

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(5) 亜急性毒性

1) 犬を用いたゼラチンカプセル投与による6ヶ月間反復投与毒性試験 (資料No. 4-1)

試験機関 :

報告書作成年 : 1983年

検体の純度 : イソプロピルアミン塩 62.49% (グリホサート酸として 46.31%)

供試動物 : ビーグル犬 1群雌雄各6匹、開始時6ヶ月齢

投与期間 : 1982年1月26日~1982年8月13日

投与方法 : グリホサートのイソプロピルアミン塩として 0、10、60、300mg/kg/日の用量になるように検体量を調整し、ゼラチンカプセルに入れ、6ヵ月にわたって経口投与した。投与量は、毎週の個体別体重により調節し、投与用カプセルは毎日調製した。

用量設定根拠;本試験の実施に先立ち、1群雌雄各3匹の犬を用いて75、150、300及び600mg/kgの投与量で6週間の予備試験を実施した。この予備試験では開始2週間前に所定の投与量の1/2、1週間前に3/4を投与して慣れさせた。毎日2回生死及び一般状態を観察し、摂餌量を測定、週1回体重を測定した。試験終了時に全動物を対象として血液学的検査、血液生化学的検査を実施し、剖検、骨、骨髄、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、及び肉眼的病変部の病理組織学的検査を行った。

600及び300mg/kg/日群雌雄の体重が軽度抑制され、これらの群では頻繁に下痢、嘔吐等の臨床症状がみられた。下痢、嘔吐は150mg/kg/日群にもみられた。その他の検査項目については投与に関連した変化は認められなかった。これらの結果から、無影響量は75mg/kg/日であると判断し、6ヵ月の反復投与毒性試験の最高用量を300mg/kg/日、中、及び低用量は予備試験の無影響量より低い60及び10mg/kgを設定した。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日最低2回(朝夕)全動物について観察した。

検体の投与に伴う異常所見はいずれの投与群にも認められなかった。投与期間中、全動物は生存した。

体重変化 ; 投与期間中、毎週1回全動物の体重を測定した。

雌雄の体重変化をそれぞれ図1に示す。300mg/kg/日投与群の雄に体重増加のわずかな抑制が認められたが、有意差は認められなかった。それ以外、検体投与に伴う変化はなかった。

図1 体重変化 (雄)

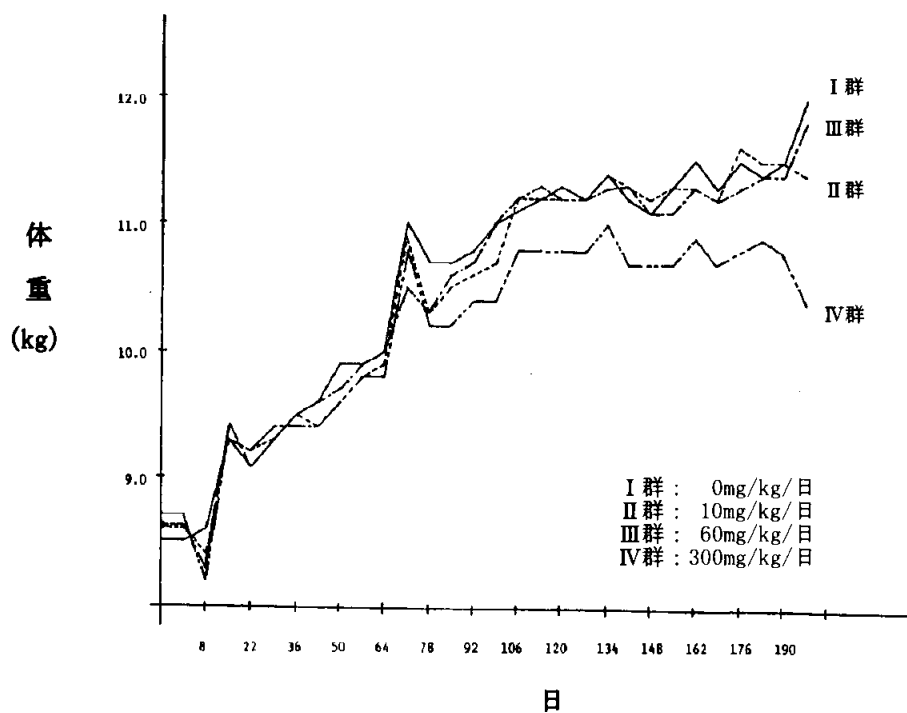
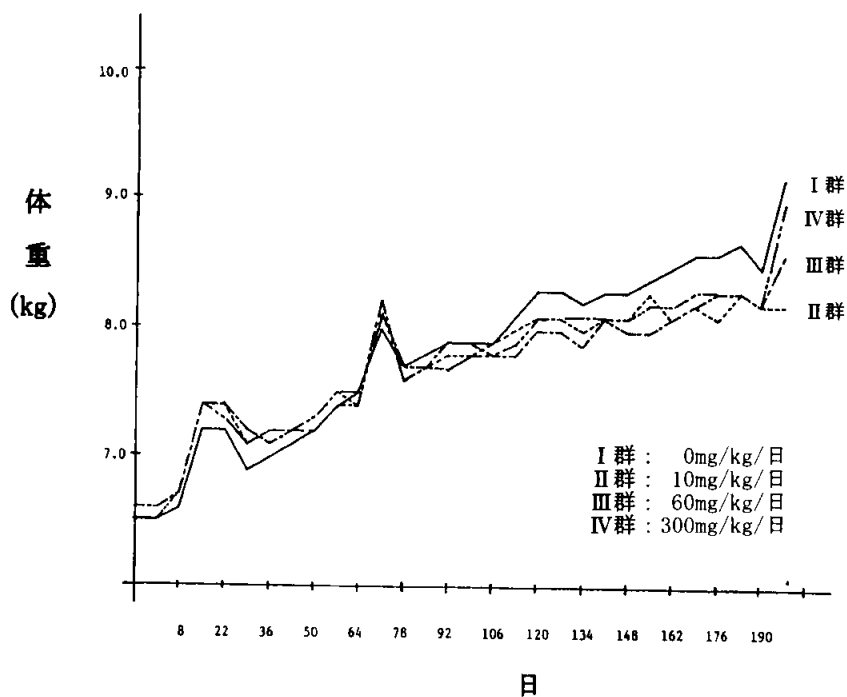


図1 体重変化 (雌)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を一週間単位で測定し、その週の日当り摂餌量を算出した。(申請者注：食餌効率は、個体別体重変化と個体別食餌量の値に基づき、日本モンサント株式会社において新たに算出した。)

雌雄とも摂餌量については、いずれの投与群にも対照群と比較して差は認められなかった。また、食餌効率については、雄は1、2、3、8、11週目に、雌は9週目に散発的な有意な現象が認められたが、一貫性のある変化ではなかった。

血液学的検査；投与開始前及び投与後約1、2、3、4、5、6ヵ月時に全供試動物を対象として、外頸静脈より採血し、総赤血球数、総白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均血球体積、平均血球ヘモグロビン量、平均血球ヘモグロビン濃度、プロトロンビン、白血球百分率、網状赤血球数を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

これらの変動は、いずれもその程度は小さく、用量相関や測定時期による一貫性も認められなかった。

| 項目 | 性別 | 10mg/kg/日 | | | | | | 60mg/kg/日 | | | | | | 300mg/kg/日 | | | | | | |
|------------------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| | | 1 ヵ 月 | 2 ヵ 月 | 3 ヵ 月 | 4 ヵ 月 | 5 ヵ 月 | 6 ヵ 月 | 1 ヵ 月 | 2 ヵ 月 | 3 ヵ 月 | 4 ヵ 月 | 5 ヵ 月 | 6 ヵ 月 | 1 ヵ 月 | 2 ヵ 月 | 3 ヵ 月 | 4 ヵ 月 | 5 ヵ 月 | 6 ヵ 月 | |
| 平均血球 ヘモグロビン濃度 | 雄 | ↑ 102 | ↑ 101 | | | | △ 102 | ↑ 102 | △ 101 | | | | △ 102 | ↑ 102 | ↑ 101 | | | | △ 103 | |
| | 雌 | ↑ 101 | | | | △ 102 | | △ 101 | ↑ 102 | | | | △ 102 | ↑ 102 | | | | | ↑ 102 | △ 102 |
| 血小板数 | 雌 | ↑ 132 | | | | | | ↑ 127 | | | | | | | | | | | | |
| プロトロンビン | 雌 | | | | | | | | | | | | ↑ 109 | | | | | | | |

Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05 △ ▽ : p<0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査と同一の検査時期、全動物を対象として、その血清を用いてアルブミン、グロブリン(算出)、総タンパク、血液尿素窒素、総ビリルビン、直接ビリルビン、グルコース、GPT、アルカリホスファターゼ、GOT、乳酸脱水素酵素、クレアチニン、コレステロール、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、LDH イソ酵素を測定した。

次頁の表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

用量依存性(平均変動率は、Ⅱ群 106%、Ⅲ群 107%、Ⅳ群 125%、)のアルカリホスファターゼ活性の増加(変動率 140%)が雄に投与2ヵ月時より認められたが、統計学的に有意な差を示したのは投与5ヵ月時の300mg/kg/日投与群のみであった。その他の変動は、毒性学的意義のある変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

| 投与量 | | 10mg/kg/日 | | | | | | 60mg/kg/日 | | | | | | 300mg/kg/日 | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|---|---|---|-----------|---|---|---|---|---|------------|---|---|---|---|---|
| 項目 | 時期 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | 性別 | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ |
| グルコース | 雌 | | | | | | | | | | △ | | | ↑ | △ | | △ | | |
| 血液尿素窒素 | 雌 | | | | | | | | | | | | | | ↑ | | | | |
| リン | 雌 | | | | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | ↓ | | |
| アルカリホスファターゼ | 雄 | | | | | | | | | | | | | | | | | △ | |
| GOT | 雌 | △ | | | | ↑ | | | | | | | | | | | | | |
| 乳酸脱水素酵素 | 雄 | | | ▽ | | ▽ | | | | | ▽ | ▽ | ▽ | | | | ▽ | ▽ | ▽ |
| | 雌 | △ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ナトリウム | 雌 | | | | | | | | | | | | | | ↑ | | | | |

Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01
 表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

| 投与量 | | 10mg/kg/日 | | | | | | 60mg/kg/日 | | | | | | 300mg/kg/日 | | | | | |
|------------|----|-----------|---|---|---|---|---|-----------|---|---|---|---|---|------------|---|---|---|---|---|
| 項目 | 時期 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | 性別 | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ |
| LDH イソ酵素 1 | 雄 | ▽ | | | | | | | | | | | | | | | ↑ | | |
| LDH イソ酵素 2 | 雄 | | | ↑ | ↑ | | | ↑ | ↑ | ↑ | △ | ↑ | | △ | | △ | △ | ↑ | |
| | 雌 | ▽ | | ▽ | | | | | | ▽ | | | | | | | ↑ | | |
| LDH イソ酵素 3 | 雄 | | | ↑ | | | | ↑ | ↑ | | △ | △ | | △ | | △ | △ | | |
| | 雌 | ↓ | | ▽ | | | | ↓ | ↓ | | | | | | | ▽ | ↑ | | |
| LDH イソ酵素 4 | 雄 | | | | | | | | | | | | | | | | ↓ | | |
| | 雌 | | | | | | | | | | | ↑ | | ↓ | | | | | |
| LDH イソ酵素 5 | 雄 | △ | | | ↓ | | | | | | ↓ | ▽ | | ▽ | | ▽ | ▽ | | |
| | 雌 | △ | | △ | | | | | | △ | | | | | | | ▽ | | |

Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01

尿検査 ; 試験開始前と投与約 2、4、6 カ月時に全供試動物を対象として、pH、タンパク、潜血、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、比重を検査した。沈査は他の尿検査の結果から判断して必要に応じて実施した。

検体投与に関連する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日本モンサント株式会社にある。

眼科学的検査；試験開始前と最終屠殺に先立って、全供試動物について検査した。

投与 6 ヶ月後の供試動物に、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に、全供試動物を対象として、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、精巣、卵巣、甲状腺（上皮小体を含む）の各重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比も算出した。

以下に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を示す。

| 性別 | 雄 | 雌 | |
|---------------|-----|------|------|
| 投与群 (mg/kg/日) | 60 | 10 | 60 |
| 心重量対体重比 | | | ↑117 |
| 甲状腺絶対重量 | ↓75 | | |
| 甲状腺対体重比 | | ↑144 | |

絶対臓器重量：Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05

対体重比：Bonferoni の不等分散を用いた Mann-Whitney 検定 ↑ ↓ : p<0.05

甲状腺絶対重量の統計学的に有意な減少は、60mg/kg/日投与群雄のみにみられ、用量反応相関は認められなかった。心臓及び甲状腺の対体重比の増加も、絶対重量の有意な増加はともなわなかった。この他に、300mg/kg/日投与群の右精巣重量が 1 動物の精巣重量の増加により増加したが、この動物の右精巣に肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。従って、これらの変化は全て、検体の投与に起因するものではないと考えられる。

肉眼的病理検査；投与終了後、全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

検体投与と関連する病変は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後、300mg/kg/日投与群及び対照群の全動物を対象として、副腎、大動脈、脳（大脳、小脳、髄質）、食道、眼（視神経を含む）胆のう、心臓、腎臓、大腸（結腸）、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、筋肉（大腿部）、神経（末梢）、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎）、皮膚、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、脊髄（頸部、腰部）、脾臓、胃、肋骨（骨髄を含む）、精巣（精巣上体を含む）、卵巣、胸腺、乳腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変部について病理組織学的検査を実施した。10 及び 60mg/kg/日投与群については肉眼的病変部について病理組織学的検査を実施した。いずれの投与群にも検体投与に伴う病理組織学的病変所見は認められなかった。

以上の結果から、グリホサートのイソプロピルアミン塩の犬の 6 ヶ月間反復投与毒性試験における影響として、300mg/kg/日投与群雄に体重増加のわずかな抑制及び、アルカリホスファターゼ活性のわずかな増加が認められたので、無毒性量は 60mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復投与毒性試験 (資料 No. 4-2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 : 98.4% (グリホサート)

供試動物 : ウィスター今道系ラット 1群雌雄各15匹、開始時5週齢

投与期間 : 1974年7月24日～1974年10月22日 (雄)、1974年7月31日～10月29日 (雌)

投与方法 : 検体を200、2,000、5,000及び12,500ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠;本試験の実施に先立ち、1群雄7匹を用いた14日間の予備試験を0、2,000、4,000、8,000、12,000ppmの用量で実施した結果、4,000ppmまでの用量でほとんど臨床的变化がみられず、臓器重量にも影響がなく、最高用量においてもごく軽度な変化しか認められなかった。この結果に基づき、かつより広範囲な用量範囲を用いて確実に無作用量及び中毒量を求めるために、90日間反復投与毒性試験の投与量を200、2,000、5,000及び12,500ppmに設定した。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日全動物について観察した。

