

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) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 No. 5-3)

試験機関 :

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 : 99.7% (グリホサート)

供試動物 : Charles River CD-1系、COBS(ICR由来)マウス、1群雌雄各50匹、開始時40日齢

投与期間 : 24ヵ月(1980年3月31日~1982年3月7、11または14日)

投与方法 : 検体を0、1,000、5,000及び30,000ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月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 ; 本試験に先立って0、1,000、5,000及び50,000ppmの濃度で実施したマウス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4-3)の結果に基づき、用量を決定した。

90日間反復投与毒性試験では、50,000ppm投与群の雄で24%、雌で18%の体重増加の抑制が認められ、約10%の体重増加抑制を引き起こす用量と定義されている最大耐量よりもこの投与量は高いと考えられた。この結果から、最大耐量を30,000ppmと判断し、これを本試験の最高用量とした。最高用量の1/6の5,000ppmを中用量、さらにその1/5の1,000ppmを低用量とした。

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日最低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。

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 生存率及び一般症状 - 雄

| 症状             | 投与群<br>(ppm) | 週      | 0  | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 | 60 | 64 | 68 | 72 | 76 | 80 | 84 | 88 | 92 | 96 | 100 |
|----------------|--------------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 生存動物数          | I            | 0      | 50 | 49 | 49 | 48 | 47 | 47 | 47 | 47 | 47 | 46 | 43 | 43 | 43 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 40 | 37 | 34 | 32 | 31 | 29 | 25  |
|                | II           | 1,000  | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 48 | 47 | 45 | 43 | 43 | 42 | 41 | 40 | 40 | 38 | 35 | 34 | 33 | 31 | 29 | 28 | 27 | 21 | 19  |
|                | III          | 5,000  | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 48 | 47 | 47 | 47 | 45 | 45 | 44 | 43 | 43 | 42 | 41 | 39 | 39 | 39 | 35 | 30 | 28 | 25 | 24 | 22  |
|                | IV           | 30,000 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 49 | 49 | 49 | 49 | 49 | 47 | 47 | 44 | 42 | 41 | 41 | 39 | 38 | 36 | 35 | 30 | 29 | 27  |
| 流涙             | I            | 0      |    | 1  |    |    | 1  | 1  | 4  | 3  | 3  | 1  | 1  | 3  | 2  | 8  | 2  | 3  | 3  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   |
|                | II           | 1,000  |    | 0  |    |    | 0  | 0  | 4  | 3  | 4  | 1  | 2  | 2  | 4  | 7  | 4  | 2  | 2  | 2  | 4  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 0   |
|                | III          | 5,000  |    | 0  |    |    | 0  | 0  | 3  | 2  | 3  | 1  | 2  | 1  | 4  | 10 | 3  | 3  | 4  | 0  | 0  | 1  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1   |
|                | IV           | 30,000 |    | 0  |    |    | 1  | 1  | 1  | 0  | 2  | 0  | 2  | 3  | 5  | 7  | 2  | 4  | 2  | 1  | 1  | 2  | 1  | 2  | 1  | 0  | 1  | 1   |
| 眼球混濁           | I            | 0      |    |    |    |    | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 3  | 1  | 3  | 3  | 3  | 4   |
|                | II           | 1,000  |    |    |    |    | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 5  | 5  | 4  | 3  | 3  | 3  | 4  | 5   |
|                | III          | 5,000  |    |    |    |    | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 4  | 4  | 3  | 3  | 4  | 6   |
|                | IV           | 30,000 |    |    |    |    | 2  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 5  | 5  | 7  | 5  | 5  | 6   |
| 瞳孔変位           | I            | 0      |    |    |    | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 3  | 2  | 2  | 3  | 3  | 2   |
|                | II           | 1,000  |    |    |    | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 10 | 10 | 9  | 9  | 8  | 5  | 6  | 6   |
|                | III          | 5,000  |    |    |    | 3  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 0  | 0   |
|                | IV           | 30,000 |    |    |    | 6  | 5  | 6  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 3   |
| 肛門生殖器部<br>黄色着色 | I            | 0      |    |    | 6  | 5  | 12 | 12 | 6  | 5  | 3  | 3  | 1  | 2  | 3  | 4  | 7  | 8  | 4  | 6  | 7  | 7  | 6  | 10 | 7  | 2  | 3  | 2   |
|                | II           | 1,000  |    |    | 6  | 9  | 9  | 12 | 12 | 12 | 8  | 5  | 4  | 6  | 7  | 8  | 8  | 12 | 11 | 9  | 7  | 6  | 5  | 5  | 3  | 3  | 2  | 2   |
|                | III          | 5,000  |    |    | 2  | 1  | 4  | 6  | 4  | 5  | 6  | 10 | 6  | 7  | 8  | 11 | 10 | 15 | 14 | 11 | 8  | 12 | 8  | 5  | 5  | 2  | 3  | 5   |
|                | IV           | 30,000 |    |    | 2  | 5  | 4  | 3  | 4  | 3  | 3  | 2  | 3  | 5  | 4  | 7  | 7  | 10 | 8  | 6  | 7  | 7  | 10 | 6  | 7  | 4  | 3  | 5   |
| 脱毛             | I            | 0      |    | 0  | 0  | 0  | 1  | 6  | 5  | 6  | 12 | 8  | 7  | 7  | 10 | 9  | 11 | 9  | 9  | 9  | 8  | 8  | 7  | 7  | 5  | 4  | 4  | 5   |
|                | II           | 1,000  |    | 0  | 0  | 0  | 0  | 3  | 4  | 5  | 5  | 5  | 7  | 8  | 7  | 8  | 6  | 6  | 6  | 5  | 5  | 5  | 4  | 2  | 4  | 4  | 2  | 3   |
|                | III          | 5,000  |    | 1  | 1  | 1  | 3  | 3  | 4  | 5  | 6  | 10 | 5  | 4  | 5  | 6  | 12 | 11 | 10 | 7  | 5  | 5  | 7  | 3  | 5  | 4  | 5  | 2   |
|                | IV           | 30,000 |    | 0  | 0  | 0  | 4  | 5  | 5  | 6  | 6  | 3  | 5  | 4  | 7  | 8  | 5  | 8  | 8  | 6  | 8  | 8  | 10 | 6  | 7  | 5  | 5  | 5   |
| 頸部腫脹           | I            | 0      |    |    |    |    |    |    |    | 0  | 2  | 4  | 1  | 3  | 1  | 1  | 0  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
|                | II           | 1,000  |    |    |    |    |    |    |    | 0  | 1  | 3  | 4  | 6  | 2  | 4  | 0  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
|                | III          | 5,000  |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 2  | 5  | 6  | 8  | 5  | 2  | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
|                | IV           | 30,000 |    |    |    |    |    |    |    | 0  | 0  | 3  | 1  | 6  | 5  | 2  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 耳部痂皮           | I            | 0      |    |    |    |    |    |    |    | 4  | 6  | 5  | 7  | 8  | 7  | 9  | 9  | 9  | 7  | 5  | 4  | 3  | 1  | 3  | 4  | 2  | 5  | 7   |
|                | II           | 1,000  |    |    |    |    |    |    |    | 5  | 4  | 3  | 5  | 8  | 6  | 7  | 7  | 7  | 6  | 6  | 7  | 5  | 5  | 3  | 5  | 5  | 2  | 2   |
|                | III          | 5,000  |    |    |    |    |    |    |    | 2  | 2  | 3  | 5  | 7  | 6  | 8  | 6  | 8  | 6  | 2  | 2  | 2  | 1  | 0  | 0  | 1  | 0  | 4   |
|                | IV           | 30,000 |    |    |    |    |    |    |    | 8  | 7  | 8  | 6  | 5  | 5  | 5  | 3  | 5  | 4  | 3  | 6  | 5  | 7  | 6  | 6  | 7  | 6  | 6   |

