
平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	2	0	
扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	0	1	1	1	
血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	1	0	
血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Peto の検定(+：p<0.01)、Fisher's exact test では有意差なし。

表 19-d. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
	投与量 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
	検 査 動 物 数	64	64	64	64	64	64	64	64
全 動 物	皮下組織：線維腫 (B)	2	2	0	1	1	1	1	0
	線維肉腫 (M)	1	0	2	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	1
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫(B)	0	0	1	1	1	0	2	0
	腹腔：脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	四肢：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	良性組織球腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾：線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ網内系：リンパ球肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	1	0
	顆粒性大リンパ白血病 (M)	4	4	0	3	9	12	13	8
	骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	組織球性/顆粒球性腫瘍 (M)	1	0	0	0	1	1	0	0
	検 査 動 物 数	64	64	64	64	64	64	64	64
	良 性 腫 瘍 数	58	50	50	61	79	70	80	68
	悪 性 腫 瘍 数	12	16	11	10	24	31	32	25
	総 腫 瘍 数	70	66	61	71	103	101	112	93
	担単発腫瘍動物数	21	19	23	23	21	17	19	20
	担多発腫瘍動物数	18	17	17	20	35	34	37	25
	総担腫瘍動物数	39	36	40	43	56	51	56	55

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Peto の検定、Fisher's exact test で有意差なし。