全投与期間にわたり、各投与群の雌雄とも中毒症状及び死亡は観察されなかった。

体重変化 ; 投与期間中、毎週 1 回全動物の体重を測定した。有意差の認められた時期のみ表 1 に示した。

12,500ppm 投与群において雌雄とも投与 1 週間後に統計学的に有意 ($p < 0.05$) な体重増加抑制が認められたが、雌雄とも翌週には対照群のレベルに回復し、投与終了時まで対照群と同様に推移した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表1 体重変化

| 投与量(ppm) | | 週 | | | | |
|----------|--------|--------|------------|---------|---------|---------|
| | | 0~3 | 3~6 | 6~9 | 9~13 | |
| 雄 | 対照群 | 体重(g) | 136~312 | 339~408 | 425~460 | 482~516 |
| | 200 | 体重(g) | | | | |
| | | 変動率(%) | | | | |
| | 2,000 | 体重(g) | | | | |
| | | 変動率(%) | | | | |
| | 5,000 | 体重(g) | | | | |
| | | 変動率(%) | | | | |
| | 12,500 | 体重(g) | 136~311 | | | |
| | | 変動率(%) | ↓96.4 (1週) | | | |
| | 雌 | 対照群 | 体重(g) | 96~209 | 237~267 | 273~289 |
| 200 | | 体重(g) | | | | |
| | | 変動率(%) | | | | |
| 2,000 | | 体重(g) | | | | |
| | | 変動率(%) | | | | |
| 5,000 | | 体重(g) | | | | |
| | | 変動率(%) | | | | |
| 12,500 | | 体重(g) | 96~206 | | | |
| | | 変動率(%) | ↓95.9 (1週) | | | |

T-検定 ↑ ↓ : p<0.05

摂餌量、飲水量及び食餌効率；摂餌量及び飲水量は毎週測定し、食餌効率も算出した。

12,500ppm 投与群の雄の投与後1週目の摂餌量に一過性の減少傾向がみられたが、その後回復し、全投与期間にわたる平均値では対照群との間に差異は認められなかった。飲水量及び食餌効率については、雌雄とも群間に差異は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 200 | 2,000 | 5,000 | 12,500 |
|--------------------|---|------|-------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 13.0 | 132.4 | 339.2 | 838.7 |
| | 雌 | 13.4 | 136.6 | 338.7 | 801.7 |

血液学的検査；投与終了時に全動物を一晩絶食させ、エーテル麻酔下で心採血し、赤血球数、ヘマトリクト値、ヘモグロビン量、白血球数、白血球百分比、網赤血球数、血小板数について検査した。

雄については各項目とも投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。雌においては2,000ppm 投与群で赤血球数の増加、及び12,500ppm 投与群でヘモグロビン量の増加がみられた。しかし、赤血球については用量相関が認められず、ヘモグ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

ロビン量についても軽度の変化であり本系統ラットのほぼ正常範囲内(1980年に実施された同試験機関の背景データが11.6-13.4に対して、2,000ppmで13.6と12,500ppmで13.7)であったことから、検体投与の影響とは考えられない。

| 性別 | 雌 | | | | |
|---------|----------|-----|-------|-------|--------|
| | 投与量(ppm) | 200 | 2,000 | 5,000 | 12,500 |
| 赤血球 | | | ↑111 | | |
| ヘモグロビン量 | | | | | ↑105 |

T-検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

血液生化学的検査；投与終了時、全動物から採血した血液の血清を用いて、GOT、GPT、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、グルコース、総タンパク、アルブミン/グロブリン比、総ビリルビン、総コレステロール、ナトリウム及びカリウム、カルシウム、コリンエステラーゼ活性について検査した。下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

| 性別 | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|-----------|-------------|-------|---------|---------|-------------|--------|--------|--------|
| | | 200 | 2,000 | 5,000 | 12,500 | 200 | 2,000 | 5,000 | 12,500 |
| 乳酸脱水素酵素 (IU/L) | 変動率 | | | | | | ↓91 | | |
| | 本試験 | | | | | | 385±37 | | |
| | 背景データ | 647.1±466.9 | | | | 521.6±252.4 | | | |
| 尿素窒素 (mg/dL) | 変動率 | | | | | | ↓90 | ▼86 | ▼86 |
| | 本試験 | | | | | | 19±2 | 18±2 | 18±2 |
| | 背景データ | 19±2 | | | | 16±4 | | | |
| グルコース (mg/dL) | 変動率 | | | | | | | | ↑111 |
| | 本試験 | | | | | | | | 233±27 |
| | 背景データ | 150±29 | | | | 139±18 | | | |
| 総タンパク (g/dL) | 変動率 | | | | ↓97 | | | | |
| | 本試験 | | | | 6.3±0.2 | | | | |
| | 背景データ | 6.4±0.3 | | | | 6.3±0.4 | | | |
| コレステロール (mg/dL) | 変動率 | | | | | | | ↓88 | ↓87 |
| | 本試験 | | | | | | | 150±26 | 149±14 |
| | 背景データ | 52±4 | | | | 46±12 | | | |
| カリウム (mEq/L) | 変動率 | | | ↓95 | ↓95 | | | | |
| | 本試験 | | | 5.6±0.3 | 5.6±0.4 | | | | |
| | 背景データ | 4.6±0.5 | | | | 3.9±0.3 | | | |

申請者注) 背景データは、新たに試験実施機関から入手した。

T-検定 ↑↓: p<0.05 △▽: p<0.01 ▲▼: p<0.001

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

乳酸脱水素酵素の値に減少が見られたが用量相関は認められず、また、他の項目は全てほぼバックグラウンド範囲内にあったか、または一貫性のある変化ではなかったため、投与との関連性は不明であった。特に尿素窒素に関しては、対照群に対し低下傾向を示しており、腎機能低下の際にみられる上昇に比してその毒性学的意味は極めて小さく、以下に述べる尿検査及び組織学的所見にも腎機能への影響を示す所見はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

尿検査；全動物を対象として、採尿ケージより得た16時間尿について尿量、比重、色調、pH、タンパク、糖、ケトン体、潜血の検査及び沈査の鏡検を実施した。

各投与群と対照群の間に差異は認められなかった。

臓器重量；試験終了時、全動物を対象として、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脳、下垂体、副腎、胸腺、甲状腺、肺、膵臓、唾液腺、精巣、卵巣、前立腺、子宮、腓腹筋の各重量を測定し、対体重比も算出した。以下に、対照群と比して統計学的有意差を示した項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-------|-------|-----------------|-----------|-----------|-----|-----------------|----------|---------------|--------|
| 投与量 (ppm) | | 200 | 2,000 | 5,000 | 12,500 | 200 | 2,000 | 5,000 | 12,500 | |
| 腎臓 (mg) | 対 体重比 | 変動率 | | | | | | | △109 | |
| | | 本試験 | | | | | | | 0.726% | |
| | | 背景データ | | | | | | | 0.574%~0.744% | |
| 心臓 (mg) | 対 体重比 | 変動率 | | | | | | △107 | △106 | |
| | | 本試験 | | | | | | 0.290% | 0.287% | |
| | | 背景データ | | | | | | | 0.264%~0.306% | |
| 肺 (mg) | 肺重量 | 変動率 | △112 | ↑110 | △114 | | | ↑106 | ↑107 | |
| | | 本試験 | 1,610±201 | 1,583±219 | 1,634±214 | | | 1,176±82 | 1,186±80 | |
| | | 背景データ | 1,468~1,770 | | | | 1,068~1,280 | | | |
| | 対 体重比 | 変動率 | △112 | ↑110 | ▲117 | | | ▲110 | ▲111 | |
| | | 本試験 | 0.311% | 0.305% | 0.325% | | | 0.391% | 0.395% | |
| | | 背景データ | 0.271%~0.327% | | | | 0.375%~0.449% | | | |
| 卵巣 (mg) | 卵巣重量 | 変動率 | | | | | ↑110 | △114 | △119 | |
| | | 本試験 | | | | | 89±10 | 92±10 | 96±13 | |
| | | 背景データ | | | | | | | 88~116 | |
| | 対 体重比 | 変動率 | | | | | ↑112 | ▲119 | ▲123 | |
| | | 本試験 | | | | | 0.030% | 0.031% | 0.031% | |
| | | 背景データ | | | | | | | 0.031%~0.041% | |
| 甲状腺 (mg) | 甲状腺重量 | 変動率 | | | | | | ▲126 | ▲127 | |
| | | 本試験 | | | | | | 24.7±3.4 | 24.9±3.2 | |
| | | 背景データ | | | | | | | 22.2~28.0 | |
| | 対 体重比 | 変動率 | | | | | ↑116 | ▲130 | ▲132 | |
| | | 本試験 | | | | | 0.007% | 0.008% | 0.008% | |
| | | 背景データ | | | | | | | 0.008%~0.010% | |
| 下垂体 (mg) | 下垂体重量 | 変動率 | ↑108 | | | | | | ↑112 | |
| | | 本試験 | 10.5±1.1 | | | | | | 12.5±1.5 | |
| | | 背景データ | 11.1~12.7 | | | | 10.2~12.4 | | | |
| | 対 体重比 | 変動率 | | | | | | | | ▲117 |
| | | 本試験 | | | | | | | | 0.004% |
| | | 背景データ | 0.0021%~0.0023% | | | | 0.0035%~0.0043% | | | |
| 脾臓 (mg) | 脾重量 | 変動率 | ↓90 | | ↓92 | | | | ↑111 | |
| | | 本試験 | 1,223±205 | | 1,254±145 | | | | 1,207±110 | |
| | | 背景データ | 1,337~1,711 | | | | 1,000~1,248 | | | |
| | 対 体重比 | 変動率 | | | ↓92 | | | ↑110 | △114 | |
| | | 本試験 | | | 0.242% | | | 0.388% | 0.402% | |
| | | 背景データ | 0.247%~0.316% | | | | 0.351%~0.438% | | | |
| 顎下腺 (mg) | 対 体重比 | 変動率 | | | | | | ↑108 | △110 | |
| | | 本試験 | | | | | | 0.196% | 0.200% | |
| | | 背景データ | | | | | | | | |

T-検定 ↑ ↓ : p<0.05 △ ▽ : p<0.01 ▲ ▼ : p<0.001

表中の数値は、群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

唾液腺については、背景データがないため示していません。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

雄で 2,000ppm 以上、雌で 5,000ppm 以上の投与群において肺重量の増加がみられたが、これを裏付けるような病理学的所見は得られなかった。肺重量の変動に関しては、雄を用いて実施した 14 日間投与試験 (2,000、4,000、8,000、12,000ppm) において 8,000ppm 群以上の用量で同様に肺重量の増加が認められていること、及び両性に認められている点から原報告書では検体の投与に起因した変化と考えられたが、他の検査項目による裏付けがないため、理由は不明である。雌におけるその他の臓器重量の変化については数値的にみて背景データの変動範囲にあり、病理組織学的異常を伴わないことから、検体投与との関連はないと考えられる。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

対照群を含むすべての投与群で異常は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、重量測定臓器及び胃、小腸、大腸、大動脈、リンパ節、骨髄、皮膚、眼球、気管、膀胱、副甲状腺、背髄、坐骨神経について、10%中性ホルマリン液に固定後、常法によりヘマトキシリン-エオジン染色を施し、病理組織学的検査を実施した。

各投与群の雌雄ともに肝臓における囲管性小円型細胞の浸潤、心筋繊維の好酸性変性及び肺胞中隔の肥厚等の所見が散発的に観察されたが、いずれも極く軽微な変化であり、これらの所見は対照群においても同程度に認められた。

以上のように、最高用量 12,500ppm 群のラットにおいても、観察された症状は極めて軽微なものであったが、原報告書では雄の 2,000ppm 投与群及び雌の 5,000ppm 投与群以上で認められた肺重量の増加に基づき、本剤の飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における最大無作用量は雄 200ppm (13.0mg/kg/日)、雌 2,000ppm (136.6mg/kg/日) であると結論されている。

(申請者注：しかし、この肺重量の増加に対応する病理組織学的変化は認められず、検体投与に関連する影響とは考えられないので、12,500ppm 群でみられた一時的体重抑制に基づき、本試験における無毒性量は雌雄とも 5,000ppm (雄 339.2mg/kg/日、雌 338.7mg/kg/日) であると判断する。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

3) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口毒性試験 (資料 No. 4-2 (2))

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年 [GLP 対応]

検体の純度 : 95.21% (グリホサート)

試験動物 : SD系ラット、1群雌雄各12匹、開始時約6週齢 (体重 ; 雄 約206g、雌 約141g)

試験期間 : 1986年10月27日～1987年11月30日

投与方法 : 検体を0、1,000、5,000及び20,000ppmの濃度で飼料に混入し、約3カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料はほぼ1週間に1回調製した。

投与量設定根拠 ; 米国環境保護庁 (U.S. Environmental Protection Agency, EPA) の通達及び最大耐量 (MTD) に関するEPAのポジションペーパーに基づき、最高用量を20,000ppmに設定した。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を1日2回観察した。毒性徴候及び腫瘍の詳細な観察を週1回行った。

検体投与に関連した所見及び死亡は認められなかった。

体重変化 ; 週1回、全動物の体重を測定した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

摂餌量 ; 週1回、全動物の摂餌量を測定した。

投与に関連した影響は認められなかった。雄の摂餌量に異常は認められなかった。雌では1,000ppm投与群の83～97日(終了時)に対照群と比較して増加した (Dunnett検定、両側、 $p \leq 0.05$) が、それ以外は有意差がなく正常に推移した。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 1,000 | 5,000 | 20,000 |
|--------------------|---|-------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 63 | 317 | 1,267 |
| | 雌 | 84 | 404 | 1,623 |

血液学的検査 ; 試験終了時に全動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った : 総赤血球数 (RBC)、総白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT)、ヘマトクリット値 (HCT)、ヘモグロビン量 (HGB)、赤血球指数 [平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH) 及び平均赤血球血色素濃度 (MCHC)]、白血球分画 [好中球数、リンパ球数]、網赤血球数。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|-----|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| 投与量 (ppm) | | 1,000 | 5,000 | 20,000 | 1,000 | 5,000 | 20,000 |
| WBC | 変動率 | | △133 | | | | |
| | 実測値 | | 14 | | | | |
| リンパ球 | 変動率 | ↑132 | △147 | | | | |
| | 実測値 | 9.92 | 11.03 | | | | |