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 生存率及び一般症状(続き) - 雌

| 症状             | 投与群<br>(ppm) | 週      | 0  | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 | 60 | 64 | 68 | 72 | 76 | 80 | 84 | 88 | 92 | 96 | 100 |
|----------------|--------------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 生存動物数          | I            | 0      | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 49 | 49 | 49 | 49 | 48 | 48 | 45 | 45 | 43 | 41 | 38 | 36 | 34 | 31 | 31 | 31 | 30 | 28  |
|                | II           | 1,000  | 50 | 50 | 49 | 49 | 49 | 49 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 44 | 43 | 39 | 37 | 32 | 28 | 27 | 22 | 22 | 19  |
|                | III          | 5,000  | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 49 | 47 | 47 | 46 | 46 | 44 | 42 | 41 | 39 | 35 | 35 | 32 | 29  |
|                | IV           | 30,000 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 48 | 48 | 47 | 47 | 47 | 46 | 45 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 40 | 37 | 36 | 35 | 34 | 33 | 33 | 29  |
| 流涙             | I            | 0      |    | 1  | 0  | 1  |    | 2  | 3  | 3  | 3  | 0  | 1  | 1  | 7  | 4  | 3  | 2  | 2  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |    |     |
|                | II           | 1,000  |    | 0  | 0  | 0  |    | 0  | 1  | 2  | 1  | 0  | 3  | 1  | 9  | 9  | 4  | 3  | 4  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |    |     |
|                | III          | 5,000  |    | 0  | 1  | 1  |    | 0  | 1  | 0  | 2  | 0  | 0  | 0  | 6  | 2  | 0  | 0  | 1  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |     |
|                | IV           | 30,000 |    | 0  | 0  | 0  |    | 0  | 2  | 2  | 4  | 1  | 1  | 3  | 6  | 4  | 3  | 0  | 2  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  |    |     |
| 眼球混濁           | I            | 0      |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 4  | 4  | 6   |
|                | II           | 1,000  |    | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 4  | 4  | 4  | 5  | 6  | 6  | 1  | 1  | 1  | 0  | 0  | 0   |
|                | III          | 5,000  |    | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 4  | 4  | 5  | 5  | 5  | 4   |
|                | IV           | 30,000 |    | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 4  | 4  | 4  | 5  | 5  | 4   |
| 瞳孔変位           | I            | 0      |    |    |    |    | 8  | 8  | 7  | 7  | 7  | 7  | 6  | 7  | 6  | 7  | 7  | 6  | 6  | 5  | 4  | 3  | 4  | 4  | 4  | 4  | 3  | 3   |
|                | II           | 1,000  |    |    |    |    | 3  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  |     |
|                | III          | 5,000  |    |    |    |    | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  | 6  | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  | 6  | 6  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 3  |     |
|                | IV           | 30,000 |    |    |    |    | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 5  | 4  | 4  | 5  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  |     |
| 肛門生殖器部<br>黄色着色 | I            | 0      |    |    |    |    |    |    |    |    | 0  |    | 0  | 0  |    | 1  |    | 1  | 1  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2   |
|                | II           | 1,000  |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |    | 1  | 1  |    | 0  |    | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  | 2  | 0   |
|                | III          | 5,000  |    |    |    |    |    |    |    |    | 0  |    | 0  | 0  |    | 0  |    | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2   |
|                | IV           | 30,000 |    |    |    |    |    |    |    |    | 0  |    | 0  | 0  |    | 0  |    | 0  | 1  | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 脱毛             | I            | 0      |    |    | 0  | 1  | 2  | 4  | 5  | 6  | 6  | 3  | 4  | 5  | 3  | 6  | 6  | 6  | 5  | 4  | 4  | 4  | 5  | 3  | 1  | 4  | 1  | 2   |
|                | II           | 1,000  |    |    | 0  | 0  | 3  | 3  | 5  | 8  | 6  | 1  | 2  | 3  | 6  | 7  | 8  | 8  | 8  | 10 | 7  | 9  | 5  | 5  | 5  | 3  | 6  | 3   |
|                | III          | 5,000  |    |    | 2  | 4  | 4  | 4  | 6  | 4  | 1  | 1  | 0  | 2  | 1  | 0  | 3  | 2  | 4  | 6  | 6  | 7  | 2  | 6  | 3  | 5  | 3  | 3   |
|                | IV           | 30,000 |    |    | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 2  | 5  | 2  | 2  | 0  | 1  | 0  | 0  | 2  | 1  | 1  | 1  | 3  | 2  | 4  | 1  | 1  | 2  | 0   |
| 頸部腫脹           | I            | 0      |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 5  | 4  | 10 | 9  | 8  | 5  | 1  | 1  |    | 0  |    |    |    |    |    |    |    |     |
|                | II           | 1,000  |    |    |    |    |    |    |    | 0  | 1  | 5  | 4  | 5  | 3  | 0  | 0  | 0  |    | 2  |    |    |    |    |    |    |    |     |
|                | III          | 5,000  |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 2  | 1  | 5  | 5  | 4  | 2  | 1  | 0  |    | 0  |    |    |    |    |    |    |    |     |
|                | IV           | 30,000 |    |    |    |    |    |    |    | 0  | 5  | 3  | 2  | 3  | 5  | 4  | 0  | 0  |    | 0  |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 耳部痂皮           | I            | 0      |    |    |    |    |    |    |    | 0  | 0  | 1  | 1  | 3  | 1  | 2  | 3  | 2  | 2  | 3  | 3  | 1  | 1  | 0  | 0  | 1  | 2  | 2   |
|                | II           | 1,000  |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 2  | 1  | 0  | 0  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  | 2  | 2  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   |
|                | III          | 5,000  |    |    |    |    |    |    |    | 0  | 0  | 0  | 0  | 3  | 3  | 3  | 4  | 3  | 5  | 4  | 3  | 2  | 1  | 1  | 2  | 2  | 5  | 5   |
|                | IV           | 30,000 |    |    |    |    |    |    |    | 0  | 0  | 0  | 0  | 3  | 3  | 2  | 5  | 4  | 4  | 5  | 3  | 3  | 2  | 2  | 3  | 3  | 5  | 4   |

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。

肛門－生殖器周辺部の黄色染色、皮膚異常（耳介部痂皮形成及び脱毛）、流涙過多、瞳孔変位及び眼の混濁等の症状が対照群を含む全群にみられた。これらの臨床症状は、実験室条件下においてCD-1系マウスに共通してみられるものと考えられる。発生例数も少なく、用量相関を示すような傾向もないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

試験開始後18ヵ月までの死亡例数は少なく、その後、加齢マウスに予想されたとおり死亡率は上昇した。投与終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量 (ppm) |   | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
|-----------|---|----|-------|-------|--------|
| 死亡率 (%)   | 雄 | 54 | 64    | 64    | 46     |
|           | 雌 | 54 | 76    | 44    | 46     |

死亡率においても用量相関はなく、検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；試験開始前2回、試験開始第14週までは毎週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2に示した。

30,000ppm投与群の雌雄ともに全試験期間を通じて体重増加の抑制が認められ、特に雄ではほとんどの測定時期において、対照群との間に統計学的に有意な差が認められた。1,000ppm投与群雌雄、5,000ppm投与群雌雄及び30,000ppm投与群雌において対照群との間に統計学的に有意な差が散発的に認められた。しかし、これらの対照群との差はわずかであり、用量に相関した一貫性のあるパターンはみられず、検体投与に関連した反応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。

図1 体重変化 (雄)

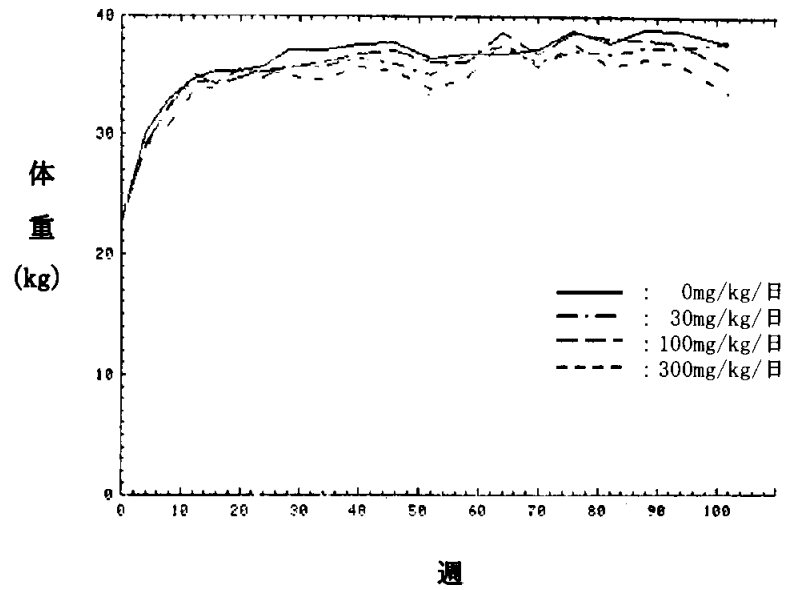
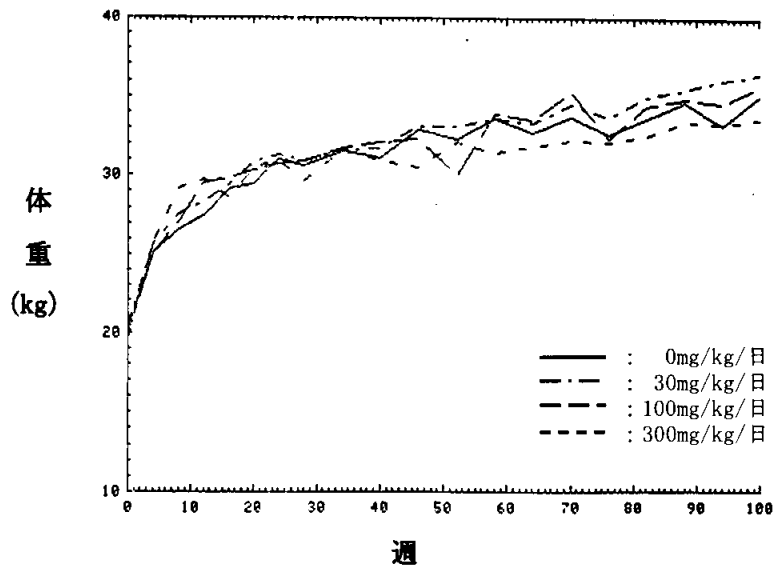


図1 体重変化 (雌)