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01

表中の数値は、群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

1,000 及び 5,000ppm 投与群雄のリンパ球数及び 5,000ppm 投与群雄の WBC 数の統計学的に有意な増加には用量依存傾向は認められず、生物学的な変動に起因したものであると考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った：アルブミン、総たん白質、血中尿素窒素 (BUN)、総ビリルビン、直接ビリルビン、塩素、グロブリン、グルコース、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (S-GPT/ALT)、アルカリホスファターゼ、血清グルタミン酸オギザロ酢酸トランスアミナーゼ (S-GOT/AST)、無機リン酸塩、クレアチニン、コレステロール (Chol)、カルシウム、ナトリウム、カリウム。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|------|-------------|-------|--------|----------|-------|--------|
| 投与量 (ppm) | | 1,000 | 5,000 | 20,000 | 1,000 | 5,000 | 20,000 |
| グルコース | 変動率 | | △142 | ↑117 | | | |
| | 実測値 | | 248 | 206 | | | |
| | 正常範囲 | 118.9-307.9 | | | | | |
| カルシウム | 変動率 | | △106 | | | | |
| | 実測値 | | 12 | | | | |
| | 正常範囲 | 9.9-12.3 | | | | | |
| 無機リン酸塩 | 変動率 | ↑112 | | ↑112 | △128 | △126 | △117 |
| | 実測値 | 9.4 | | 9.4 | 9.2 | 9.1 | 8.4 |
| | 正常範囲 | 5.0-9.6 | | | 4.0-9.5 | | |
| S-GOT/AST | 変動率 | | ↓79 | | | | |
| | 実測値 | | 81.8 | | | | |
| | 正常範囲 | 45.8-187.1 | | | | | |
| カリウム | 変動率 | | ↑119 | ↑116 | ↑114 | | |
| | 実測値 | | 8.2 | 8 | 8.4 | | |
| | 正常範囲 | 3.3-9.8 | | | 4.0-10.8 | | |

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

対照群と比較して、無機リン酸塩及びカリウムがすべての投与群で上昇し、グルコースは 5,000 及び 20,000ppm 投与群雄で軽度上昇したが、これらの上昇に用量依存性は認められず、数値としても正常範囲内又は正常上限値付近であった。したがって、これらの上昇は毒性学的に有意ではないと考えられた。その他の項目における統計学的に有意な変化は軽微で、無作為に分布し用量依存性は認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

尿検査；試験終了時に採取した尿について以下の項目を検査した：pH、尿たん白質、潜血、糖、ケトン、ビリルビン、ウロビリノーゲン、比重、尿沈渣。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|
| 投与量 (ppm) | 1,000 | 5,000 | 20,000 | 1,000 | 5,000 | 20,000 |
| 比重 | | ↓98.5 | | | | |
| pH | | ↑111.5 | | | | |

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : $p < 0.05$

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

5,000ppm 投与群雄の比重及び pH における統計学的に有意な変化は軽微、又は用量依存性は認められず、したがって、これらは検体投与に関連したものではないか、毒性学的に意味のないものと考えられた。

眼科的検査；試験前及び試験終了近くに全動物を検査した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、腎臓、肝臓、精巣上体を含む精巣の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

統計学的又は毒性学的な有意差はなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

観察された軽微な肉眼的異常は腎盂の拡張・結石、子宮の拡張、膀胱の拡張・結石、それぞれ各群 1 ないし 2 匹に観察されたが、ラットでは一般的な所見で、検体投与に関連したものではないと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼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作製し、検鏡した。

対照群及び 20,000ppm 投与群：大動脈、副腎、骨髄を含む骨、脳、盲腸、結腸、十二指腸、食道、眼、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺（主気管支を含む）、リンパ節（腸間膜、顎下）、筋肉（大腿 4 頭筋）、鼻甲介、神経（坐骨）、卵巣、膵臓、前立腺、下垂体、直腸、唾液腺（顎下）、精囊、皮膚（乳腺を含む）、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣上体を含む精巣、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、子宮（体部及び頸部）、膀胱、病変部及び腫瘤

1,000 及び 5,000ppm 投与群：腎臓、肝臓、肺

20,000ppm 投与群の雄ラット 3 匹に脾島の慢性又は進行性の炎症がみられ、その内の 2 匹では腺房実質まで広がっていた。この病変は本系統のラットに比較的好くみられるもので、検体投与に関連したものではないと考えられた。投与群で観察されたその他すべての病理組織学的病変の頻度に、対応する対照群のそれぞれ所見の頻度と比較して有意差は認められなかった。

雄の脾臓に認められた所見を表に示す。

| 検査動物数 | 12 | |
|-----------|----|--------|
| 投与量 (ppm) | 0 | 20,000 |
| 腺房萎縮/変性 | 1 | 3 |
| 脾島間質性線維化 | 0 | 3 |
| 脾島炎症 | 0 | 3 |
| 腺房炎症 | 0 | 2 |

（申請者注：以上の結果から、本剤を 20,000ppm まで含む飼料をラットに約 3 カ月間摂食させても、意味のある毒性症状は認められず、いずれの検査項目にも毒性学的な影響の証拠は認められなかったため、無毒性量は本試験で投与された 20,000ppm（雄 1,267mg/kg/日、雌 1,623mg/kg/日）より高いと判断される。）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

4) マウスにおける飼料混入投与による 90 日間反復投与毒性試験 (資料 No. 4-3)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 : 98.7% (グリホサート)

試験動物 : ICR由来CD-1 COBS系Mマウス 1群雌雄各15匹、開始時41日齢

投与期間 : 1979年5月21日～1979年8月20日及び8月21日

投与方法 : 検体を5,000、10,000及び50,000ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠 ; 本試験の実施に先立ち、4週間の用量設定試験を100、300、1,000mg/kg/日の用量で実施したが、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性学的所見は認められず、最高用量の1,000mg/kg/日が最大無作用量であると考えられた。EPA、OECD等の毒性試験の実施に関する指針では、1,000mg/kg/日 (マウスの場合7,000ppm) を亜急性毒性試験における最高用量の限度としているが、4週間の用量設定試験において検体の毒性が非常に低いことが示されたことから、7,000ppm以上の用量で本試験を実施することを決定した。50,000ppmが摂餌量に影響を与えずに投与可能な最高濃度であると判断し、本試験の最高用量とした。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を1日2回、全動物について観察した。局所的ないし全身性の毒性徴候、薬理学的作用及び組織腫瘍の触診のための詳細な身体検査を週1回実施した。

全投与群の雌雄について、毎日及び週1回の臨床試験によって得られた所見は、一般的にみられる症状で、対照群動物に認められたものと同様であった。全投与期間を通じて、検体投与に関連すると考えられる症状は認められなかった。

対照群の雄1例及び10,000ppm投与群の雌1例が試験期間中に死亡した。その他の動物は全て試験期間中生存した。

体重変化 ; 試験開始前に2回、投与期間中は毎週1回、そして試験終了時絶食後に全生存動物の体重を測定した(表1)。

全投与期間を通じて、すべての投与群の雌雄の平均体重値は、全般に対照群よりも若干ないし統計的に有意な低値を示した。13週間の検体投与終了後の体重増加量についてみると、50,000ppm投与群雌雄の値は対照群雌雄の値に比して統計学的に有意に低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；試験開始 1 週間前から毎週 1 回、全動物の摂餌量を測定し、(申請者注：食餌効率は日本モンサント株式会社で新たに計算した。)5,000、10,000、50,000ppm 投与群雌雄の摂餌量は、全投与の期間を通じて、全般的に対照群の値よりも若干ないし有意な増加を示した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 5,000 | 10,000 | 50,000 |
|--------------------|---|-------|--------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 944 | 1,870 | 9,700 |
| | 雌 | 1,530 | 2,740 | 14,800 |

血液学的検査及び血液生化学的検査；実施しなかった。

臓器重量；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として脳、生殖腺、心臓、脾臓、腎臓、肝臓の各重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

以下に対照群と比較して統計学的有意差を示した項目を示す。

| 性別 | 雄 | | |
|-----------|-------|--------|--------|
| | 5,000 | 10,000 | 50,000 |
| 脳重量 対 体重比 | | | △112 |
| 心重量 対 体重比 | | | ↑116 |
| 腎重量 対 体重比 | | | △119 |
| 肝重量 対 体重比 | | ↑109 | △112 |

Dunnett の検定 ↑ ↓ : p < 0.05 △ ▽ : p < 0.01
表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表す。

これらは、いずれも 10,000 及び 50,000ppm 投与群の最終体重が若干小さかったことを反映したものと考えられる。

肉眼的病理検査；途中死亡した動物及び試験終了時の全生存動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

いずれの投与群にも検体投与に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 50,000ppm 投与群から無作為に選抜した雌雄各 10 匹を対象として、以下の組織について病理組織学的検査を実施した：副腎、骨、骨髄、脳、食道、眼、視神経、胆のう、卵巣、精巣、精巣上体、心臓、盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、腎臓、肝臓、腸間膜リンパ節、下顎唾液腺、坐骨神経、膵臓、下垂体、骨格筋、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、上皮小体、膀胱、子宮、前立腺、その他肉眼的異常部位と組織腫瘍。

自然発生性ないし偶発性の変化が一部の臓器において対照群と投与群に同等にみられたが、検体投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、50,000ppm 投与群雌雄において体重増加の減少が認められたので、無毒性量は、10,000ppm（雄 1,870mg/kg/日、雌 2,740mg/kg/日）であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表1 マウスにおける飼料混入投与による90日間反復投与毒性試験

| | | 群平均体重 (g) | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|------|----------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| 投与群 (ppm) | 週 | -1 | 0.00 | 1.00 | 2.00 | 3.00 | 4.00 | 5.00 | 6.00 | 7.00 | 8.00 | 9.00 | 10.00 | 11.00 | 12.00 | 13.00 |
| 雄 | | A ⁻ | A [*] | A [*] L [*] | A [*] L | A [*] L [*] | A [*] L [*] | A [*] L | A [*] L [*] | A [*] L | A [*] L | K [*] J | K [*] | A [*] L | A [*] L | A [*] L [*] |
| I (0) | 平均 | 26.47 | 29.33 | 31.60 | 33.27 | 33.47 | 35.27 | 35.33 | 34.87 | 35.80 | 36.07 | 35.93 | 35.87 | 37.50 | 37.21 | 40.00 |
| | S.E. | 0.70 | 0.47 | 0.55 | 0.52 | 0.62 | 0.67 | 0.64 | 0.66 | 0.68 | 1.13 | 1.25 | 1.38 | 0.82 | 0.81 | 0.89 |
| | 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 14 | 14 |
| II (5,000) | 平均 | 25.87 | 27.67 | 31.33 | 31.47 | 33.60 | 34.60 | 33.87 | 33.80 | 35.60 | 36.13 | 35.47 | 36.20 | 36.67 | 36.27 | 39.40 |
| | S.E. | 0.63 | 0.49 | 0.61 | 0.58 | 0.69 | 0.68 | 0.65 | 0.67 | 0.56 | 0.64 | 0.68 | 0.64 | 0.66 | 0.64 | 0.57 |
| | 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| III (10,000) | 平均 | 26.13 | 27.27 * | 30.27 | 31.33 * | 32.80 | 34.80 | 34.40 | 34.53 | 35.47 | 36.20 | 36.07 | 37.33 | 37.53 | 36.60 | 37.93 |
| | S.E. | 0.60 | 0.58 | 0.61 | 0.61 | 0.60 | 0.63 | 0.65 | 0.59 | 0.62 | 0.56 | 0.57 | 0.58 | 0.60 | 0.61 | 0.68 |
| | 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| IV (50,000) | 平均 | 25.73 | 27.47 * | 28.80 ** | 30.67 * | 29.67 ** | 31.67 ** | 32.47 * | 31.80 ** | 33.27 * | 33.53 | 33.53 ◆ | 35.07 | 34.87 * | 34.07 * | 35.60 ** |
| | S.E. | 0.65 | 0.54 | 0.48 | 0.49 | 0.49 | 0.52 | 0.50 | 0.59 | 0.67 | 0.62 | 0.60 | 0.63 | 0.68 | 0.79 | 0.76 |
| | 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 雌 | | A ⁻ | A ⁻ | A [*] L | A [*] L ^F | A [*] * | A [*] L | A [*] L ^F | A [*] L [*] | A ⁻ | A [*] * | A ⁻ | A [*] | A [*] | A [*] * | A [*] L [*] |
| I (0) | 平均 | 20.73 | 23.13 | 25.73 | 26.40 | 27.47 | 28.00 | 29.20 | 28.53 | 28.87 | 30.20 | 30.07 | 30.13 | 30.00 | 30.40 | 31.87 |
| | S.E. | 0.42 | 0.35 | 0.37 | 0.42 | 0.42 | 0.54 | 0.54 | 0.55 | 0.52 | 0.56 | 0.57 | 0.52 | 0.68 | 0.65 | 0.62 |
| | 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| II (5,000) | 平均 | 20.67 | 22.20 | 24.93 | 23.87 ** | 25.13 ** | 26.40 | 26.93 ** | 28.60 | 27.00 | 27.93 ** | 28.87 | 28.53 | 27.20 * | 27.80 ** | 31.00 |
| | S.E. | 0.30 | 0.43 | 0.38 | 0.32 | 0.51 | 0.59 | 0.56 | 0.62 | 0.56 | 0.58 | 0.58 | 0.65 | 0.69 | 0.57 | 0.62 |
| | 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| III (10,000) | 平均 | 20.47 | 21.93 | 24.60 | 25.13 | 25.87 * | 27.27 | 28.13 | 28.13 | 28.33 | 29.53 | 29.67 | 30.20 | 28.53 | 30.93 | 30.64 |
| | S.E. | 0.31 | 0.33 | 0.38 | 0.43 | 0.41 | 0.42 | 0.41 | 0.40 | 0.39 | 0.38 | 0.43 | 0.43 | 0.43 | 0.56 | 0.44 |
| | 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 14 |
| IV (50,000) | 平均 | 20.80 | 22.00 | 23.93 * | 24.00 ** | 25.60 * | 25.80 * | 27.00 ** | 25.40 ** | 27.93 | 28.33 * | 28.73 | 28.87 | 28.20 | 28.47 * | 29.20 ** |
| | S.E. | 0.37 | 0.40 | 0.43 | 0.51 | 0.46 | 0.46 | 0.48 | 0.43 | 0.48 | 0.40 | 0.36 | 0.38 | 0.48 | 0.46 | 0.45 |
| | 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |

Ⅷ-55

| 統計学記号 | | | 統計学的記述 |
|----------------|----------------|------------------|--|
| 有意差なし | p ≤ 0.05 | p ≤ 0.01 | |
| A ⁻ | | | 平均値間に統計学的な有意差なし(パラメトリック ANOVA) |
| | A [*] | A [*] * | 平均値間に有意差あり(パラメトリック ANOVA) |
| | * | ** | 対照群と有意差あり (Dunnett's) |
| K ⁻ | | | 平均値間に統計学的な有意差なし(Kruskal - Wallis, ノンパラメトリック) |
| | K [*] | K [*] * | 平均値間に有意差あり(Kruskal - Wallis, ノンパラメトリック) |
| | ◆ | ◆◆ | 対照群と有意差あり (Dunn's Rank Sum) |
| | L | L [*] | 反応は用量に線形相関 |
| | F | F [*] | 反応の適合性の欠如 |
| | J | J [*] | 用量に対して規則的反応 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(6) 反復経口投与神経毒性

(資料 No. 4-4)

グリホサートの反復経口投与神経毒性試験

提出除外申出書作成者 :

申出書作成年 : 2005 年

グリホサートが反復経口投与において神経毒性を示す可能性について、既存の毒性データ及び既知神経毒性物質の化学構造との相関に基づき考察した。

亜急性経口毒性試験からの考察：ラットの亜急性経口毒性試験（資料 No. 4-2 及び 4-2(2)）において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

詳細な状態の観察項目；外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、及び異常行動について、詳細な状態の観察が実施されている。

資料 No. 4-2 の試験報告書には個々の観察項目に関する記載はない。しかし、試験実施機関では試験実施当時「供試動物の外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系および異常行動について何らかの異常があれば、試験報告書にその旨の記載がされた。」ことになっており、報告書に何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらの項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

また、資料 No. 4-2(2) の試験報告書についても、上記観察項目に関する記載はない。本試験に関しても試験実施機関の標準操作手順 (SOP) において「供試動物の外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動について何らかの異常があれば、試験報告書にその旨の記載がされた。」ことになっており、報告書には何らの記載もないことから致死量以下の用量でこれらの項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

機能検査項目；刺激に対する感覚運動反応、握力、自発運動量については、資料 No. 4-2 及び 4-2(2) の報告書中に特に記載はない。

病理組織学的検査項目；脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器に関して、資料 No. 4-2 及び 4-2(2) の報告書中に特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。

その他の検査における致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見の有無；

①脳重量：資料 No. 4-2 の報告書に致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

②眼科的検査:資料 No. 4-2 の報告書への記載はない。資料 No. 4-2(2) の報告書では、眼科的検査が実施されたことが記載されており、致死量以下の用量で「眼科的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

その他の試験 (90 日より長期の試験) からの考察:1 年間反復経口毒性試験等において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

犬を用いたゼラチンカプセル投与による 12 ヶ月慢性毒性試験;致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料 No. 5-1)

ラットを用いた飼料混入投与による 2 ヶ年慢性毒性/発がん性試験;致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料 No. 5-2)

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験;致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料 No. 5-3)

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験;致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料 No. 5-4)

ラットを用いた 3 世代繁殖試験;致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料 No. 6-1)

ラットを用いた 2 世代繁殖試験;致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料 No. 6-1(2))

既知神経毒性物質との化学構造の相関:現在の科学的知見において、グリホサートは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の考察に基づき、本剤を反復経口投与神経毒性試験実施の対象から除外することが妥当であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(7) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) 犬を用いたゼラチンカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料No. 5-1)

試験機関 :

報告書作成年 : 1985年 [GLP 対応]

検体の純度 : 96.17% (グリホサート)

供試動物 : ビーグル犬 1群雌雄各6匹、開始時約6カ月齢

投与期間 : 1983年9月20日~1984年9月24日

投与方法 : 0、20、100及び500mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルを用いて経口投与した。投与量はカプセル調製時に最も近い時期に測定した各動物の体重に合わせて調節した。

用量設定根拠 ; これまでに実施された毒性試験において、検体の毒性が低いことが示されていたことから、最高用量の設定は、投与に適したゼラチンカプセルの大きさの限界及びカプセルの数を考慮して決定した。その結果、中に含まれるグリホサートが総量約3gとなるような1/8オンスのカプセル2個を1年間、毎日、投与することが最良であると判断し、供試動物の予想最終体重約12kgから、最高用量を500mg/kg/日と決定した。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日2回 (午前及び午後) 観察した。

20 及び 500mg/kg/日投与群の雌において対照群に比し、わずかながら高頻度の異常排泄物 (血便、黄色粘液便、下痢、嘔吐) が認められた。雌2頭 (100 及び 500mg/kg/日投与群) で、大部分の試験期間中軽度の脱毛を伴う限局性皮膚発赤が認められた。20mg/kg/日投与群雄の1頭にも同様の発赤が比較的短期間観察された。これらの症状は用量依存性を示さず、生物学的意義には疑問があった。全投与期間を通じ死亡は認められなかった。

主要な一般症状のまとめ

| 投与群 | 症状 | 嘔吐 | 軟便 | 黄色 | 下痢 | 血便 | 黄色 | フヨロト様下痢 | 皮膚発赤 | 皮膚発赤 | 皮膚発赤 |
|------------|----|----|----|-----|----|----|-----|---------|-------------|---------------|---------------|
| | | | | 粘凝便 | | | 水様便 | | (投与5ヶ月~7ヶ月) | (投与3ヶ月~投与終了迄) | (投与6ヶ月~投与終了迄) |
| 対照群 | 雄 | 4 | 5 | 2 | - | - | - | - | - | - | - |
| | 雌 | 5 | - | 1 | 1 | 2 | - | - | - | - | - |
| 20mg/kg/日 | 雄 | - | 5 | 1 | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - |
| | 雌 | 5 | 8 | 4 | 2 | - | 2 | - | - | - | - |
| 100mg/kg/日 | 雄 | 1 | - | - | 2 | 2 | - | 2 | - | - | - |
| | 雌 | 5 | 3 | - | - | - | - | - | - | 1 | - |
| 500mg/kg/日 | 雄 | - | 7 | 1 | 3 | - | - | - | - | - | - |
| | 雌 | - | 19 | - | 6 | - | - | - | - | - | 1 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

体重変化；投与開始から14週間は週1回、その後は2週間に1回、全動物の体重を測定した。
雌雄の体重変化をそれぞれ図1に示した。投与群の雌雄いずれにおいても投与に伴う有意な体重変化は認められなかった。

図1 体重変化 (雄)

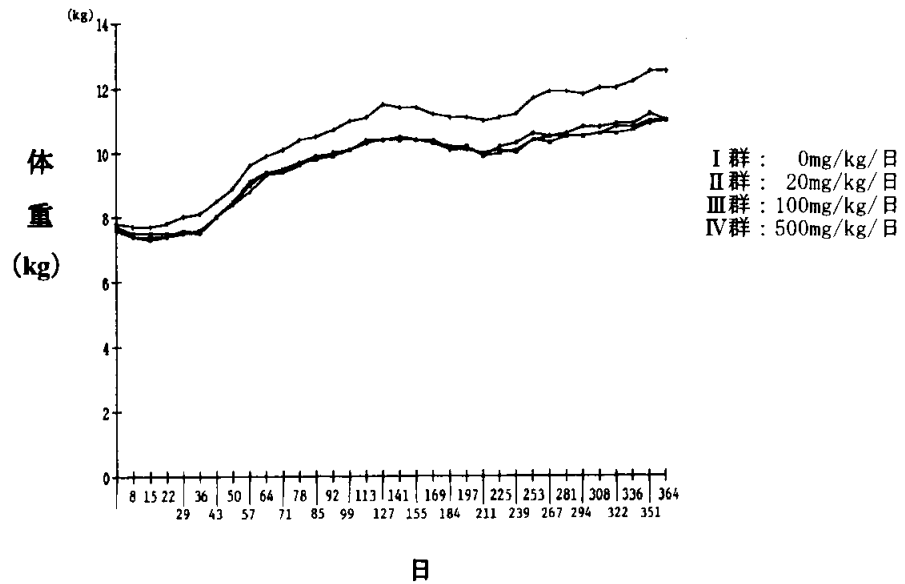
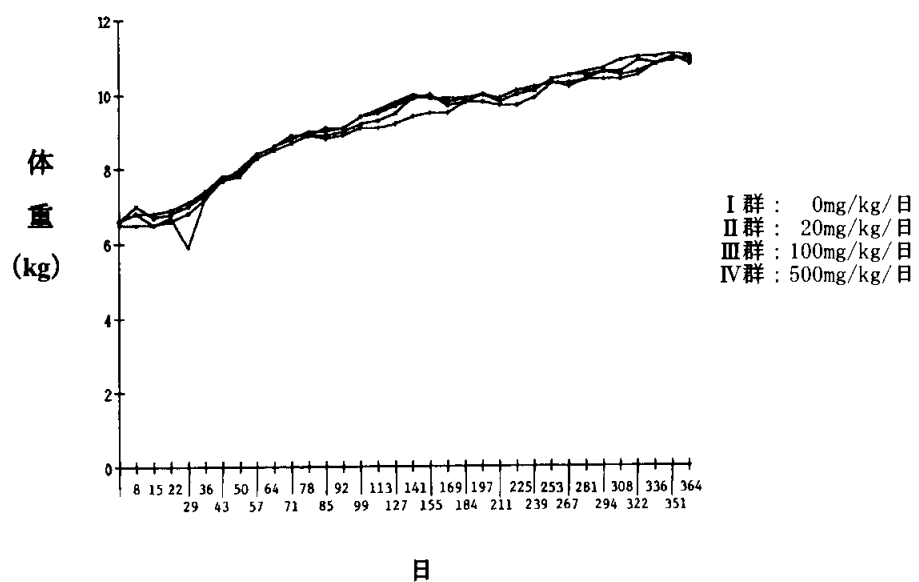


図1 体重変化 (雌)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始から 14 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回測定し、食餌効率も算出した。摂餌量において、いずれの投与群とも対照群との間に差は認められなかった。

又、食餌効率はいずれの投与群と対象群の間に散発的にわずかな差が認められたが、一貫性がなく用量依存性もみとめられなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与後 3、6、及び 12 ヶ月時に全動物を対象として、頸動脈より採血し、総赤血球数、総白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均血球体積、平均血球ヘモグロビン量、平均血球ヘモグロビン濃度、網状赤血球数及び白血球百分比を測定、算出した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

| 性別 | 雄 | | | | | | | | 雌 | | | | | | | |
|--------------|-----------|-----|-----|------|------------|-----|-----|---------|-----------|----------|----------|----------|------------|----------|-----|---------|
| | 20mg/kg/日 | | | | 100mg/kg/日 | | | | 20mg/kg/日 | | | | 100mg/kg/日 | | | |
| 投与群 | 開始前 | 3ヵ月 | 6ヵ月 | 12ヵ月 | 開始前 | 3ヵ月 | 6ヵ月 | 12ヵ月 | 開始前 | 3ヵ月 | 6ヵ月 | 12ヵ月 | 開始前 | 3ヵ月 | 6ヵ月 | 12ヵ月 |
| 検査時期 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 総赤血球数 | | | | | | | | | ↑ 111 | | △ 117 | | | | | |
| ヘモグロビン | | | | | | | | | ↑ 111 | | △ 116 | | | | | |
| ヘマトクリット | | | | | | | | | ↑ 112 | | △ 115 | | | | | |
| 平均血球ヘモグロビン量 | | | | | ↓ 95 | | | | | | | | | | | |
| 平均血球ヘモグロビン濃度 | | | | | ▽ 97 | | | ↓ 98 | | ↑ 103 | | ↑ 102 | | ↑ 103 | | ↓ 99 |

Dunnett の検定 ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ △ ▽ : $p \leq 0.01$

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

20mg/kg/日投与群雌における総赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の変動は投与開始前より認められたものであったが、投与終了時には対照群と同等になった。20mg/kg/日投与群雌及び100mg/kg/日投与群雌雄の平均血球ヘモグロビンまたは平均血球ヘモグロビン濃度に統計学的に有意な変動が認められたが、時期、変動の方向等いずれも散発的なもので検体投与との関連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日本モンサント株式会社にある。

血液生化学的検査;上記の血液学的検査における同一の検査時期に全動物を対象としてその血清を用いてアルブミン、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、カルシウム、クロライド、コレステロール、クレアチニン、直接ビリルビン、ガンマグルタールトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、血糖、リン、カリウム、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミラーゼ (SGOT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミラーゼ (SGPT)、ナトリウム、総ビリルビン、総タンパクについて検査した。

次頁の表 1 に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

これらの変化はすべて正常範囲内にあり、検体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日本モンサント株式会社にある。

表1 血液生化学的検査 結果

| 性別 | | 雄 | | | | | | | | | 雌 | | | | | | | | | |
|-------|---------------|----|---|----------|-------------|---|----|-----|---|----|----|---|----|---------|---|----|-----|---|---------|-------------|
| | | 20 | | | 100 | | | 500 | | | 20 | | | 100 | | | 500 | | | |
| 項目 | 検査時期 | 3 | 6 | 12 | 3 | 6 | 12 | 3 | 6 | 12 | 3 | 6 | 12 | 3 | 6 | 12 | 3 | 6 | 12 | |
| | 投与群 (mg/kg/日) | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ |
| γGPT | 変動率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 実測値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 正常範囲 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| カルシウム | 変動率 | | | ↑105 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 実測値 | | | 10.9 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 正常範囲 | | | 9.7-11.2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| リン | 変動率 | | | | | | | | | | | | | ↓85 | | | | | ↓85 | ↓74 |
| | 実測値 | | | | | | | | | | | | | 4.4 | | | | | 4.4 | 2.8 |
| | 正常範囲 | | | | | | | | | | | | | 3.4-6.1 | | | | | 3.4-6.1 | 2.2-4.6 |
| カリウム | 変動率 | | | | ▽89 | | | | | | | | | | | | | | | ▽85 |
| | 実測値 | | | | 4.7 | | | | | | | | | | | | | | | 4.5 |
| | 正常範囲 | | | | 4.1-5.8 | | | | | | | | | | | | | | | 4.0-5.4 |
| ナトリウム | 変動率 | | | | ▽98 | | | | | | | | | | | | | | | ↓99 |
| | 実測値 | | | | 147 | | | | | | | | | | | | | | | 149 |
| | 正常範囲 | | | | 143.2-157.3 | | | | | | | | | | | | | | | 143.3-155.5 |
| SGPT | 変動率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↑130 |
| | 実測値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 42.8 |
| | 正常範囲 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 18.5-45.8 |
| 血糖 | 変動率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↓89 |
| | 実測値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 96.0 |
| | 正常範囲 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 85.8-120.2 |

Dunnettの検定 ↑ ↓ : p ≤ 0.05 △▽ : p ≤ 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

尿検査；投与開始前、投与後3ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月時に全動物を対象として、pH、尿蛋白、潜血、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、比重を検査した。
いずれの検査時期においても検体投与に関連した異常は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前に雄25頭、雌25頭、投与終了時に全群の全動物について眼科学的検査を実施した。眼科検査の結果認められた所見は、投与前には雌2頭に瞳孔膜遺残、雄2頭に短眼性結膜炎。投与後には雄1頭(100mg/kg/日投与群)に限局性虹彩膨張、雌2頭(100mg/kg/日が1頭、500mg/kg/日が1頭)に瞳孔膜遺残となり、投与に関連した影響と考えられる所見はなかった。

検体の投与に関連すると考えられる異常は観察されなかった。

臓器重量；投与終了後全動物を殺処分し、剖検を行い、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、精巣、甲状腺及び上皮小体の重量を測定し、対体重比、対脳重量比を算出した。

次頁の表に対照群に比べ統計学的有意差が認められた項目を示す。

| 性別 | 雄 | |
|-----------|------------|------------|
| 検査時期 | 12ヵ月 | |
| 投与群 | 100mg/kg/日 | 500mg/kg/日 |
| 脳重量 | ↓92 | |
| 下垂体重量 | ▽74 | ▽80 |
| 下垂体重量対体重比 | ↓72 | ↓78 |

絶対臓器重量：Dunnettの検定

対体重比：Bonferoniの不等分散を用いたMann-Whitney検定

↑↓： $p \leq 0.05$ 、▽△： $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)で表した。