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 2 体重変化 (雄)

| 性別        |         | 雄   |  |   |  |  |  |  |  |
|-----------|---------|---|--|---|--|--|--|--|--|
| 投与量 (ppm) |         | 週   |  |   |  |  |  |  |  |
|           |         | 0~12  | 12~24                                    | 24~36   | 36~48                                    | 48~60  | 60~72  | 72~84  | 84~102   |
| 対照群       | 体重 (g)  | 25.8~35.0   | 34.7~35.6                                | 35.4~37.2   | 37.2~38.0                                | 36.4~38.3  | 36.8~39.6  | 37.3~39.7  | 36.4~38.9  |
| 1,000     | 体重 (g)  | 25.5~34.6   | 33.3~35.8                                | 34.3~36.1   | 35.8~36.6                                | 35.0~37.3  | 35.5~37.5  | 36.2~39.4  | 37.1~39.6  |
|           | 変動率 (%) | ▽96.0(4週)、<br>↓96.9(6週)、<br>▽95.9(7週)   | ▽95.7(13週)                               | ↓96.0(28週)、<br>▽95.5(30週)、<br>↓96.2(34週)、<br>↓97.0(36週) | ▽94.7(38週)、<br>▽95.3(44週)、<br>▼95.0(46週) | ↓96.3(50週)   | ▼93.7(66週)、<br>↓95.2(72週)  | ↓95.6(76週)、<br>↓95.5(80週)  | ↑104.2(96週)、<br>↑106.0(100週)   |
| 5,000     | 体重 (g)  | 25.0~35.0   |  |   | 35.5~37.1                                | 36.0~37.1  | 35.6~38.7  | 35.8~39.2  | 35.7~38.7  |
|           | 変動率 (%) | ▽95.5(2週)、<br>↓96.5(7週)   |  |   | ↓95.5(48週)                               | ↓96.5(54週)   | △105.2(64週)、<br>↓96.0(66週)、<br>↓95.4(72週)                              | ↓94.5(80週)   | △106.3(100週)、<br>↓94.7(102週)   |
| 30,000    | 体重 (g)  | 24.5~33.6   | 33.2~35.5                                | 34.5~35.3   | 34.1~35.7                                | 33.8~35.3  | 34.8~37.9  | 35.1~37.7  | 33.6~36.6  |
|           | 変動率 (%) | ▼91.8~95.8<br>(1~3週)、<br>▽95.1~96.0<br>(4~6週)、<br>▼93.8(7週)、<br>▼93.6(8週)、<br>▼94.0(11週)、<br>↓97.1(12週) | ▽95.4(13週)、<br>↓96.3(16週)、<br>↓96.6(18週) | ▼94.1(28週)、<br>↓96.7(30週)、<br>▼92.7~95.3<br>(32~36週)    | ▼90.5~94.9<br>(38~48週)                   | ▼91.4~94.1<br>(50~56週)、<br>▽94.3(58週)、<br>▼94.1(60週) | ▽94.4(62週)、<br>▼93.2(66週)、<br>▼94.2(68週)、<br>▽95.4(70週)、<br>▼93.3(72週) | ▽95.7(74週)、<br>▽93.7(78週)、<br>▼92.6(80週)、<br>▽94.7(82週)、<br>▽93.5(84週) | ▽94.5(86週)、<br>▽93.3(88週)、<br>▼92.5~92.9<br>(90~94週)、<br>↓94.5(96週)、<br>▼92.6(98週)、<br>▽89.1(102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。

表2 体重変化 (雌)

| 性別        |         | 雌  |                             |  |  |                           |  |   |   |
|-----------|---------|--|-----------------------------|--|--|---------------------------|--|---|---|
| 投与量 (ppm) |         | 週  |                             |  |  |                           |  |   |   |
|           |         | 0~12   | 12~24                       | 24~36                                    | 36~48                                    | 48~60                     | 60~72                                    | 72~84                                       | 84~100  |
| 対照群       | 体重(g)   | 22.0~29.2  | 28.7~31.0                   | 30.3~31.9                                | 31.1~32.9                                | 31.7~33.6                 | 32.7~34.4                                | 32.6~34.8                                   | 33.2~35.4   |
| 1,000     | 体重(g)   | 22.6~28.8  | 28.1~31.3                   | 30.8~31.6                                |  | 32.2~33.6                 | 33.5~34.9                                | 34.2~35.6                                   | 35.6~37.6   |
|           | 変動率 (%) | ↑102.7(1週)、<br>△104.0(2週)、<br>↑103.3(3週)、<br>△103.8(8週)、<br>↑103.3(12週)                              | △104.8(20週)                 | ↑104.0(26週)                              |  | ↑104.7(60週)               | ↑104.8(68週)                              | ↑104.9(76週)、<br>△107.6(78週)、<br>↑106.1(84週) | ↑105.6(86週)、<br>↑104.6(88週)、<br>△108.7(94週)、<br>▲111.6(96週) |
| 5,000     | 体重(g)   | 22.4~29.5  | 28.7~30.7                   |  |  | 30.0~33.9                 |  | 32.9~35.4                                   | 34.3~36.0   |
|           | 変動率 (%) | ↑103.1(2週)、<br>↑103.0(3週)、<br>▽95.8(5週)、<br>▼94.5(9週)、<br>↓97.2(10週)、<br>▲107.3(12週)                 | △103.7(18週)、<br>↑103.1(20週) |  |  | ▼92.9(52週)                |  | ↑107.6(84週)                                 | ↑106.8(96週)   |
| 30,000    | 体重(g)   | 22.4~29.7  | 27.7~30.9                   | 29.6~31.6                                | 30.5~31.7                                | 30.7~32.1                 | 31.6~32.3                                | 32.1~33.7                                   | 32.4~33.6   |
|           | 変動率 (%) | ▲106.2(2週)、<br>△104.6(3週)、<br>↑102.8(4週)、<br>▲109.4(8週)、<br>▼95.5(9週)、<br>▼96.2(10週)、<br>▲108.0(12週) | ↓96.5(14週)、<br>↑103.7(20週)  | ↓96.7(28週)、<br>↓96.5(30週)、<br>▼93.4(32週) | ↓96.0(38週)、<br>▼92.7(46週)、<br>↓96.8(48週) | ▼94.2(50週)、<br>▽93.5(58週) | ▽93.9(66週)、<br>↓94.9(68週)、<br>↓95.8(72週) | ▽93.4(74週)、<br>↓95.2(78週)、<br>▽93.4(80週)    | ↓95.7(90週)、<br>▽93.5(92週)、<br>↓95.3(98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 1 回、試験開始第 14 週目までは毎週 1 回、それ以後は 2 週間に 1 回、全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。摂餌量は、有意差の認められた時期のみ表 3 に示した。

摂餌量のデータには、対照群を含む全群においてかなりの変動がみられた。しかしこれは、マウスを用いた試験に通常みられるもので、一貫した用量反応相関はなく検体の投与に関連した傾向は認められなかった。

体重増加量及び摂餌量にみられたデータのばらつきを反映して、食餌効率においても、対照群を含む全群に一貫性のないかなりの変動がみられたが、対照群と投与群の間に一定の関係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3 摂餌量(雄)

| 性別           |                 | 雄                          |  |   |             |                            |                            |                             |                            |
|--------------|-----------------|----------------------------|--|---|-------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|              |                 | 週                          |  |   |             |                            |                            |                             |                            |
| 投与量<br>(ppm) |                 | 0~12                       | 12~24  | 24~36                                     | 36~48       | 48~60                      | 60~72                      | 72~84                       | 84~102                     |
| 対照群          | 摂餌量<br>(g/kg/日) | 142.7~250.7                | 118.4~219.0  | 140.9~179.9                               | 149.5~170.7 | 152.6~176.2                | 145.7~166.2                | 123.2~159.7                 | 135.2~160.3                |
|              | 変動率<br>(%)      |                            |  |   |             |                            |                            |                             |                            |
| 1,000        | 摂餌量<br>(g/kg/日) | 159.0~249.9                | 110.9~164.8  | 147.8~177.5                               |             |                            | 111.2~176.1                | 122.4~168.3                 | 119.1~153.8                |
|              | 変動率<br>(%)      | △109.2(2週)、<br>↑105.3(6週)  | △109.2(13週)、<br>△106.6(14週)、<br>↑108.7(16週)、<br>▽73.8(20週) | △110.9(28週)                               |             |                            | ▽74.7(68週)                 | △108.4(82週)                 | ↓91.6(96週)、<br>▽75.1(100週) |
| 5,000        | 摂餌量<br>(g/kg/日) | 162.3~252.8                | 119.2~183.3  | 166.9~187.2                               |             | 148.0~170.9                | 127.6~178.7                | 130.8~179.0                 | 103.9~159.0                |
|              | 変動率<br>(%)      | △110.2(2週)                 | △112.6(14週)、<br>△111.4(16週)、<br>▽79.7(20週)                 | △123.9(28週)、<br>▽92.8(36週)                |             | ▽93.2(52週)、<br>△108.8(58週) | △109.3(62週)、<br>▽85.7(68週) | ↑107.4(82週)                 | ▽65.6(100週)                |
| 30,000       | 摂餌量<br>(g/kg/日) | 154.9~240.7                | 123.3~170.2  | 158.2~174.0                               |             | 141.3~171.8                | 133.6~178.6                | 126.2~174.3                 | 115.5~178.5                |
|              | 変動率<br>(%)      | △111.1(2週)、<br>↑106.8(12週) | △107.5(13週)、<br>↑105.2(14週)、<br>▽72.1(20週)                 | △116.3(28週)、<br>↓95.8(32週)、<br>↓94.4(36週) |             | ▽89.9(58週)                 | ↓89.7(68週)                 | △110.1(78週)、<br>△110.4(82週) | ▽72.9(100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。

表3 摂餌量 (雌)

| 性別        |              | 雌           |   |   |             |                            |                            |             |  |
|-----------|--------------|-------------|---|---|-------------|----------------------------|----------------------------|-------------|--|
|           |              | 週           |   |   |             |                            |                            |             |  |
| 投与量 (ppm) |              | 0~12        | 12~24                                       | 24~36                                       | 36~48       | 48~60                      | 60~72                      | 72~84       | 84~100                                     |
| 対照群       | 摂餌量 (g/kg/日) | 181.2~287.3 | 137.6~277.2                                 | 173.2~196.2                                 | 179.4~209.6 | 157.1~209.6                | 162.0~180.7                | 153.7~177.6 | 155.2~176.3                                |
|           | 変動率 (%)      |             |   |   |             |                            |                            |             |  |
| 1,000     | 摂餌量 (g/kg/日) | 218.2~287.8 |   | 180.3~210.2                                 |             | 180.2~196.6                | 128.9~187.8                | 153.7~182.3 | 143.8~187.6                                |
|           | 変動率 (%)      | △111.9(6週)  |   | △111.1(30週)、<br>↑107.4(36週)                 |             | ↓93.8(54週)、<br>↓92.9(60週)  | ▽79.6(68週)                 | ↑110.6(74週) | ↓91.7(96週)、<br>△113.6(98週)、<br>▽87.3(100週) |
| 5,000     | 摂餌量 (g/kg/日) | 204.5~264.3 | 137.9~211.6                                 | 179.5~220.1                                 |             |                            | 140.3~201.3                | 165.8~201.8 | 144.4~180.6                                |
|           | 変動率 (%)      | ↑109.9(6週)  | ↑109.2(24週)                                 | △118.6(30週)、<br>↑106.4(34週)、<br>△109.4(36週) |             |                            | △116.5(62週)、<br>↓86.6(68週) | △114.1(74週) | ▽87.7(100週)                                |
| 30,000    | 摂餌量 (g/kg/日) | 225.8~328.6 | 189.1~247.9                                 | 179.7~207.1                                 |             | 149.5~210.0                |                            | 170.5~186.6 | 141.1~199.3                                |
|           | 変動率 (%)      | △126.7(6週)  | △115.6(13週)、<br>△146.9(18週)、<br>△113.7(24週) | ↑110.6(28週)、<br>↑108.5(30週)                 |             | △108.9(50週)、<br>▽91.2(54週) |                            | △114.9(74週) | ↑109.0(90週)、<br>▽85.7(100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；個体別体重、摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの検体摂取量の範囲及び全投与期間の平均は以下のとおりであった。

| 性別<br>投与群 | 雄 (mg/kg/日)       |         | 雌 (mg/kg/日)       |         |
|-----------|-------------------|---------|-------------------|---------|
|           | 範囲                | 平均      | 範囲                | 平均      |
| 1,000ppm  | 110.9 - 249.9     | 160.7   | 128.9 - 287.8     | 195.6   |
| 5,000ppm  | 519.3 - 1264.2    | 830.4   | 689.7 - 1,321.5   | 978.6   |
| 30,000ppm | 3,465.0 - 7,219.8 | 4,925.2 | 4,232.4 - 9,858.6 | 6,127.5 |

血液学的検査；投与後12ヵ月時及び18ヵ月時に雌雄各群10匹を対象として血液学的検査を実施した。24ヵ月時には、各群の雄12匹及び殺処分最終日に生存していた全ての雌を対象として同検査を実施した。軽いエーテル麻酔のもとで眼窩洞（眼球後部静脈叢）から採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数及び総白血球数を測定し、白血球百分率の算出及び赤血球の形態の評価も行った。

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

| 性別<br>項目 | 投与量 (ppm) | 雄 |       |       |        |
|----------|-----------|---|-------|-------|--------|
|          |           | 0 | 1,000 | 3,000 | 30,000 |
| 血小板数     | 12ヵ月      |   | ↑113  |       |        |
|          | 18ヵ月      | * | *     | *     | *      |
| 総白血球数    | 12ヵ月      |   | ↓60   |       |        |

Dunnett の検定 ↑↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01  
群間差有り (パラメトリック ANOVA) \* : 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。

12ヵ月時及び18ヵ月時の雄の血小板数及び、12ヵ月時の雄の総白血球数において、対照群と投与群の間に統計学的に有意な差が散発的に認められた。これらの差には、用量相関及び時間の経過による相関もみられず、毒性学的に重要な意味をもつとは考えられなかった。

白血球百分率及び赤血球の形態の評価において、検体投与による影響は観察されなかった。

血液生化学的検査；実施しなかった。

尿検査；実施しなかった。

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

下表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      |  |
|-----------|-----------|-------|--------|--|
| 項目        | 投与量 (ppm) |       |        |  |
|           | 30,000    | 5,000 | 30,000 |  |
| 脳重量 対 体重比 | △109      | ▽83   | ▽84    |  |
| 心重量 対 体重比 |           |       | ▽70    |  |
| 腎重量 対 体重比 |           | ↓88   | ↓90    |  |
| 肝重量       | ↓84       |       |        |  |

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。

30,000ppm 投与群雄に認められた脳重量対体重比の有意な増加は、この群の最終体重が対照群に比して有意な減少を示したことを反映したものと考えられ、毒性学的に重要な意味を持つものではなかった。同様に 5,000ppm 及び 30,000ppm 投与群雌に認められた脳、心臓、腎臓の対体重比の減少は、これらの群の平均最終体重が対照群と比して有意な増加を示したことを反映したものであった。高用量群雄の肝重量がやや減少したが、病理組織学的所見で認められた肝細胞肥大との相関は認められなかったため、検体投与との関係は分からなかった。

臓器重量、対体重比もしくは対脳重量比に認められた変化は体重変動を反映したものであるか散発的なものであり、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫殺及び 24 ヶ月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。病理組織学的検査の所見と相関のない所見で、検体投与に関連した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；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として腹部大動脈、副腎、骨及び骨髄、脳、食道、眼球、胆のう、生殖腺、心臓、腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、下顎唾液腺、坐骨神経、膵臓、下垂体、前立腺、骨格筋、皮膚、脾臓、胃、胸腺、甲状腺／上皮小体、膀胱、子宮、肉眼的病変部、腫瘍について、また各群雌雄各 10 匹を対象として頭部及び脊髄について、病理組織学的検査を実施した。

#### [非腫瘍性病変]

観察された主要な非腫瘍性病変を表 4 に示す。

観察された非腫瘍性病変は、一貫性のある変化ではなく用量相関は認められず、投与に関連した影響とは考えられなかった。検体投与が関連していると思われる唯一の所見は、小葉中心性肝細胞肥大であり、同変化の雄での発生率は 0, 1,000, 5,000, 30,000ppm 投与群でそれぞれ 18%、10%、6%及び 34%であった。この変化には、統計学的有意差はなく、検体の代謝による肝細胞の適応反応を反映しているものと考えられた。

申請者注) 原報告書ではこれらの所見の有意差検定を実施していなかったため、Fisher の直接確率法による検定を日本モンサント㈱で実施した。

対照群と比較して投与群で発生頻度が増加した尿路系の非腫瘍性病変は、雄のみに認められた軽度の膀胱上皮過形成であった。同変化の発生例数は 0, 1,000, 5,000,

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。

30,000ppm 投与群でそれぞれ 3、3、10、8 例であった。5,000 及び 30,000ppm 投与群ではやや増加したが、用量相関性はなく、検体投与に起因する変化と判断するには不十分だった。

その他にも肝臓、腎臓の非腫瘍性病変の所見の一部に統計学的有意差が認められたが、肝臓の所見は全動物での一貫性がなく、腎臓の所見では用量に伴う程度の重篤化が認められないことから、検体投与との関連はないと考えられた。腎臓所見については病理専門家グループによる再検討が実施され、このことが確認された。

#### [腫瘍性病変]

観察された全ての腫瘍性病変を表 5 に示す。

腫瘍性病変としては、マウスに一般的にみられる類型のものが観察され、肺の細気管支・肺胞上皮腫瘍、肝細胞腫瘍及びリンパ細網系腫瘍が、認められた腫瘍の大部分を占めた。これらの腫瘍あるいはその他の自然発生腫瘍の発生頻度においても、検体投与との関連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通りであった。

| 性別        |     | 雄  |       |       |        | 雌  |       |       |        |
|-----------|-----|----|-------|-------|--------|----|-------|-------|--------|
| 投与群 (ppm) |     | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
| 検査動物数     |     | 50 | 50    | 50    | 50     | 50 | 50    | 50    | 50     |
| 腫瘍数       | 良 性 | 7  | 12    | 10    | 13     | 15 | 12    | 15    | 2      |
|           | 悪 性 | 12 | 16    | 18    | 11     | 17 | 28    | 21    | 20     |
| 腫瘍総数      |     | 19 | 28    | 28    | 24     | 32 | 40    | 36    | 22     |
| 腫瘍動物数     |     | 15 | 26    | 21    | 22     | 27 | 29    | 26    | 19     |

対照群に発生せず、複数群の投与群マウスに発生した唯一の腫瘍は、雄の尿細管腺腫であった。この腺腫は 30,000ppm 投与群に 3 例、50,000ppm 投与群に 1 例みられた。この良性腫瘍の分布は偶発性であり、泌尿器系に対する検体の投与の影響を示唆するような他の腎病変がなかったことから、検体投与とは無関係であると本報告書では結論された。(申請者注:その後、米国 EPA より腎腺腫がマウスの病変として希であること及び統計学的に有意な用量反応相関が 95%信頼限界で認められるという理由でグリホサートの発がん性に関する問題点が指摘されたため、本試験で採材した全腎切片の再検査を実施した。その結果、腎腺腫が新たに対照群雄マウス 1 例に認められた以外、投与群全群に新たな症例は観察されず、対照群と投与群との間に統計学的有意差はなく、用量反応相関も認められないことが確認された。更に、過去の対照群データにも CD-1 マウスにおいて腎腺腫の発生が散発的に認められること、投与に関連する腎毒性を示す病変もしくは、腫瘍の前期症状が認められないこと、及び投与量に相関した病変の進行が認められないことから検体投与と腎腺腫の発生との間に有意な関連がないことは明らかであると結論された。)