雄の脳重量の減少は用量依存性がなく検体投与に関連した影響とは考えられなかった。雄の下垂体重量の減少は対応する組織学的所見が観察されなかったことから、検体投与に関連したのではないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了後、全動物を対象として剖検を行った。肉眼的病変の発生頻度において、検体投与に関連する所見あるいは生物学的に重要な所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後、全動物を対象として実施した剖検で得られた以下の臓器組織につき、病理組織学的検査を行った：副腎、大動脈、脳、食道、眼(視神経を含む)、胆のう、心臓、腎臓、大腸(結腸、盲腸、直腸)、肝臓、肺(主幹気管支を含む一葉の前後葉)、乳腺、腸間膜リンパ節、筋肉(大腿二頭筋)、神経(坐骨)、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺(顎下)、皮膚、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、脊髄(頸部、胸腔中央部、腰部)、脾臓、胃(噴門、胃底、幽門)、肋骨(肋軟骨結合部)、精巣(精巣上体を含む)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、尿管、子

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

宮（体部、頸部）、病変部及び異常腫瘤。

各臓器において観察された病変はいずれも自然発生性のもので、発生頻度、程度とも対照群と投与群との間に差は認められなかった。また腫瘍は観察されなかった。

以上の結果から、本剤の犬におけるカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験において、500mg/kg/日までの投与量において投与に関連した異常、病変は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも500mg/kg/日以上であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性／発がん性併合試験 (資料 No. 5-2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1981 年

検体の純度 : 98.7% (グリホサート)

供試動物 : Sprague Dawley CD系ラット 1群雌雄各50匹、開始時41日齢

投与期間 : 約26カ月間

1978年7月12日～1980年8月25日、26日 (雄)

1978年7月12日～1980年9月3日、4日 (雌)

投与方法 : 本試験は、以前にインダストリアル・バイオ・テスト研究所 (IBT) において実施された慢性毒性試験は無効とされた為、その再試験として実施された。前回の試験と同じ投与濃度で試験を設計し、試験開始後1週間は検体を0、30、100及び300ppmの濃度で飼料に混入し、随時摂食させた。しかし、混餌濃度よりもmg/kg/日の単位で慢性毒性試験の投与量を設定する方が国際的に認められていることから、試験開始直後にmg/kg/日の単位で検体摂取量を維持するよう混餌濃度を調整することを決定した。そこで、検体投与第1週の摂餌量及び体重測定値に基づき平均検体摂取量を計算したところ、雄の30、100、300ppm投与群でそれぞれ3.05、10.30及び31.49mg/kg/日、雌の30、100、300ppm投与群でそれぞれ3.37、11.22及び34.02mg/kg/日であった。第2週以降の試験期間中は、これらの平均検体摂取量を維持して投与した。検体を混入した飼料は毎週1回調製し、混入量は調製時に一番近い時期に測定した体重及び摂餌量によって調整した。

投与約20週後において、この検体摂取量を維持する為に必要な混餌濃度は、高用量群で600ppmと前回の試験の2倍の濃度であった。前回の試験では300ppm投与群に投与に関連した毒性所見が肝に認められており (空胞化及び脂肪性浸潤)、本試験の高用量 (600ppm) は、前回の試験で確実な毒性症状が認められた用量の約2倍であった。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を1日2回全動物について観察した。局所的ないし全身性の毒性徴候、薬理学的作用及び組織腫瘍の触診のための詳細な身体検査を週1回実施した。

脱毛、過剰流涙、鼻汁分泌及びラ音が雌雄とも全群でほぼ同じ頻度で認められた。これらの所見は実験用ラットにおいて通常観察されるものであり、また発現の時期及び遷延時間は対照群を含む全群でほぼ同じであり、検体投与によって供試動物の一般状態に重大な影響は生じなかったと考えられた。

投与20ヵ月時、24ヵ月時及び26ヵ月時 (投与終了時) の死亡率は次表の通りであった。20ヵ月時以後、全群で死亡動物数が大幅に増加したが、雌雄とも死亡率に関して、対照群との間に有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

| 死 亡 率 (%) | | | | | | | | |
|-----------|---------------|----|------|------|-------|----|------|-------|
| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | 投与群 (mg/kg/日) | 対照 | 3.05 | 10.3 | 31.49 | 対照 | 3.37 | 11.22 |
| 投与 20 カ月時 | 26 | 14 | 14 | 4 | 8 | 12 | 12 | 24 |
| 投与 24 カ月時 | 56 | 44 | 54 | 34 | 48 | 38 | 36 | 52 |
| 投与 26 カ月時 | 70 | 48 | 68 | 48 | 64 | 54 | 40 | 70 |

体重変化；試験開始前に2回、試験開始後14週間は週1回、それ以後は2週間に1回、そして試験終了時（絶食後）に全生存動物の体重を測定した。雌雄の体重変化をそれぞれ図1に示した。また、有意差の認められた時期のみ表1に示した。

投与群雄において成長期間の一時期に軽度ながら一貫性のある体重減少傾向が観察された。しかし、この傾向はごく軽度で、全投与期間を通じて、投与群雄と対照群の平均体重には統計学的有意差は認められなかった。

投与群雌においては、投与19カ月時以降2カ月間にわたって対照群と比較して統計学的に有意な群平均体重の減少が認められた。しかし、この減少に用量相関性は認められなかった。その後、投与群の体重は対照群と同じような増加を示し、試験終了時の群平均体重はほぼ同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図1 体重変化 (雄)

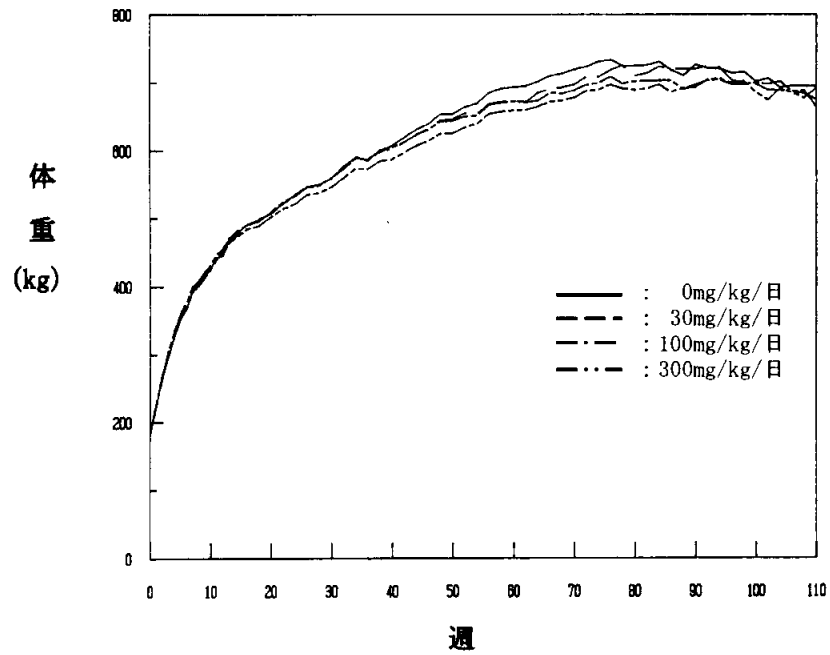
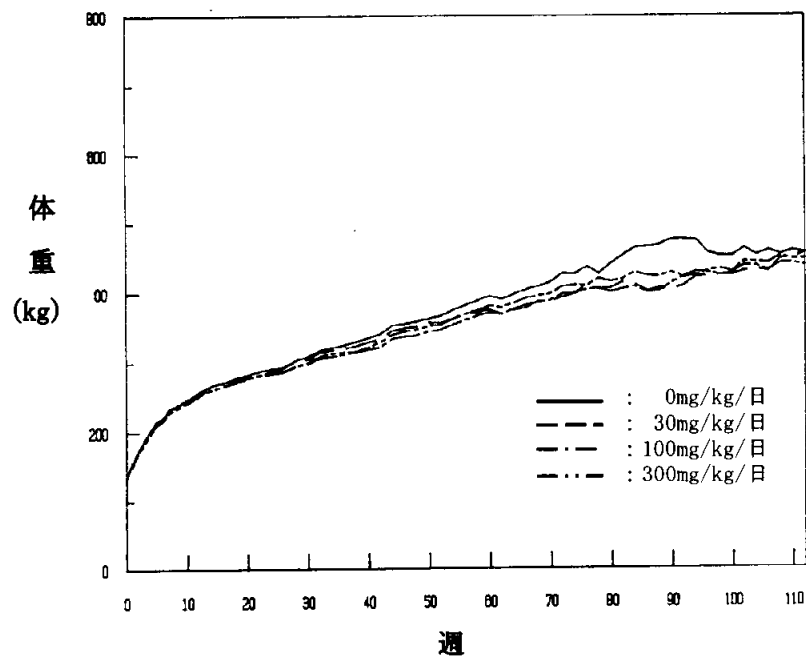


図1 体重変化 (雌)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表1 体重変化

| | 投与量 (mg/kg/日) | 週 | | | | | | | | | |
|------------|------------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|---|--|-------------|
| | | 0~12 | 12~24 | 24~36 | 36~48 | 48~60 | 60~72 | 72~84 | 84~96 | 96~110 | |
| 雄 | 対照群 | 体重(g) | 225.5~445.5 | 465.7~535.4 | 547.3~590.5 | 600.1~653.3 | 653.8~693.5 | 694.7~723.0 | 724.2~733.4 | 710.7~725.9 | 693.0~715.5 |
| | 3.05 | 体重(g) | | | | | | | | | |
| | | 変動率 (%) | | | | | | | | | |
| | 10.3 | 体重(g) | | | | | | 670.9~696.3 | | | |
| | | 変動率 (%) | | | | | | ↓95.9 (64週) | | | |
| | 31.49 | 体重(g) | | | | 584.8~624.8 | 625.2~658.7 | 659.1~687.3 | 689.0~697.0 | | |
| 変動率 (%) | | | | | ↓96.1 (46週) | ↓95.0~95.6 (52~60週) | ↓94.2~95.1 (62~72週) | ↓94.3~95.0 (74~76週) | | | |
| 雌 | 対照群 | 体重(g) | 158.1~255.3 | 262.6~291.9 | 294.0~324.9 | 329.7~358.4 | 362.5~395.3 | 390.0~427.2 | 426.6~464.1 | 456.6~476.2 | 452.2~462.8 |
| | 3.37 | 体重(g) | | | | | | 369.1~392.8 | 398.2~414.7 | 401.8~422.9 | |
| | | 変動率 (%) | | | | | | ↓91.9 (72週) | ↓91.4~92.0 (80~82週)、 ▽88.6 (84週) | ▽84.6~86.3 (86~92週)、 ↓88.7 (94週) | |
| | 11.22 | 体重(g) | | | | 314.8~339.0 | | | 398.1~408.1 | 400.3~429.1 | |
| | | 変動率 (%) | | | | ↓94.4~95.0 (40~44週) | | | ↓90.8 (80週)、 ▽87.9~89.2 (82~84週) | ▼86.0 (86週)、 ▽85.9~86.8 (88~90週)、 ↓88.6~90.3 (92~94週) | |
| | 34.02 | 体重(g) | 152.9~252.9 | | | | | | | 421.2~430.4 | |
| | | 変動率 (%) | ↓96.7 (1週) | | | | | | | ↓88.5~90.9 (86~94週) | |

T-検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01 ▲▼ : p<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；試験開始前、試験開始後 14 週間は週 1 回、それ以後は 2 週間に 1 回、全動物の摂餌量を測定した。（申請者注：食餌効率は、個体別体重変化及び個体別摂餌量の値に基づき、日本モンサント株式会社において算出した。）

雌雄の摂餌量は、有意差の認められた時期のみ表 2 に示した。

摂餌量については、投与群雌雄で、時期により、それぞれの対照群と比較して統計学的有意差が認められた。しかし、平均摂餌量におけるその差はわずかであり、用量とは関係なく散発的であった。したがって、検体投与は、雌雄とも、いずれの用量においてもその摂餌量に大きな影響を及ぼさなかったと考えられる。食餌効率についても投与に関連すると思われる一貫した変動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日本モンサント株式会社にある。

表 2 摂餌量

| | 投与量 (mg/kg/日) | 週 | | | | | | | | | |
|------------|------------------|-----------------|---------------------------|-----------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-----------|
| | | 0~12 | 12~24 | 24~36 | 36~48 | 48~60 | 60~72 | 72~84 | 84~96 | 96~110 | |
| 雄 | 対照群 | 摂餌量 (g/kg/日) | 55.9~115.6 | 46.0~53.8 | 41.9~45.1 | 38.6~42.1 | 36.5~39.9 | 34.4~38.4 | 34.0~37.1 | 34.6~36.2 | 27.4~38.0 |
| | 3.05 | 摂餌量 (g/kg/日) | 56.4~112.4 | | 40.3~44.4 | | | | | | |
| | | 変動率 (%) | ▽97.2(1週) | | ▽96.2(34週) | | | | | | |
| | 10.3 | 摂餌量 (g/kg/日) | 56.3~114.2 | | 41.7~44.9 | | | | 35.2~37.3 | | |
| | | 変動率 (%) | △104.1(6週) | | ↑103.1(36週) | | | | ↑109.7(76週) | | |
| | 31.49 | 摂餌量 (g/kg/日) | 56.0~116.3 | 44.6~52.1 | | | | | | | |
| 変動率 (%) | | ▽96.4(5週) | ↓95.7(22週) | | | | | | | | |
| 雌 | 対照群 | 摂餌量 (g/kg/日) | 70.3~117.2 | 59.4~67.9 | 54.4~58.6 | 51.1~57.3 | 48.9~52.8 | 46.0~51.5 | 45.5~48.1 | 42.8~44.5 | 41.2~48.1 |
| | 3.37 | 摂餌量 (g/kg/日) | | | | 51.1~59.0 | | | | | |
| | | 変動率 (%) | | | | △107.2(44週) | | | | | |
| | 11.22 | 摂餌量 (g/kg/日) | | | | 50.5~57.0 | | | | 45.7~48.5 | |
| | | 変動率 (%) | | | | △107.4(44週) | | | | ↑111.0(88週) | |
| | 34.02 | 摂餌量 (g/kg/日) | 69.8~119.8 | | 56.1~60.3 | 52.3~61.8 | | | | 44.5~49.3 | |
| | | 変動率 (%) | ↑103.0(4週)、 ↑103.3(6週) | | △107.4(36週) | △109.3(44週) | | | | ↑111.2(88週) | |

T-検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

検体摂取量；試験開始後1週間は、雌雄とも0、30、100及び300ppmの濃度で供試薬剤を投与した。第1週の群平均摂餌量、体重及び名目上の飼料中濃度に基づき検体摂取量を算出し、雄で0、3.05、10.30及び31.49mg/kg/日、雌で0、3.37、11.22及び34.02mg/kg/日の値を得た。その後、第14週までは週1回、残りの全試験期間にわたって2週間に1回、検体の飼料中濃度を調整して上記の検体摂取量を維持した。

血液学的検査；投与開始4、8、12、18、24ヵ月時に1群雌雄各10匹を対象として、エーテルの軽麻酔下で眼窩静脈の静脈穿刺を行って血液を採取し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、白血球数及び白血球百分比を測定した。対象動物は無作為に選択し、可能な限り全ての検査時期に同一動物を用いた。