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 24 ヶ月間発がん性試験において 30,000ppm 雌雄に体重増加の抑制、及び肝の病理組織学的変化が認められたことから、無毒性量は 5,000ppm (雄 830.4mg/kg/日、雌 978.6mg/kg/日) であると判断する。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

表 4 非腫瘍性病変の発生頻度

| 臓器及び病変      |                        | 投与量 (ppm)   | 雄   |       |       |        | 雌    |       |       |        |
|-------------|------------------------|-------------|-----|-------|-------|--------|------|-------|-------|--------|
|             |                        |             | 0   | 1,000 | 5,000 | 30,000 | 0    | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
| 途<br>中<br>死 | 肺                      | 剖検動物数       | 29  | 34    | 33    | 24     | 29   | 38    | 22    | 27     |
|             |                        | 気管支周囲リンパ様凝集 | 16  | 19    | 20    | 11     | 11   | 25*   | 11    | 15     |
|             |                        | うっ血         | 2   | 14**  | 13**  | 2      | 5    | 7     | 2     | 4      |
|             | 肝臓                     | 剖検動物数       | 29  | 34    | 33    | 24     | 29   | 38    | 22    | 27     |
|             |                        | 小葉中心性肝細胞肥大  | 2   | 4     | 3     | 1      | 2    | 4     | 0     | 0      |
|             |                        | 二極性肝細胞      | 26  | 31    | 33    | 20     | 28   | 35    | 20    | 22     |
|             |                        | 巨大核及び巨細胞    | 28  | 33    | 33    | 22     | 29   | 36    | 21    | 25     |
|             |                        | 小葉内リンパ球浸潤   | 4   | 8     | 11    | 5      | 12   | 10    | 4     | 9      |
|             |                        | 微小膿瘍        | 3   | 5     | 5     | 1      | 6    | 4     | 1     | 2      |
|             |                        | 核内封入体       | 6   | 17*   | 12    | 7      | 0    | 3     | 0     | 2      |
| 肝細胞リポイド変性   |                        | 11          | 3** | 11    | 7     | 15     | 15   | 2**   | 7*    |        |
| クッパー細胞空胞化   |                        | 23          | 20  | 25    | 16    | 22     | 23   | 19    | 18    |        |
| 肝細胞萎縮       | 8                      | 0**         | 6   | 9     | 9     | 9      | 3    | 3     |       |        |
| 腸間膜リンパ節     | 剖検動物数                  | 28          | 34  | 30    | 24    | 29     | 37   | 21    | 27    |        |
| 縦隔膜リンパ節     | リンパ球性過形成               | 6           | 3   | 8     | 4     | 11     | 0*** | 7     | 3*    |        |
| 唾腺          | 剖検動物数                  | 29          | 34  | 33    | 24    | 30     | 38   | 23    | 27    |        |
| 脾臓          | 唾腺管状周囲リンパ球             | 10          | 8   | 8     | 2*    | 3      | 4    | 5     | 1     |        |
|             | 剖検動物数                  | 28          | 33  | 33    | 24    | 30     | 37   | 22    | 26    |        |
| 腎臓          | 髓外造血亢進                 | 5           | 12  | 6     | 5     | 7      | 19*  | 8     | 6     |        |
|             | ヘモンデリン沈着亢進             | 4           | 3   | 1     | 0     | 8      | 12   | 4     | 4     |        |
|             | 剖検動物数                  | 29          | 33  | 33    | 24    | 30     | 38   | 23    | 27    |        |
|             | 皮質集合管拡張 (両側)           | 13          | 10  | 14    | 9     | 9      | 13   | 7     | 11    |        |
|             | 近以尿管上皮好塩基球増加症及び肥大 (両側) | 1           | 1   | 3     | 1     | 0      | 0    | 0     | 0     |        |
|             | 間質性単核球浸潤 (両側)          | 12          | 20  | 18    | 11    | 10     | 23*  | 11    | 12    |        |
| 精巣          | 皮質囊胞 (両側)              | 9           | 3*  | 6     | 1*    | 6      | 0**  | 1     | 5     |        |
|             | メサングウム肥厚 (両側)          | 5           | 1   | 6     | 3     | 3      | 9    | 4     | 6     |        |
| 精巣上体        | 剖検動物数                  | 29          | 32  | 33    | 24    |        |      |       |       |        |
| 前立腺         | 精巣上体管細胞残屑              | 9           | 6   | 9     | 1*    |        |      |       |       |        |
|             | 剖検動物数                  | 29          | 31  | 33    | 24    |        |      |       |       |        |
| 膀胱          | 間質性前立腺炎                | 5           | 10  | 5     | 4     |        |      |       |       |        |
|             | 剖検動物数                  | 28          | 30  | 30    | 23    | 28     | 33   | 22    | 25    |        |
| 卵巣          | 膀胱上皮過形成                | 3           | 2   | 5     | 2     | 0      | 0    | 0     | 0     |        |
|             | 剖検動物数                  |             |     |       |       | 28     | 35   | 23    | 25    |        |
|             | 卵胞囊胞 (両側)              |             |     |       |       | 19     | 22   | 18    | 15    |        |
|             | 卵胞囊胞 (片側)              |             |     |       |       | 2      | 6    | 1     | 2     |        |
|             | 萎縮 (両側)                |             |     |       |       | 1      | 4    | 3     | 1     |        |
| 子宮          | 黄体 (両側)                |             |     |       |       | 11     | 15   | 11    | 13    |        |
|             | 卵胞形成 (両側)              |             |     |       |       | 12     | 8    | 5     | 12    |        |
| 副腎          | 剖検動物数                  |             |     |       |       | 30     | 37   | 22    | 27    |        |
|             | 囊胞状子宮内膜過形成             |             |     |       |       | 26     | 27   | 21    | 19    |        |
| 皮膚/皮下/耳     | 剖検動物数                  | 28          | 34  | 33    | 23    | 30     | 35   | 22    | 27    |        |
|             | 副腎皮質褐色変性 (両側)          | 8           | 7   | 6     | 7     | 12     | 15   | 13    | 9     |        |
| 乳腺          | 剖検動物数                  | 29          | 32  | 32    | 23    | 26     | 34   | 23    | 26    |        |
|             | 潰瘍                     | 6           | 10  | 2     | 6     | 3      | 3    | 4     | 4     |        |
|             | 分泌作用                   | 0           | 0   | 0     | 0     | 10     | 16   | 14*   | 6     |        |
| 骨           | 導管過形成                  | 0           | 0   | 0     | 0     | 7      | 7    | 4     | 3     |        |
|             | 導管拡張                   | 0           | 0   | 0     | 0     | 10     | 10   | 15**  | 6     |        |
| 骨           | 剖検動物数                  | 23          | 30  | 28    | 24    | 29     | 36   | 22    | 21    |        |
|             | 軟骨骨化                   | 12          | 16  | 11    | 10    | 6      | 14   | 5     | 8     |        |

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 4 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  | 1,000 | 5,000 | 30,000 | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
| 肺       | 剖検動物数                 | 19 | 16    | 17    | 26     | 20 | 12    | 27    | 23     |
|         | 気管支周囲リンパ様凝集           | 13 | 12    | 11    | 15     | 13 | 11    | 25*   | 17     |
| 肝臓      | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 17    | 26     | 20 | 12    | 27    | 22     |
|         | 小葉中心性肝細胞肥大            | 7  | 1*    | 0**   | 16     | 1  | 1     | 1     | 1      |
|         | 二極性肝細胞                | 19 | 16    | 15    | 24     | 20 | 12    | 27    | 21     |
|         | 巨大核及び巨細胞              | 20 | 16    | 17    | 26     | 20 | 10    | 27    | 21     |
|         | 小葉内リンパ球浸潤             | 11 | 8     | 10    | 16     | 17 | 11    | 18    | 16     |
|         | 微小膿瘍                  | 7  | 11*   | 10    | 17*    | 17 | 7     | 19    | 14     |
|         | 核内封入体                 | 2  | 1     | 4     | 10*    | 1  | 1     | 1     | 0      |
|         | 肝細胞リポイド変性             | 9  | 10    | 11    | 18     | 16 | 11    | 21    | 9*     |
|         | クーパー細胞空胞化             | 9  | 16*** | 16**  | 17     | 16 | 12    | 27*   | 20     |
| 肝細胞萎縮   | 0                     | 0  | 0     | 0     | 0      | 2  | 0     | 0     |        |
| 腸間膜リンパ節 | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 16    | 25     | 20 | 12    | 27    | 21     |
|         | リンパ球性過形成              | 1  | 0     | 1     | 5      | 2  | 0     | 2     | 4      |
| 縦隔膜リンパ節 | 剖検動物数                 | 19 | 16    | 17    | 25     | 19 | 12    | 26    | 22     |
|         | リンパ球性過形成              | 0  | 0     | 0     | 0      | 3  | 1     | 8     | 4      |
| 唾液腺     | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 16    | 26     | 20 | 12    | 27    | 20     |
|         | 唾液腺管状周囲リンパ球           | 7  | 12*   | 8     | 11     | 11 | 6     | 15    | 12     |
| 脾臓      | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 17    | 25     | 20 | 11    | 27    | 23     |
|         | 髄外造血亢進                | 2  | 6     | 3     | 6      | 9  | 4     | 14    | 9      |
|         | ヘモシデリン沈着亢進            | 1  | 1     | 0     | 1      | 8  | 2     | 6     | 1**    |
| 腎臓      | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 17    | 26     | 20 | 12    | 27    | 23     |
|         | 皮質集合管拡張(両側)           | 4  | 7     | 13*** | 12     | 5  | 4     | 11    | 12     |
|         | 近以尿管上皮好塩基球増加症及び肥大(両側) | 14 | 9     | 12    | 6**    | 0  | 2     | 4     | 9**    |
|         | 間質性単核球浸潤(両側)          | 13 | 16**  | 16*   | 20     | 11 | 9     | 23*   | 19     |
|         | 皮質嚢胞(両側)              | 2  | 1     | 6     | 3      | 1  | 2     | 0     | 2      |
|         | メサンギウム肥厚(両側)          | 2  | 1     | 1     | 3      | 2  | 0     | 10*   | 4      |
| 精巣      | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 17    | 26     |    |       |       |        |
|         | 精上皮変性(両側)             | 5  | 8     | 9     | 10     |    |       |       |        |
|         | 精子減少症(両側)             | 3  | 6     | 8*    | 10     |    |       |       |        |
| 精巣上体    | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 17    | 26     |    |       |       |        |
|         | 精巣上体管細胞残屑             | 4  | 5     | 6     | 9      |    |       |       |        |
| 前立腺     | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 17    | 25     |    |       |       |        |
|         | 間質性前立腺炎               | 0  | 1     | 0     | 1      |    |       |       |        |
| 膀胱      | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 17    | 24     | 19 | 10    | 27    | 23     |
|         | 膀胱上皮過形成               | 0  | 1     | 5*    | 6*     | 0  | 0     | 2     | 0      |
| 卵巣      | 剖検動物数                 |    |       |       |        | 19 | 12    | 27    | 22     |
|         | 卵嚢胞(両側)               |    |       |       |        | 8  | 5     | 11    | 17*    |
|         | 卵嚢胞(片側)               |    |       |       |        | 4  | 4     | 8     | 0*     |
|         | 萎縮(両側)                |    |       |       |        | 7  | 2     | 13    | 11     |
|         | 黄体(両側)                |    |       |       |        | 13 | 8     | 15    | 8*     |
|         | 卵胞形成(両側)              |    |       |       |        | 4  | 6     | 9     | 10     |
| 子宮      | 剖検動物数                 |    |       |       |        | 19 | 11    | 27    | 23     |
|         | 嚢胞状子宮内膜過形成            |    |       |       |        | 19 | 10    | 24    | 23     |
| 副腎      | 剖検動物数                 | 20 | 15    | 17    | 25     | 20 | 12    | 27    | 22     |
|         | 副腎皮質褐色変性(両側)          | 4  | 8*    | 7     | 3      | 5  | 10**  | 16*   | 4      |
| 皮膚/皮下/耳 | 剖検動物数                 | 20 | 16    | 16    | 24     | 19 | 11    | 26    | 22     |
|         | 潰瘍                    | 4  | 2     | 1     | 3      | 1  | 1     | 4     | 1      |
| 乳腺      | 剖検動物数                 | 0  | 0     | 0     | 1      | 15 | 10    | 23    | 19     |
|         | 分泌作用                  | 0  | 0     | 0     | 0      | 9  | 9     | 16    | 15     |
|         | 導管過形成                 | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 7***  | 13*** | 8**    |
|         | 導管拡張                  | 0  | 0     | 0     | 0      | 2  | 8**   | 4     | 2      |
| 骨       | 剖検動物数                 | 20 | 15    | 17    | 24     | 18 | 12    | 27    | 20     |
|         | 軟骨骨化                  | 17 | 12    | 17    | 24     | 18 | 11    | 18**  | 14*    |

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 \*: $p < 0.05$ , \*\*: $p < 0.01$ , \*\*\*: $p < 0.001$

表 4 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   | 1,000 | 5,000 | 30,000 | 0    | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
| 肺           | 剖検動物数                  |           | 48  | 50    | 50    | 50     | 49   | 50    | 49    | 50     |
|             | 気管支周囲リンパ様凝集            |           | 29  | 31    | 31    | 26     | 24   | 36*   | 36*   | 32     |
|             | うっ血                    |           | 2   | 14**  | 13**  | 2      | 5    | 7     | 2     | 4      |
|             | 剖検動物数                  |           | 49  | 50    | 50    | 50     | 49   | 50    | 49    | 49     |
|             | 小葉中心性肝細胞肥大             |           | 9   | 5     | 3     | 17     | 3    | 5     | 1     | 1      |
|             | 二極性肝細胞                 |           | 45  | 47    | 48    | 44*    | 48   | 47    | 47    | 43     |
|             | 巨大核及び巨細胞               |           | 48  | 49    | 50    | 48     | 49   | 46    | 48    | 46     |
|             | 小葉内リンパ球浸潤              |           | 15  | 16    | 21    | 21     | 29   | 21    | 22    | 25     |
|             | 微小膿瘍                   |           | 10  | 16    | 15    | 18     | 23   | 11**  | 20    | 16     |
|             | 核内封入体                  |           | 8   | 18*   | 16    | 17*    | 1    | 4     | 1     | 2      |
| 肝細胞リポイド変性   |                        | 20        | 13  | 22    | 25    | 31     | 26   | 23    | 16**  |        |
| クッパー細胞空胞化   |                        | 32        | 36  | 41*   | 33    | 38     | 35   | 46*   | 38    |        |
| 肝細胞萎縮       |                        | 8         | 0** | 6     | 9     | 9      | 11   | 3     | 3     |        |
| 腸間膜リンパ節     | 剖検動物数                  |           | 48  | 50    | 46    | 49     | 49   | 49    | 48    | 48     |
| リンパ球性過形成    |                        | 7         | 3   | 9     | 9     | 13     | 0*** | 9     | 7     |        |
| 縦隔膜リンパ節     | 剖検動物数                  |           | 45  | 49    | 41    | 49     | 42   | 48    | 39    | 47     |
| リンパ球性過形成    |                        | 1         | 2   | 1     | 0     | 5      | 3    | 9     | 6     |        |
| 唾液腺         | 剖検動物数                  |           | 49  | 50    | 49    | 50     | 50   | 50    | 47    | 47     |
| 唾液腺管状周囲リンパ球 |                        | 17        | 20  | 16    | 13    | 14     | 10   | 20    | 13    |        |
| 脾臓          | 剖検動物数                  |           | 48  | 49    | 50    | 49     | 50   | 48    | 49    | 49     |
| 髓外造血亢進      |                        | 7         | 18* | 9     | 11    | 16     | 23   | 22    | 15    |        |
| ヘモシデリン沈着亢進  |                        | 5         | 4   | 1     | 1     | 16     | 14   | 10    | 5**   |        |
| 腎臓          | 剖検動物数                  |           | 49  | 49    | 50    | 50     | 50   | 50    | 50    | 50     |
|             | 皮質集合管拡張 (両側)           |           | 17  | 17    | 27*   | 21     | 14   | 17    | 18    | 23*    |
|             | 近以尿管上皮好塩基球増加症及び肥大 (両側) |           | 15  | 10    | 15    | 7*     | 0    | 2     | 4     | 9**    |
|             | 間質性単核球浸潤 (両側)          |           | 25  | 36*   | 34    | 31     | 21   | 32*   | 34**  | 31*    |
|             | 皮質嚢胞 (両側)              |           | 11  | 4*    | 12    | 4*     | 7    | 2     | 1*    | 7      |
|             | メサングウム肥厚 (両側)          |           | 7   | 2     | 7     | 6      | 5    | 9     | 14*   | 10     |
| 精巣          | 剖検動物数                  |           | 49  | 48    | 50    | 50     |      |       |       |        |
|             | 精上皮変性 (両側)             |           | 16  | 15    | 22    | 12*    |      |       |       |        |
|             | 精子減少症 (両側)             |           | 13  | 11    | 16    | 11     |      |       |       |        |
| 精巣上体        | 剖検動物数                  |           | 49  | 48    | 50    | 50     |      |       |       |        |
|             | 精巣上体管細胞残屑              |           | 13  | 11    | 15    | 10     |      |       |       |        |
| 前立腺         | 剖検動物数                  |           | 49  | 47    | 50    | 49     |      |       |       |        |
|             | 間質性前立腺炎                |           | 5   | 11    | 5     | 5      |      |       |       |        |
| 膀胱          | 剖検動物数                  |           | 48  | 46    | 47    | 47     | 47   | 43    | 49    | 48     |
|             | 膀胱上皮過形成                |           | 3   | 3     | 10*   | 8      | 0    | 0     | 2     | 0      |
| 卵巣          | 剖検動物数                  |           |     |       |       | 47     | 47   | 50    | 47    |        |
|             | 卵胞嚢胞 (両側)              |           |     |       |       | 27     | 27   | 29    | 32    |        |
|             | 卵胞嚢胞 (片側)              |           |     |       |       | 6      | 10   | 9     | 2     |        |
|             | 萎縮 (両側)                |           |     |       |       | 8      | 6    | 16    | 12    |        |
|             | 黄体 (両側)                |           |     |       |       | 24     | 23   | 26    | 21    |        |
| 卵胞形成 (両側)   |                        |           |     |       | 16    | 14     | 14   | 22    |       |        |
| 子宮          | 剖検動物数                  |           |     |       |       | 49     | 48   | 49    | 50    |        |
|             | 嚢胞状子宮内膜過形成             |           |     |       |       | 45     | 37*  | 45    | 42    |        |
| 副腎          | 剖検動物数                  |           | 48  | 49    | 50    | 48     | 50   | 47    | 49    |        |
|             | 副腎皮質褐色変性 (両側)          |           | 12  | 15    | 13    | 10     | 17   | 25*   | 29*   | 13     |
| 皮膚/皮下/耳     | 剖検動物数                  |           | 49  | 48    | 48    | 47     | 45   | 45    | 49    | 48     |
|             | 潰瘍                     |           | 10  | 12    | 3*    | 9      | 4    | 4     | 8     | 5      |
| 乳腺          | 剖検動物数                  |           | 1   | 0     | 2     | 2      | 38   | 36    | 40    | 38     |
|             | 分泌作用                   |           | 0   | 0     | 0     | 0      | 19   | 25    | 30*   | 21     |
|             | 導管過形成                  |           | 0   | 0     | 0     | 0      | 7    | 14*   | 17*   | 11     |
| 骨           | 導管拡張                   |           | 0   | 0     | 0     | 0      | 12   | 18    | 19    | 8      |
|             | 剖検動物数                  |           | 43  | 45    | 45    | 48     | 47   | 48    | 49    | 41     |
| 軟骨骨化        |                        | 29        | 28  | 28    | 34    | 24     | 25   | 23    | 22    |        |