次頁の表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。4ヵ月時の3.05mg/kg/日群雄の赤血球数及び24ヵ月時の11.22mg/kg/日群雌の白血球数に、対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。しかし、これらは偶発的変動によるもので、用量相関を示す一貫性のある変化ではなかった。その他すべての測定値は、実験用ラットの正常な生理学的範囲内に含まれており、雌雄ともいずれの検査項目においても検体の投与にともなう毒性学的に意味のある変化は認められなかった。

| 項目 | 3.05mg/kg/日 | | | | | 11.22mg/kg/日 | | | | |
|------|-------------|---|----|----|----|--------------|---|----|----|---------|
| | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| 検査時期 | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 |
| | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ |
| | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 |
| 赤血球数 | ▽ 88 | | | | | | | | | |
| 白血球数 | | | | | | | | | | ↓ 55 |

Kruskal-Wallisの検定(ノンパラメトリック) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ △▽ : $p \leq 0.01$
 表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、血中尿素窒素、絶食時血糖、乳酸脱水素酵素、コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビン、カリウム、カルシウム、無機リン、総タンパク、アルブミン、グロブリンの測定を行った。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

| 項目 | 31.49mg/kg/日 | | | | | 34.02mg/kg/日 | | | | |
|-------|--------------|----------|----|----|----|--------------|----------|----|----|----|
| | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| 検査時期 | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 |
| | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ | カ |
| | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 | 月 |
| カルシウム | | ↑ 106 | | | | | | | | |
| グロブリン | | | | | | | ↑ 110 | | | |

Dunnnettの検定 ↑ ↓ : $p \leq 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率(%)を表す。

投与 8 ヶ月時における、31.49mg/kg/日群雄のカルシウムの値の増加及び34.02mg/kg/日群雌のグロブリン値の増加のみが対照群と比して統計学的に有意な変化を示した。しかし、いずれも偶発的変動であり、検体の投与との相関性は認められなかった。

尿検査；投与開始4、12、18、24 ヶ月時に1群雌雄各10匹を対象として、外観、比重、ph、タンパク、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン及び潜血を検査し、沈渣の鏡検を行った。

各検査時期とも、雌雄ともに対照群と投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。正常範囲を逸脱した値が時々観察されたが、これらの値は散発的に発生し、一貫性のある変動ではなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として剖検後、副腎、脳、生殖器、心臓、甲状腺、腎臓、肝臓、下垂体、脾臓の各重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

各測定臓器において、臓器重量、対体重比、対脳重量比、いずれの項目とも投与群と対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。群間の比較ではこれらの項目に軽度の差が観察されたが、検体の投与に関連した一貫性のある変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物（死亡例、切迫殺動物、最終殺処分動物を含む）を対象として、剖検を行った。検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の臓器の病理組織学的検査を行った：副腎（両側）、大動脈（胸部）、血液塗抹、骨及び骨髄（肋軟骨結合部）、胸（3切片）、精巣上体（両側）、食道、眼（両側、視神経及びハーダー腺を含む）、生殖器（両側）、心臓、頭部、腸一盲腸、結腸、十二指腸、回腸及び空腸、腎臓（両側）、肝臓、肺、リンパ節（縦隔膜、腸間膜）、乳腺（右側そ径部）、神経（右側坐骨神経）、脾臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、精のう、骨格筋（右側大腿二頭筋）、皮膚（乳腺を含む）、脊髄（頸部、腰部）、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、肉眼的異常部位（同組織の外見上正常な部分の切片を含む）及び組織腫瘍。また、脊髄2切片、頭部冠状断面3切片については、無作為に選択した各群雌雄10匹について検索し、その他の全動物については、脊髄の1切片を検索した。

[非腫瘍性病変]

観察された主要な非腫瘍性病変を表3に示す。

対照群及び投与群の肺及び腎臓において非腫瘍性病変が高頻度に認められた。多数のラットの肺では、慢性の呼吸器疾患に伴う非常に軽度な変化として、気管支周囲及び血管周囲における単核細胞浸潤や肺胞内大食細胞巣などが認められた。さらに、対照群及び投与群雄の途中死亡、切迫殺動物には、中等度からやや重度の多発性化膿性気管支肺炎及び胸膜炎が観察された。この病像は、ラットの細菌感染症に伴って生じる病像と同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

腎臓においては、慢性進行性腎症に伴う組織学的病変が、対照群及び投与群の雄多数と雌数例に認められた。これらの変化は本系統のこの26ヵ月齢のラットとして通常観察されるものである。

以上、肺及び腎臓に観察された病変はラットの慢性毒性試験でよく認められる病変であり、発生頻度及び重篤度は雌雄ともに対照群と投与群で同程度であることから、検体投与の影響ではないと考えた。

[腫瘍性病変]

観察された全ての腫瘍性病変を表4に示す。

申請者注) 新たに統計学的有意差の検定を実施した結果、腎臓、肝臓、肺、卵巣の所見の一部に統計学的有意差が見られたが、全動物では用量相関が明らかでなく、後に実施されたラットにおける慢性混餌投与試験(資料5-4)においても20,000ppmまでの投与量で腎臓の病変の例数は増加しなかった。対応する血液学、生化学、関連臓器の病理所見を伴わないことから、これらの増加は投与に関連しないと考えた。

腫瘍性病変として最も数多く観察されたのは、雌雄ともに下垂体腫瘍であった。しかし、下垂体の腺腫及び癌の雌雄における発生頻度は、対照群と投与群できわめて類似していた。乳腺腫瘍は雌において2番目に数の多い腫瘍であったが、腺腫、線維腺腫及び腺癌の発生頻度は対照群と投与群の間で同様であった。副腎の褐色細胞腫は雄において2番目に数の多い腫瘍であったが、対照群と投与群との間でその発生頻度に差は認められなかった。

唯一、用量相関性が認められた腫瘍性病変は雄における精巣間細胞腫であった。この腫瘍の発生頻度について、最終計画殺動物と全供試動物との両方での値を最近の対照群の蓄積データと比較して次頁の表に示した。

| | 精巣間細胞腫発生頻度 | | | | | | | | |
|--------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | 対照群蓄積データ (試験番号) | | | | | 今回の試験群 | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 対照群 | 低用量群 | 中用量群 | 高用量群 |
| 最終計画殺 (%) | 4/65 (6.2) | 3/11 (27.3) | 3/26 (11.5) | 3/24 (12.5) | 3/40 (7.5) | 0/15 (0.0) | 2/26 (7.7) | 1/16 (6.3) | 4/26 (15.4) |
| 全動物 (%) | 4/116 (3.4) | 5/75 (6.7) | 4/113 (3.5) | 6/113 (5.3) | 5/118 (4.2) | 0/50 (0.0) | 3/50 (6.0) | 1/50 (2.0) | 6/50 (12.0) |

注) 対照群蓄積データの総計は最終計画殺 16/166(9.6%)、全動物 24/535(4.5%)である。

最終計画殺時には、今回の試験での発生頻度は15.4%であり、一方ほぼ同時期まで行われた5つの試験の対照動物では発生頻度の幅は6.2%から27.3%であり、全体の平均値は9.6%となった。全供試動物についてみると、31.49mg/kg/日群雄での発生頻度は12%、対照群の蓄積データは幅が3.4%から6.7%で全体の平均が4.5%であった。従って、最近の対照群の蓄積データと比べると、今回の試験の対照群雄におけるこの腫瘍の発生頻度(0%)はやや低く、31.49mg/kg/日群雄における発生頻度はやや高いことが示される。この腫瘍の発生頻度に対し、検体投与による影響の可能性を完全に否定することはできないが、蓄積データから、本試験の低用量、中用量、高

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

用量群にかけて認められた発生頻度は、本系統ラットの同部位の腫瘍として観察される正常な生物学的変動範囲に含まれているものであることが示唆された。

全般的にみると、その他の腫瘍性病変が種々の組織に発生したが、対照群及び投与群においてほぼ同数の動物で観察されるか、またはまれにしかみられず、検体投与との間に明らかな用量相関性は認められなかった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表のとおりであった。

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|----|----|------|------|-------|-----|------|-------|-------|
| 投与群 (mg/kg/日) | | 対照 | 3.05 | 10.3 | 31.49 | 対照 | 3.37 | 11.22 | 34.02 |
| 検査動物数 | | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 腫瘍数 | 良性 | 43 | 59 | 38 | 56 | 104 | 88 | 95 | 79 |
| | 悪性 | 33 | 11 | 34 | 18 | 41 | 30 | 33 | 81 |
| 腫瘍総数 | | 76 | 70 | 72 | 74 | 145 | 118 | 128 | 160 |
| 腫瘍動物数 | | 39 | 35 | 33 | 38 | 49 | 47 | 48 | 48 |

以上の結果から、本剤のラットを用いた飼料混入投与による26ヵ月間にわたる反復経口投与毒性試験における影響として、明らかな用量相関性を示す所見が認められなかったことから、無毒性量は雄31.49mg/kg/日、雌34.02mg/kg/日以上であると判断される。また、催腫瘍性はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表3 非腫瘍性病変の発生頻度

| 臓器及び病変 | | | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|--|-------|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 下垂体 | 血管拡張 | 剖検動物数 | 33 | 23 | 32 | 22 | 31 | 26 | 20 | 34 | |
| | | | 8 | 7 | 10 | 9 | 26 | 19 | 16 | 28 | |
| 気管 | 気管炎 | 剖検動物数 | 34 | 24 | 34 | 24 | 31 | 26 | 19 | 35 | |
| | | | 18 | 16 | 27* | 14 | 12 | 5 | 9 | 12 | |
| 肺 | 気管支周囲/血管周囲性 単核細胞 肺泡マクロファージ 巣 胸膜炎 間質性肺炎 うっ血 多病巣化膿性気管支肺炎 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 31 | 27 | 19 | 35 | |
| | | | 5 | 4 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 7 | |
| | | | 1 | 0 | 5 | 2 | 8 | 10 | 3 | 6 | |
| | | | 11 | 11 | 14 | 11 | 7 | 4 | 1 | 3 | |
| | | | 5 | 0 | 7 | 5 | 11 | 11 | 6 | 13 | |
| | | | 13 | 9 | 14 | 7 | 14 | 6 | 7 | 8* | |
| | | | 12 | 8 | 10 | 8 | 1 | 4 | 1 | 1 | |
| | | | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 | |
| 肝臓 | 好塩基性病巣 明細胞病巣 限局性細胞質空胞化 限局性胆管増殖 単核細胞巣 限局性液化壊死 うっ血 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 | |
| | | | 3 | 1 | 3 | 7* | 17 | 7* | 5* | 7** | |
| | | | 1 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 4 | |
| | | | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 5 | 0 | 4 | |
| | | | 4 | 5 | 9 | 5 | 10 | 5 | 8 | 4* | |
| | | | 3 | 1 | 4 | 2 | 3 | 6 | 3 | 6 | |
| | | | 9 | 1* | 1** | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | | 12 | 16* | 21* | 13 | 9 | 8 | 7 | 9 | |
| 腸間膜 リンパ節 | 色素沈着 リンパ球性過形成 | 剖検動物数 | 33 | 23 | 27 | 23 | 24 | 16 | 19 | 33 | |
| | | | 1 | 5* | 5 | 5* | 14 | 5 | 6 | 18 | |
| | | | 13 | 8 | 10 | 11 | 9 | 9 | 10 | 18 | |
| 膵臓 | 腺房細胞萎縮 動脈周囲炎 | 剖検動物数 | 35 | 23 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 34 | |
| | | | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | |
| | | | 4 | 2 | 4 | 1 | 3 | 0 | 1 | 2 | |
| 縦隔 リンパ節 | 色素沈着 リンパ球性過形成 | 剖検動物数 | 28 | 14 | 22 | 14 | 19 | 16 | 13 | 20 | |
| | | | 6 | 3 | 2 | 5 | 13 | 10 | 13* | 10 | |
| | | | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 6 | 4 | 8* | |
| 脾臓 | 髄外造血 色素沈着 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 | |
| | | | 30 | 13** | 27 | 17 | 19 | 20 | 12 | 23 | |
| | | | 24 | 20 | 28 | 18 | 29 | 23 | 18 | 24* | |
| 腎臓 | 慢性進行性腎症 タンパク性管状円柱 骨盤上皮鉍質沈着 限局性尿管再生 リンパ球病巣 腎皮質嚢胞 間質性腎炎 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 | |
| | | | 18 | 14 | 15 | 11 | 5 | 8 | 5 | 9 | |
| | | | 8 | 5 | 7 | 9 | 8 | 4 | 7 | 6 | |
| | | | 1 | 1 | 6* | 5* | 24 | 20 | 17 | 25 | |
| | | | 2 | 1 | 5 | 7* | 4 | 2 | 1 | 3 | |
| | | | 3 | 4 | 6 | 8* | 4 | 4 | 4 | 5 | |
| | | | 8 | 6 | 7 | 6 | 3 | 1 | 0 | 1 | |
| | | | 9 | 4 | 7 | 1* | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 精巣 | 精上皮変性 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | | | | | |
| | | | 11 | 1** | 5 | 6 | | | | | |
| 精巣上部 | 精液過小症 | 剖検動物数 | 35 | 23 | 34 | 24 | | | | | |
| | | | 8 | 3 | 6 | 6 | | | | | |
| 卵巣 | 嚢胞 | 剖検動物数 | | | | | 31 | 27 | 18 | 32 | |
| | | | | | | | 7 | 3 | 3 | 3 | |
| 子宮 | ポリープ 子宮頸管炎 子宮水腫 子宮内膜炎 嚢胞状腺管 | 剖検動物数 | | | | | 32 | 27 | 20 | 34 | |
| | | | | | | | 1 | 1 | 2 | 1 | |
| | | | | | | | 2 | 1 | 1 | 0 | |
| | | | | | | | 3 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | | | | | 2 | 1 | 1 | 3 | |
| | | | | | | | 4 | 7 | 6 | 6 | |
| 甲状腺 | C-細胞過形成 | 剖検動物数 | 32 | 23 | 33 | 23 | 29 | 26 | 20 | 33 | |
| | | | 8 | 5 | 2* | 8 | 8 | 8 | 4 | 13 | |
| 副腎 | 限局性副腎皮質空胞化 血管拡張 血液嚢腫 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 34 | |
| | | | 14 | 11 | 11 | 4 | 16 | 10 | 6 | 20 | |
| | | | 1 | 4 | 9** | 2 | 23 | 12* | 13 | 21 | |
| | 3 | 2 | 1 | 1 | 20 | 15 | 12 | 18 | | | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント㈱が Fisher の直接確率法を用いて実施した。
Fisher の直接確率法 * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表3 非腫瘍性病変の発生頻度(続き)

| 臓器及び病変 | | | 投与量(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------|---|-------|----------|----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| | | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 下垂体 | 血管拡張 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 25 | 17 | 22 | 30 | 15 | |
| | | | 3 | 13 | 7 | 6 | 14 | 15 | 22 | 11 | |
| 気管 | 気管炎 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 13 | 19 | 13 | 20 | 6 | 12 | 14 | 9 | |
| 肺 | 気管支周囲/血管周囲性単核細胞 肺泡マクロファージ 巣 胸膜炎 間質性肺炎 うっ血 多病巣化膿性気管支肺炎 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 13 | 18 | 12 | 20 | 4 | 16** | 11 | 9* | |
| | | | 3 | 7 | 1 | 9 | 9 | 6 | 13 | 7 | |
| | | | 3 | 4 | 8 | 5 | 1 | 4 | 9* | 2 | |
| | | | 7 | 8 | 7 | 7 | 12 | 14 | 19 | 8 | |
| | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | |
| | | | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 肝臓 | 好塩基性病巣 明細胞病巣 限局性細胞質空胞化 限局性胆管増殖 単核細胞巣 限局性液化壊死 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 7 | 13 | 8 | 12 | 7 | 8 | 14 | 4 | |
| | | | 10 | 9* | 4* | 14 | 7 | 7 | 12 | 6 | |
| | | | 2 | 3 | 2 | 3 | 5 | 3 | 7 | 3 | |
| | | | 8 | 14 | 3 | 8 | 2 | 7 | 12* | 4 | |
| | | | 4 | 13 | 4 | 12 | 2 | 4 | 12* | 2 | |
| 腸間膜リンパ節 | 色素沈着 リンパ球性過形成 | 剖検動物数 | 15 | 25 | 16 | 26 | 18 | 23 | 29 | 14 | |
| | | | 9 | 5* | 3* | 7* | 15 | 16 | 14* | 9 | |
| | | | 4 | 14 | 10* | 10 | 8 | 15 | 21 | 10 | |
| | | | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 3 | 2 | |
| 脾臓 | 腺房細胞萎縮 動脈周囲炎 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 0 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | |
| | | | 11 | 25 | 10 | 21 | 14 | 13 | 24 | 10 | |
| | | | 4 | 5 | 2 | 7 | 8 | 9 | 21* | 7 | |
| 縦隔リンパ節 | 色素沈着 リンパ球性過形成 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 2 | 11 | 6 | 6 | 5 | 3 | 10 | 5 | |
| | | | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| 脾臓 | 髄外造血 色素沈着 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 9 | 21 | 12 | 20 | 17 | 23 | 30 | 12 | |
| 腎臓 | 慢性進行性腎症 タンパク性管状円柱 骨盤上皮鉍質沈着 限局性尿管再生 リンパ球病巣 腎皮質嚢胞 間質性腎炎 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 8 | 13 | 10 | 19 | 4 | 5 | 6 | 2 | |
| | | | 5 | 12 | 6 | 5 | 8 | 5 | 7 | 9 | |
| | | | 5 | 8 | 6 | 3 | 13 | 19 | 26 | 14 | |
| | | | 4 | 10 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 4 | |
| | | | 2 | 7 | 5 | 6 | 5 | 6 | 12 | 7 | |
| | | | 6 | 4 | 2 | 5 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| | | | 7 | 7 | 7 | 11 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| 精巣 | 精上皮変性 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | | | | | |
| | 3 | 7 | 5 | 9 | | | | | | | |
| 精巣上体 | 精液過小症 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | | | | | |
| | 2 | 5 | 4 | 5 | | | | | | | |
| 卵巣 | 嚢胞 | 剖検動物数 | | | | | 18 | 23 | 30 | 13 | |
| | | | | | | 0 | 2 | 5 | 4* | | |
| 子宮 | ポリープ 子宮頸管炎 子宮水腫 子宮内膜炎 嚢胞状腺管 | 剖検動物数 | | | | | 18 | 23 | 29 | 15 | |
| | | | | | | | 4 | 1 | 3 | 2 | |
| | | | | | | | 1 | 4 | 0 | 2 | |
| | | | | | | | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | | | | | | | 0 | 5* | 2 | 4* | |
| 甲状腺 | C-細胞過形成 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 14 | |
| | | | 12 | 15 | 12 | 17 | 11 | 18 | 21 | 5 | |
| 副腎 | 限局性副腎皮質空胞化 血管拡張 血液嚢腫 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | | | 10 | 16 | 11 | 9* | 10 | 15 | 12 | 7 | |
| | | | 3 | 9 | 2 | 3 | 9 | 17 | 17 | 9 | |
| | 0 | 2 | 0 | 0 | 11 | 14 | 21 | 11 | | | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント株がFisherの直接確率法を用いて実施した。
Fisherの直接確率法 * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表3 非腫瘍性病変の発生頻度(続き)

| 臓器及び病変 | | 投与量(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------|------------|-----------------|-----|------|-----|-----|----|-----|------|------|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 全動物 | 下垂体 | 剖検動物数 | 48 | 49 | 48 | 47 | 48 | 48 | 50 | 49 |
| | | 血管拡張 | 11 | 20* | 17 | 15 | 40 | 34 | 38 | 39 |
| | 気管 | 剖検動物数 | 49 | 50 | 50 | 50 | 49 | 49 | 49 | 50 |
| | | 気管炎 | 31 | 35 | 40 | 34 | 18 | 17 | 23 | 21 |
| | 肺 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 50 | 49 | 50 |
| | | 気管支周囲/血管周囲性単核細胞 | 18 | 22 | 19 | 26 | 10 | 21* | 16 | 16 |
| | | 肺泡マクロファージ集 | 4 | 7 | 6 | 11* | 17 | 16 | 16 | 13 |
| | | 胸膜炎 | 14 | 15 | 22 | 16 | 8 | 8 | 10 | 5 |
| | | 間質性肺炎 | 12 | 8 | 14 | 12 | 23 | 25 | 25 | 21 |
| | | うっ血 | 13 | 9 | 14 | 7 | 14 | 8 | 10 | 8 |
| | | 多病巣化膿性気管支肺炎 | 12 | 8 | 12 | 8 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| | | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 肝臓 | 好塩基性病巣 | 10 | 14 | 11 | 19* | 24 | 15 | 19 | 11** |
| | | 明細胞病巣 | 11 | 10 | 6 | 17 | 7 | 8 | 13 | 10 |
| | | 限局性細胞質空胞化 | 3 | 4 | 3 | 7 | 8 | 8 | 7 | 7 |
| | | 限局性胆管増殖 | 12 | 19 | 12 | 13 | 12 | 12 | 20 | 8 |
| | | 単核細胞巣 | 7 | 14 | 8 | 14 | 5 | 10 | 15 | 8 |
| | | 限局性液化壊死 | 11 | 9 | 6 | 11 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | | うっ血 | 12 | 16 | 21* | 13 | 9 | 8 | 7 | 9 |
| | | 剖検動物数 | 48 | 48 | 43 | 49 | 42 | 39 | 48 | 47 |
| | 腸間膜リンパ節 | 色素沈着 | 10 | 10 | 8 | 12 | 29 | 21 | 20** | 27 |
| | | リンパ球性過形成 | 17 | 22 | 20 | 21 | 17 | 24* | 31* | 28 |
| | | 剖検動物数 | 50 | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 |
| | 膵臓 | 腺房細胞萎縮 | 4 | 3 | 2 | 4 | 4 | 1 | 3 | 3 |
| | | 動脈周囲炎 | 4 | 5 | 6 | 3 | 4 | 1 | 3 | 5 |
| | | 剖検動物数 | 39 | 39 | 32 | 35 | 33 | 29 | 37 | 30 |
| | 縦隔リンパ節 | 色素沈着 | 10 | 8 | 4 | 12 | 21 | 19 | 34** | 17 |
| | | リンパ球性過形成 | 3 | 12** | 9* | 8 | 7 | 9 | 14 | 13 |
| | | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 脾臓 | 髓外造血 | 45 | 39 | 42 | 41 | 36 | 43 | 37 | 37 |
| 色素沈着 | | 33 | 41 | 40 | 38 | 46 | 46 | 48 | 36** | |
| 剖検動物数 | | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| 腎臓 | 慢性進行性腎症 | 26 | 27 | 25 | 30 | 9 | 13 | 11 | 11 | |
| | タンパク性管状円柱 | 13 | 17 | 13 | 14 | 16 | 9 | 14 | 15 | |
| | 骨盤上皮鉍質沈着 | 6 | 9 | 12 | 8 | 37 | 39 | 43 | 39 | |
| | 限局性尿管再生 | 6 | 11 | 11 | 13 | 8 | 8 | 7 | 7 | |
| | リンパ球病巣 | 5 | 11 | 11 | 14* | 9 | 10 | 16 | 12 | |
| | 腎皮質嚢胞 | 14 | 10 | 9 | 11 | 4 | 1 | 1 | 1 | |
| | 間質性腎炎 | 16 | 11 | 14 | 12 | 1 | 1 | 1 | 2 | |
| 精巣 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | | | | | |
| | 精上皮変性 | 14 | 8 | 10 | 15 | | | | | |
| 精巣上部 | 剖検動物数 | 50 | 49 | 50 | 50 | | | | | |
| | 精液過小症 | 10 | 8 | 10 | 11 | | | | | |
| 卵巣 | 剖検動物数 | | | | | 49 | 50 | 48 | 45 | |
| | 嚢胞 | | | | | 7 | 5 | 8 | 7 | |
| 子宮 | 剖検動物数 | | | | | 50 | 50 | 49 | 49 | |
| | ポリープ | | | | | 5 | 2 | 5 | 3 | |
| | 子宮頸管炎 | | | | | 3 | 5 | 1 | 2 | |
| | 子宮水腫 | | | | | 4 | 1 | 1 | 1 | |
| | 子宮内膜炎 | | | | | 2 | 6 | 3 | 7 | |
| | 嚢胞状腺管 | | | | | 5 | 11 | 13* | 8 | |
| 甲状腺 | 剖検動物数 | 47 | 49 | 49 | 49 | 47 | 49 | 50 | 47 | |
| | C-細胞過形成 | 20 | 20 | 14 | 25 | 19 | 26 | 25 | 18 | |
| 副腎 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | |
| | 限局性副腎皮質空胞化 | 24 | 27 | 22 | 13* | 26 | 25 | 18 | 27 | |
| | 血管拡張 | 4 | 13* | 11* | 5 | 32 | 29 | 30 | 30 | |
| | 血液嚢腫 | 3 | 4 | 1 | 1 | 31 | 29 | 33 | 29 | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント㈱がFisherの直接確率法を用いて実施した。
Fisherの直接確率法 *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表4 腫瘍性病変の発生頻度

| 臓器及び病変 | | 投与量(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|-----------|-------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 途 中 死 亡 | 下垂体 | 剖検動物数 | 33 | 23 | 32 | 22 | 31 | 26 | 20 | 34 |
| | | 腺腫(B) | 8 | 5 | 13 | 8 | 21 | 14 | 11 | 17 |
| | | 癌腫(M) | 3 | 2 | 2 | 0 | 6 | 5 | 5 | 8 |
| | 脳 | 剖検動物数 | 34 | 24 | 34 | 24 | 32 | 26 | 20 | 35 |
| | | 神経膠腫(B) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 侵襲性下垂体癌腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 頸髄 | 剖検動物数 | 28 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 |
| | | 悪性リンパ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 心臓 | 剖検動物数 | 34 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 |
| | | 細網肉腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肺 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 31 | 27 | 19 | 35 |
| | | 細網肉腫(M) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 |
| | | 悪性リンパ腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 肝臓 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 |
| | | 細網肉腫(M) | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | | 悪性リンパ腫(M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 腫瘍性結節(B) | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 | 4 | 1 | 5 |
| | | 肝細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 腸間膜 リンパ節 | 剖検動物数 | 33 | 23 | 27 | 23 | 24 | 16 | 19 | 33 | |
| | 血管腫(B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 悪性リンパ腫(M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 細網肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 膵臓 | 剖検動物数 | 35 | 23 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 34 | |
| | 膵島細胞腫(B) | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | 膵島細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 悪性リンパ腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 細網肉腫(M) | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 下顎唾液腺 | 剖検動物数 | 34 | 23 | 33 | 23 | 30 | 27 | 19 | 34 | |
| | 細網肉腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 胸腺 | 剖検動物数 | 20 | 16 | 26 | 11 | 16 | 13 | 11 | 19 | |
| | 胸腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 縦隔 リンパ節 | 剖検動物数 | 28 | 14 | 22 | 14 | 19 | 16 | 13 | 20 | |
| | 細網肉腫(M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | |
| | 悪性リンパ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 脾臓 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 | |
| | 血管肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 悪性リンパ腫(M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 細網肉腫(M) | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | |
| 胃 | 剖検動物数 | 35 | 23 | 33 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 | |
| | 悪性リンパ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 十二指腸 | 剖検動物数 | 35 | 21 | 34 | 24 | 32 | 25 | 20 | 34 | |
| | 細網肉腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 回腸 | 剖検動物数 | 32 | 23 | 33 | 23 | 31 | 27 | 20 | 34 | |
| | 細網肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 結腸 | 剖検動物数 | 33 | 23 | 32 | 23 | 32 | 27 | 19 | 34 | |
| | 細網肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 腎臓 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 35 | |
| | 管状腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪腫(B) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 悪性リンパ腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 細網肉腫(M) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント㈱が Fisher の直接確率法を用いて実施した。Fisher の直接確率法 *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$