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



表5 腫瘍性病変の発生頻度

| 臓器及び病変  |                        | 投与量 (ppm) | 雄  |       |       |        | 雌  |       |       |        |
|---------|------------------------|-----------|----|-------|-------|--------|----|-------|-------|--------|
|         |                        |           | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
| 肺       | 剖検動物数                  |           | 29 | 34    | 33    | 24     | 29 | 38    | 22    | 27     |
|         | 気管支肺胞腺腫(B)             |           | 2  | 5     | 4     | 2      | 6  | 3     | 3     | 1      |
|         | 気管支肺胞腺癌(M)             |           | 4  | 2     | 1     | 1      | 1  | 3     | 0     | 2      |
| 肝臓      | 剖検動物数                  |           | 29 | 34    | 33    | 24     | 29 | 38    | 22    | 27     |
|         | 肝細胞腺癌(M)               |           | 4  | 2     | 3     | 2      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 肝細胞癌(M)                |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 腸間膜リンパ節 | 剖検動物数                  |           | 28 | 34    | 30    | 24     | 29 | 37    | 21    | 27     |
|         | 混合型リンパ肉腫(M)            |           | 1  | 0     | 1     | 0      | 2  | 0     | 0     | 0      |
|         | 白血球発現を伴うリンパ芽球型リンパ肉腫(M) |           | 1  | 2     | 1     | 0      | 0  | 3     | 1     | 1      |
|         | リンパ芽球型リンパ肉腫(M)         |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
|         | 組織球肉腫(M)               |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 縦隔膜リンパ節 | 剖検動物数                  |           | 26 | 33    | 24    | 24     | 23 | 36    | 13    | 25     |
|         | 白血球発現を伴うリンパ芽球型リンパ肉腫(M) |           | 0  | 0     | 2     | 0      | 1  | 1     | 1     | 0      |
| 脾臓      | 剖検動物数                  |           | 28 | 33    | 33    | 24     | 30 | 37    | 22    | 26     |
|         | 血管内皮腫(M)               |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 2     | 0      |
|         | 顆粒球白血病(M)              |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 3     | 0     | 0      |
|         | 白血球発現を伴うリンパ芽球型リンパ肉腫(M) |           | 0  | 1     | 0     | 1      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | 混合型リンパ肉腫(M)            |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 1     | 1     | 1      |
|         | リンパ芽球型リンパ肉腫(M)         |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
| 精巣      | 剖検動物数                  |           | 29 | 32    | 33    | 24     |    |       |       |        |
|         | 間質細胞腫(B)               |           | 0  | 0     | 2     | 0      |    |       |       |        |
| 精巣上体    | 剖検動物数                  |           | 29 | 32    | 33    | 24     |    |       |       |        |
|         | 平滑筋肉腫(M)               |           | 0  | 0     | 0     | 1      |    |       |       |        |
| 卵巣      | 剖検動物数                  |           |    |       |       |        | 28 | 35    | 23    | 25     |
|         | 悪性奇形腫(M)               |           |    |       |       |        | 0  | 1     | 0     | 0      |
|         | 顆粒層細胞腫(M)              |           |    |       |       |        | 0  | 1     | 0     | 0      |
| 子宮      | 剖検動物数                  |           |    |       |       |        | 30 | 37    | 22    | 27     |
|         | 平滑筋腫(B)                |           |    |       |       |        | 1  | 1     | 0     | 0      |
|         | 平滑筋肉腫(M)               |           |    |       |       |        | 1  | 3     | 1     | 3      |
|         | 内膜腺癌(M)                |           |    |       |       |        | 2  | 1     | 0     | 0      |
|         | 血管内皮腫(M)               |           |    |       |       |        | 0  | 0     | 0     | 1      |
| 皮膚/皮下/耳 | 剖検動物数                  |           | 29 | 32    | 32    | 23     | 26 | 34    | 23    | 26     |
|         | 線維肉腫(M)                |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 1     | 1     | 0      |
|         | 脂肪肉腫(M)                |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 1  | 0     | 0     | 0      |
| 乳腺      | 剖検動物数                  |           | 1  | 0     | 2     | 1      | 23 | 26    | 17    | 19     |
|         | 乳管腺癌(M)                |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 2  | 3     | 1     | 1      |
|         | 腺腫(B)                  |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 膣       | 剖検動物数                  |           |    |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |
|         | 平滑筋肉腫(M)               |           |    |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |
| リンパ節    | 剖検動物数                  |           | 0  | 3     | 2     | 1      | 4  | 4     | 3     | 1      |
|         | 白血球発現を伴うリンパ芽球型リンパ肉腫(M) |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| ハーダー腺   | 剖検動物数                  |           | 27 | 32    | 28    | 23     | 27 | 36    | 22    | 22     |
|         | 腺腫(B)                  |           | 1  | 0     | 0     | 0      | 2  | 0     | 1     | 0      |
|         | 脂肪肉腫(M)                |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 脂肪組織    | 剖検動物数                  |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 脂肪肉腫(M)                |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 頸部      | 剖検動物数                  |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 2     | 0     | 0      |
|         | 平滑筋肉腫(M)               |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 2     | 0     | 0      |
| 腸間膜     | 剖検動物数                  |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 2  | 1     | 3     | 0      |
|         | 血管腫(B)                 |           | 0  | 1     | 0     | 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