(B): 良性

(M): 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

| 臓器及び病変 | | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|-------------|--------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 途 中 死 亡 | 前立腺 | 剖検動物数 | 35 | 22 | 33 | 24 | | | | |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | 精巣 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | | | | |
| | | 間質細胞腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 2 | | | | |
| | 膀胱 | 剖検動物数 | 31 | 22 | 29 | 23 | 32 | 25 | 20 | 30 |
| | | 移行上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 卵巢 | 剖検動物数 | | | | | 31 | 27 | 18 | 32 |
| | | 顆粒膜細胞腫 (B) | | | | | 5 | 4 | 1 | 4 |
| | | 莢膜顆粒膜細胞腫 (B) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 子宮 | 剖検動物数 | | | | | 32 | 27 | 20 | 34 |
| | | 腺腫 (B) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 子宮内膜肉腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 細網肉腫 (M) | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | 剖検動物数 | 32 | 23 | 33 | 23 | 29 | 26 | 20 | 33 |
| | | C-細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| | | 濾胞性腺腫 (B) | 0 | 1 | 3 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| | | C-細胞癌腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| | 副甲状腺 | 剖検動物数 | 16 | 15 | 23 | 14 | 11 | 13 | 12 | 18 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 副腎 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 34 | 24 | 32 | 27 | 20 | 34 | |
| | 褐色細胞腫 (B) | 6 | 4 | 2 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | 副腎皮質腺腫 (B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 | 0 | 4 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 副腎皮質細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| 骨格筋 | 剖検動物数 | 35 | 24 | 33 | 24 | 32 | 27 | 20 | 34 | |
| | 細網肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| ハーダー腺 | 剖検動物数 | 32 | 24 | 33 | 24 | 30 | 25 | 19 | 29 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 骨髓 (RIB) | 剖検動物数 | 28 | 19 | 33 | 20 | 28 | 23 | 18 | 31 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | |
| 耳 | 剖検動物数 | 3 | | | | 2 | | | 1 | |
| | 線維腫 (B) | 1 | | | | 0 | | | 0 | |
| | 骨軟骨腫 (B) | 1 | | | | 1 | | | 1 | |
| | 軟骨腫 (B) | 0 | | | | 1 | | | 0 | |
| 眼周辺組織 | 剖検動物数 | | | 1 | | | | | | |
| | 扁平上皮癌 (M) | | | 1 | | | | | | |
| 尾 | 剖検動物数 | | 1 | 3 | 3 | | | | | |
| | 骨腫 (B) | | 0 | 1 | 0 | | | | | |
| 皮下組織 | 剖検動物数 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 3 | | 1 | |
| | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | 0 | |
| | 脂肪腫 (B) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | |
| | 線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | | 0 | |
| | 悪性間葉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | |
| | 細網肉腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | | 0 | |
| | 悪性混合腫瘍 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント㈱が Fisher の直接確率法を用いて実施した。
Fisher の直接確率法 *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001
(B): 良性
(M): 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

| 臓器及び病変 | | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|------------|------------|---|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 途 中 死 | 縦隔組織 | 剖検動物数 | 7 | 1 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腸間膜 | 剖検動物数 | 5 | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 | 1 | 6 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網肉腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | スキルス腺癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腹部 | 剖検動物数 | | | | 1 | | | | |
| | | 脂肪腫 (B) | | | | 1 | | | | |
| | 乳腺 | 剖検動物数 | | | | | 30 | 24 | 20 | 29 |
| | | 腺腫 (B) | | | | | 2 | 3 | 3 | 2 |
| | | 線維腺腫 (B) | | | | | 18 | 7* | 9 | 12 |
| | | 腺癌 (M) | | | | | 6 | 5 | 2 | 6 |
| | 腹腔 | 剖検動物数 | | | 1 | | | | | |
| | | 細網肉腫 (M) | | | 1 | | | | | |
| 皮下リンパ節 | 剖検動物数 | 1 | | | | | | | | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | | | | | | | | |
| 気管支リンパ節 | 剖検動物数 | 1 | | | | | | | | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | | | | | | | | |
| 下顎リンパ節 | 剖検動物数 | 3 | | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | | | 0 | | 0 | | 1 | |
| 仙骨リンパ節 | 剖検動物数 | 1 | 1 | 1 | 2 | | | | | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | | |
| 尿管 | 剖検動物数 | | | | | | | | 1 | |
| | 移行上皮癌 (M) | | | | | | | | 1 | |
| 頭蓋 | 剖検動物数 | | | | | | | | 1 | |
| | 線維腫 (B) | | | | | | | | 1 | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント㈱が Fisher の直接確率法を用いて実施した。

Fisher の直接確率法 *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001

(B): 良性

(M): 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

| 臓器及び病変 | | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|---------------|--------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 計 面 殺 | 下垂体 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 25 | 17 | 22 | 30 | 15 |
| | | 腺腫 (B) | 8 | 14 | 7 | 10 | 13 | 15 | 20 | 9 |
| | | 癌腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 4 |
| | 脳 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 |
| | | 神経膠腫 (B) | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 侵襲性下垂体癌腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肺 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腫瘍性結節 (B) | 2 | 2 | 0 | 2 | 6 | 3 | 5 | 2 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 腸間膜 リンパ節 | 剖検動物数 | 15 | 25 | 16 | 26 | 18 | 23 | 29 | 14 |
| | | 血管腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 |
| | | 脾島細胞腫 (B) | 0 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 脾島細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脾島細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 胸腺 | 剖検動物数 | 10 | 15 | 9 | 19 | 9 | 19 | 26 | 15 |
| 悪性リンパ腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 縦隔 リンパ節 | 剖検動物数 | 11 | 25 | 10 | 21 | 14 | 13 | 24 | 10 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 脾臓 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 胃 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 15 | 25 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | 胃噴門部扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 十二指腸 | 剖検動物数 | 14 | 25 | 14 | 25 | 18 | 23 | 29 | 15 | |
| | 平滑筋肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 腎臓 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 | |
| | 管状腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 移行上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 精巣 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | | | | | |
| | 間質細胞腫 (B) | 0 | 2 | 1 | 4 | | | | | |
| 膀胱 | 剖検動物数 | 15 | 23 | 14 | 23 | 18 | 23 | 28 | 14 | |
| | 乳頭腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 卵巣 | 剖検動物数 | | | | | 18 | 23 | 30 | 13 | |
| | 顆粒膜細胞腫 (B) | | | | | 3 | 4 | 5 | 2 | |
| 子宮 | 剖検動物数 | | | | | 18 | 23 | 29 | 15 | |
| | 腺腫 (B) | | | | | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| | 細網肉腫 (M) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 甲状腺 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 14 | |
| | C-細胞腺腫 (B) | 4 | 1 | 0* | 2 | 2 | 2 | 4 | 1 | |
| | 濾胞性腺腫 (B) | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | |
| | C-細胞癌腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント株が Fisher の直接確率法を用いて実施した。

Fisher の直接確率法 * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

(B) : 良性

(M) : 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

| 臓器及び病変 | | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-------------|-------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 計 画 殺 | 副腎 | 剖検動物数 | 15 | 26 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 |
| | | 褐色細胞腫 (B) | 2 | 4 | 3 | 5 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | | 副腎皮質腺腫 (B) | 0 | 4 | 1 | 1 | 3 | 4 | 6 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 副腎皮質細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | ハーダー腺 | 剖検動物数 | 15 | 25 | 16 | 26 | 17 | 20 | 28 | 15 |
| | | 侵襲性線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮膚 | 剖検動物数 | 15 | 25 | 16 | 26 | 18 | 23 | 30 | 15 |
| | | 基底扁平細胞腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂腺腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 後足 | 剖検動物数 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | | 2 | |
| | | 骨腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | |
| | 耳 | 剖検動物数 | 1 | | 1 | | | | | |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | | 1 | | | | | |
| | 尾 | 剖検動物数 | 1 | 6 | 3 | 2 | | | | |
| | | 乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | 皮下組織 | 剖検動物数 | 4 | 9 | 6 | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 線維肉腫 (M) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経線維肉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 悪性間葉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 骨肉腫 (M) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 乳腺 | 剖検動物数 | | | | | 17 | 22 | 28 | 15 | |
| | 腺腫 (B) | | | | | 2 | 4 | 5 | 3 | |
| | 線維腺腫 (B) | | | | | 6 | 9 | 11 | 4 | |
| | 腺癌 (M) | | | | | 4 | 1 | 3 | 2 | |
| | 細網肉腫 (M) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 眼 | 剖検動物数 | | | | | 18 | 21 | 30 | 15 | |
| | 眼周囲線維肉腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 尿管 | 剖検動物数 | | | | | | | 1 | | |
| | 移行上皮癌 (M) | | | | | | | 1 | | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント㈱が Fisher の直接確率法を用いて実施した。

Fisher の直接確率法 * : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

(B) : 良性

(M) : 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

| 臓器及び病変 | | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|---------------|--------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 全 動 物 | 下垂体 | 剖検動物数 | 48 | 49 | 48 | 47 | 48 | 48 | 50 | 49 |
| | | 腺腫 (B) | 16 | 19 | 20 | 18 | 34 | 29 | 31 | 26 |
| | | 癌腫 (M) | 3 | 2 | 3 | 1 | 8 | 7 | 5 | 12 |
| | 脳 | 剖検動物数 | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 50 | 50 |
| | | 神経膠腫 (B) | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 侵襲性下垂体癌腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 頸髄 | 剖検動物数 | 43 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 心臓 | 剖検動物数 | 49 | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肺 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 50 | 49 | 50 |
| | | 細網肉腫 (M) | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 肝臓 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | 細網肉腫 (M) | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | 腫瘍性結節 (B) | 3 | 3 | 1 | 3 | 11 | 7 | 6 | 7 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | 腸間膜 リンパ節 | 剖検動物数 | 48 | 48 | 43 | 49 | 42 | 39 | 48 | 47 |
| | | 血管腫 (B) | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 細網肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 膵臓 | 剖検動物数 | 50 | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 |
| | | 膵島細胞腫 (B) | 0 | 5* | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | 腺房細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 膵島細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 悪性リンパ腫 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 細網肉腫 (M) | | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 下顎唾液腺 | 剖検動物数 | 49 | 49 | 49 | 49 | 48 | 50 | 49 | 49 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 胸腺 | 剖検動物数 | 30 | 31 | 35 | 30 | 25 | 32 | 37 | 34 | |
| | 胸腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 縦隔 リンパ節 | 剖検動物数 | 39 | 39 | 32 | 35 | 33 | 29 | 37 | 30 | |
| | 細網肉腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| 脾臓 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| | 血管肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| 胃 | 剖検動物数 | 50 | 49 | 48 | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| | 胃噴門部扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 十二指腸 | 剖検動物数 | 49 | 46 | 48 | 49 | 50 | 48 | 49 | 49 | |
| | 平滑筋肉腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 回腸 | 剖検動物数 | 47 | 47 | 48 | 49 | 47 | 49 | 49 | 48 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 結腸 | 剖検動物数 | 47 | 48 | 48 | 49 | 50 | 50 | 49 | 48 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント株が Fisher の直接確率法を用いて実施した。

Fisher の直接確率法 *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001

(B): 良性

(M): 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

| 臓器及び病変 | | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-------------|--------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 全動物 | 腎臓 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | 管状腺腫 (B) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫 (B) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 移行上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 細網肉腫 (M) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| | 前立腺 | 剖検動物数 | 50 | 47 | 49 | 49 | | | | |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | 精巣 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | | | | |
| | | 間質細胞腫 (B) | 0 | 3 | 1 | 6* | | | | |
| | 膀胱 | 剖検動物数 | 46 | 45 | 43 | 46 | 50 | 48 | 48 | 44 |
| | | 乳頭腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 移行上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 卵巣 | 剖検動物数 | | | | | 49 | 50 | 48 | 45 |
| | | 顆粒膜細胞腫 (B) | | | | | 8 | 8 | 6 | 6 |
| | | 莢膜顆粒膜細胞腫 (B) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 子宮 | 剖検動物数 | | | | | 50 | 50 | 49 | 49 |
| | | 腺腫 (B) | | | | | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 子宮内膜肉腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 細網肉腫 (M) | | | | | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | 剖検動物数 | 47 | 49 | 49 | 49 | 47 | 49 | 50 | 47 |
| | | C-細胞腺腫 (B) | 5 | 1 | 0* | 2 | 5 | 3 | 6 | 3 |
| | | 濾胞性腺腫 (B) | 1 | 2 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| | | C-細胞癌腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 6 |
| | 副甲状腺 | 剖検動物数 | 27 | 30 | 28 | 27 | 23 | 25 | 25 | 23 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 副腎 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | |
| | 褐色細胞腫 (B) | 8 | 8 | 5 | 11 | 1 | 2 | 2 | 2 | |
| | 副腎皮質腺腫 (B) | 2 | 4 | 1 | 1 | 5 | 10 | 6 | 4 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 副腎皮質細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | |
| 骨格筋 | 剖検動物数 | 50 | 50 | 49 | 49 | 49 | 49 | 50 | 49 | |
| | 細網肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| ハーダー腺 | 剖検動物数 | 47 | 49 | 49 | 50 | 47 | 45 | 47 | 44 | |
| | 侵襲性線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 骨髄 (RIB) | 剖検動物数 | 41 | 41 | 49 | 43 | 46 | 44 | 46 | 45 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | |
| 皮膚 | 剖検動物数 | 49 | 48 | 49 | 49 | 49 | 50 | 50 | 47 | |
| | 基底扁平細胞腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂腺腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 後足 | 剖検動物数 | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | | 2 | 2 | |
| | 骨腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | 0 | |
| 耳 | 剖検動物数 | 4 | | 1 | | 2 | | | 1 | |
| | 線維腫 (B) | 1 | | 0 | | 0 | | | 0 | |
| | 骨軟骨腫 (B) | 1 | | 0 | | 1 | | | 1 | |
| | 軟骨腫 (B) | 0 | | 0 | | 1 | | | 0 | |
| | 線維肉腫 (M) | 0 | | 1 | | 0 | | | 0 | |
| 眼周辺組織 | 剖検動物数 | | | 1 | | | | | | |
| | 扁平上皮癌 (M) | | | 1 | | | | | | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント株が Fisher の直接確率法を用いて実施した。

Fisher の直接確率法 *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001

(B): 良性

(M): 悪性

表 4 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

| 臓器及び病変 | | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|------------|-------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | | | 0 | 30 | 100 | 300 | 0 | 30 | 100 | 300 |
| 全 動 物 | 尾 | 剖検動物数 | 1 | 7 | 6 | 5 | | | | |
| | | 乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | | 骨腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | 皮下組織 | 剖検動物数 | 10 | 12 | 10 | 7 | 4 | 6 | 1 | 2 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 3 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫 (B) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 線維肉腫 (M) | 2 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 神経線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性間葉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 骨肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網肉腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 悪性混合腫瘍 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 縦隔組織 | 剖検動物数 | 7 | 1 | 4 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腸間膜 | 剖検動物数 | 5 | 4 | 4 | 3 | 5 | 5 | 2 | 7 |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網肉腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | スキルス腺癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腹部 | 剖検動物数 | | | | 1 | | | | |
| | | 脂肪腫 (B) | | | | 1 | | | | |
| | 乳腺 | 剖検動物数 | | | | | 47 | 46 | 48 | 44 |
| | | 腺腫 (B) | | | | | 4 | 7 | 8 | 5 |
| | | 線維腺腫 (B) | | | | | 24 | 16 | 20 | 16 |
| | | 腺癌 (M) | | | | | 10 | 6 | 5 | 8 |
| | | 細網肉腫 (M) | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 眼 | 剖検動物数 | | | | | 49 | 48 | 50 | 47 |
| | | 眼周囲線維肉腫 (M) | | | | | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 腹腔 | 剖検動物数 | | | 1 | | | | | |
| 細網肉腫 (M) | | | | 1 | | | | | | |
| 皮下リンパ節 | 剖検動物数 | 1 | | | | | | | | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | | | | | | | | |
| 気管支リンパ節 | 剖検動物数 | 1 | | | | | | | | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | | | | | | | | |
| 下顎リンパ節 | 剖検動物数 | 3 | | 1 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 | |
| | 悪性リンパ腫 (M) | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 仙骨リンパ節 | 剖検動物数 | 1 | 3 | 3 | 3 | | | | | |
| | 細網肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | | |
| 尿管 | 剖検動物数 | | | | | | | 1 | 1 | |
| | 移行上皮癌 (M) | | | | | | | 1 | 1 | |
| 頭蓋 | 剖検動物数 | | | | | | | | 1 | |
| | 線維腫 (B) | | | | | | | | 1 | |

申請者注) 原報告書では有意差検定を行っていないため、日本モンサント㈱が Fisher の直接確率法を用いて実施した。

Fisher の直接確率法 * : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

(B) : 良性

(M) : 悪性