表 5 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  | 1,000 | 5,000 | 30,000 | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
| 肺       | 剖検動物数                   |           | 19 | 16    | 17    | 26     | 20 | 12    | 27    | 23     |
|         | 気管支肺胞腺腫 (B)             |           | 3  | 4     | 5     | 7      | 4  | 6     | 7     | 0*     |
|         | 気管支肺胞腺癌 (M)             |           | 0  | 1     | 1     | 0      | 0  | 0     | 4     | 2      |
| 肝臓      | 剖検動物数                   |           | 20 | 16    | 17    | 26     | 20 | 12    | 27    | 22     |
|         | 肝細胞腺腫 (B)               |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 1     | 0     | 0      |
|         | 肝細胞腺癌 (M)               |           | 1  | 4     | 3     | 2      | 1  | 2     | 1     | 0      |
|         | 血管内皮腫 (M)               |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | 肝細胞癌 (M)                |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 腸間膜リンパ節 | 剖検動物数                   |           | 20 | 16    | 16    | 25     | 20 | 12    | 27    | 21     |
|         | 混合型リンパ肉腫 (M)            |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
|         | リンパ芽球型リンパ肉腫 (M)         |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
| 縦隔膜リンパ節 | 剖検動物数                   |           | 19 | 16    | 17    | 25     | 19 | 12    | 26    | 22     |
|         | 白血病発現を伴うリンパ芽球型リンパ肉腫 (M) |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | リンパ芽球型リンパ肉腫 (M)         |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     | 0      |
|         | 混合型リンパ肉腫 (M)            |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 4      |
| 脾臓      | 剖検動物数                   |           | 20 | 16    | 17    | 25     | 20 | 11    | 27    | 23     |
|         | 血管腫 (B)                 |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | 血管内皮腫 (M)               |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
|         | 白血病発現を伴うリンパ芽球型リンパ肉腫 (M) |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | 混合型リンパ肉腫 (M)            |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 4      |
| 胃       | 剖検動物数                   |           | 20 | 16    | 17    | 26     | 20 | 12    | 27    | 23     |
|         | 平滑筋肉腫 (M)               |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | 腺癌 (M)                  |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
| 腎臓      | 剖検動物数                   |           | 20 | 16    | 17    | 26     | 20 | 12    | 27    | 23     |
|         | 尿細管腺腫 (B)               |           | 0  | 0     | 1     | 3      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 精巣      | 剖検動物数                   |           | 20 | 16    | 17    | 26     |    |       |       |        |
|         | 間質細胞腫 (B)               |           | 1  | 0     | 0     | 0      |    |       |       |        |
| 精巣上体    | 剖検動物数                   |           | 20 | 16    | 17    | 26     |    |       |       |        |
|         | 平滑筋肉腫 (M)               |           | 0  | 1     | 0     | 0      |    |       |       |        |
| 卵巣      | 剖検動物数                   |           |    |       |       |        | 19 | 12    | 27    | 22     |
|         | 黄体腫 (B)                 |           |    |       |       |        | 0  | 0     | 1     | 0      |
| 子宮      | 剖検動物数                   |           |    |       |       |        | 19 | 11    | 27    | 23     |
|         | 平滑筋腫 (B)                |           |    |       |       |        | 1  | 0     | 1     | 1      |
|         | 血管腫 (B)                 |           |    |       |       |        | 0  | 1     | 0     | 0      |
|         | 平滑筋肉腫 (M)               |           |    |       |       |        | 1  | 0     | 1     | 0      |
| 乳腺      | 剖検動物数                   |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 15 | 10    | 23    | 19     |
|         | 乳管腺癌 (M)                |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 1     | 0      |
| リンパ節    | 剖検動物数                   |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 1  | 0     | 0     | 0      |
|         | 混合型リンパ肉腫 (M)            |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 0      |
| 甲状腺     | 剖検動物数                   |           | 17 | 16    | 17    | 25     | 20 | 12    | 27    | 21     |
|         | 濾胞腺腫 (B)                |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
| 副腎      | 剖検動物数                   |           | 20 | 15    | 17    | 25     | 20 | 12    | 27    | 22     |
|         | 皮質腺腫 (B)                |           | 1  | 2     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 頭部      | 剖検動物数                   |           | 10 | 8     | 9     | 10     | 11 | 9     | 8     | 10     |
|         | 象牙質腫 (B)                |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 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(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5 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  | 1,000 | 5,000 | 30,000 | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
| 全<br>動<br>物                 | 肺            | 剖検動物数                       | 48 | 50    | 50    | 50     | 49 | 50    | 49    | 50     |
|                             |              | 気管支肺胞腺腫 (B)                 | 5  | 9     | 9     | 9      | 10 | 9     | 10    | 1**    |
|                             |              | 気管支肺胞腺癌 (M)                 | 4  | 3     | 2     | 1      | 1  | 3     | 4     | 4      |
|                             | 肝臓           | 剖検動物数                       | 49 | 50    | 50    | 50     | 49 | 50    | 49    | 49     |
|                             |              | 肝細胞腺腫 (B)                   | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 1     | 0     | 0      |
|                             |              | 肝細胞腺癌 (M)                   | 5  | 6     | 6     | 4      | 1  | 2     | 1     | 0      |
|                             |              | 血管内皮腫 (M)                   | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|                             |              | 肝細胞癌 (M)                    | 0  | 0     | 0     | 2      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|                             | 腸間膜<br>リンパ節  | 剖検動物数                       | 48 | 50    | 46    | 49     | 49 | 49    | 48    | 48     |
|                             |              | 混合型リンパ肉腫 (M)                | 1  | 0     | 1     | 0      | 2  | 0     | 0     | 1      |
|                             |              | 白血病発現を伴うリンパ<br>芽球型リンパ肉腫 (M) | 1  | 2     | 1     | 0      | 0  | 3     | 1     | 1      |
|                             |              | リンパ芽球型リンパ肉腫 (M)             | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 2      |
|                             |              | 組織球肉腫 (M)                   | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|                             | 縦隔膜<br>リンパ節  | 剖検動物数                       | 45 | 49    | 41    | 49     | 42 | 48    | 39    | 47     |
|                             |              | 白血病発現を伴うリンパ<br>芽球型リンパ肉腫 (M) | 0  | 0     | 2     | 0      | 1  | 1     | 2     | 0      |
|                             |              | リンパ芽球型リンパ肉腫 (M)             | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     | 0      |
|                             | 脾臓           | 剖検動物数                       | 48 | 49    | 50    | 49     | 50 | 48    | 49    | 49     |
|                             |              | 血管腫 (B)                     | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|                             |              | 血管内皮腫 (M)                   | 0  | 0     | 1     | 0      | 1  | 0     | 2     | 1      |
|                             |              | 顆粒球白血病 (M)                  | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 3     | 0     | 0      |
| 白血病発現を伴うリンパ<br>芽球型リンパ肉腫 (M) |              | 0                           | 2  | 0     | 1     | 0      | 0  | 2     | 0     |        |
| 混合型リンパ肉腫 (M)                |              | 0                           | 0  | 0     | 0     | 1      | 1  | 1     | 5     |        |
| リンパ芽球型リンパ肉腫 (M)             |              | 0                           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     |        |
| 胃                           | 剖検動物数        | 49                          | 47 | 48    | 49    | 48     | 49 | 50    | 50    |        |
|                             | 平滑筋肉腫 (M)    | 0                           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
|                             | 腺癌 (M)       | 0                           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
| 腎臓                          | 剖検動物数        | 49                          | 49 | 50    | 50    | 50     | 50 | 50    | 50    |        |
|                             | 尿管腺腫 (B)     | 0                           | 0  | 1     | 3     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 精巣                          | 剖検動物数        | 49                          | 48 | 50    | 50    |        |    |       |       |        |
|                             | 間質細胞腫 (B)    | 1                           | 0  | 2     | 0     |        |    |       |       |        |
| 精巣上体                        | 剖検動物数        | 49                          | 48 | 50    | 50    |        |    |       |       |        |
|                             | 平滑筋肉腫 (M)    | 0                           | 1  | 0     | 1     |        |    |       |       |        |
| 卵巣                          | 剖検動物数        |                             |    |       |       | 47     | 47 | 50    | 47    |        |
|                             | 黄体腫 (B)      |                             |    |       |       | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
|                             | 悪性奇形腫 (M)    |                             |    |       |       | 0      | 1  | 0     | 0     |        |
|                             | 顆粒層細胞腫 (M)   |                             |    |       |       | 0      | 1  | 0     | 0     |        |
| 子宮                          | 剖検動物数        |                             |    |       |       | 49     | 48 | 49    | 50    |        |
|                             | 平滑筋腫 (B)     |                             |    |       |       | 2      | 1  | 1     | 1     |        |
|                             | 血管腫 (B)      |                             |    |       |       | 0      | 1  | 0     | 0     |        |
|                             | 平滑筋肉腫 (M)    |                             |    |       |       | 2      | 3  | 2     | 3     |        |
|                             | 内膜基質細胞肉腫 (M) |                             |    |       |       | 0      | 1  | 0     | 0     |        |
|                             | 内膜腺癌 (M)     |                             |    |       |       | 2      | 1  | 0     | 0     |        |
| 皮膚/皮<br>下/耳                 | 剖検動物数        | 49                          | 48 | 48    | 47    | 45     | 45 | 49    | 48    |        |
|                             | 線維肉腫 (M)     | 0                           | 0  | 1     | 0     | 0      | 1  | 1     | 0     |        |
|                             | 脂肪肉腫 (M)     | 0                           | 0  | 0     | 1     | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
|                             | 横紋筋肉腫 (M)    | 0                           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
|                             | 剖検動物数        | 1                           | 0  | 2     | 2     | 38     | 36 | 40    | 38    |        |
| 乳腺                          | 乳管腺癌 (M)     | 0                           | 0  | 0     | 0     | 2      | 4  | 2     | 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 5 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  | 1,000 | 5,000 | 30,000 | 0  | 1,000 | 5,000 | 30,000 |
| 全動物    | 腫        | 剖検動物数                   |    |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |
|        |          | 平滑筋肉腫 (M)               |    |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |
|        | リンパ節     | 剖検動物数                   | 0  | 3     | 2     | 2      | 5  | 4     | 3     | 1      |
|        |          | 白血球発現を伴うリンパ芽球型リンパ肉腫 (M) | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|        |          | 混合型リンパ肉腫 (M)            | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 0      |
|        | 甲状腺      | 剖検動物数                   | 40 | 40    | 50    | 48     | 43 | 37    | 49    | 48     |
|        |          | 濾胞腺腫 (B)                | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|        | 副腎       | 剖検動物数                   | 48 | 49    | 50    | 48     | 50 | 47    | 49    | 49     |
|        |          | 皮質腺腫 (B)                | 1  | 2     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|        | ハーパー腺    | 剖検動物数                   | 47 | 48    | 45    | 48     | 45 | 48    | 49    | 44     |
|        |          | 腺腫 (B)                  | 1  | 0     | 0     | 0      | 2  | 0     | 1     | 0      |
|        |          | 脂肪肉腫 (M)                | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|        | 脂肪組織     | 剖検動物数                   | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|        |          | 脂肪肉腫 (M)                | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|        | 頸部       | 剖検動物数                   | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 2     | 0     | 1      |
|        |          | 平滑筋肉腫 (M)               | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 2     | 0     | 0      |
| 腸間膜    | 剖検動物数    | 0                       | 2  | 0     | 0     | 2      | 1  | 5     | 0     |        |
|        | 血管腫 (B)  | 0                       | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 頭部     | 剖検動物数    | 10                      | 8  | 10    | 10    | 11     | 9  | 8     | 10    |        |
|        | 象牙質腫 (B) | 0                       | 0  | 0     | 0     | 1      | 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。

4) 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 (資料 No. 5-4)

試験機関 :

報告書作成年 : 1990年 [GLP 対応]

検体の純度 : 96.5% (グリホサート)

供試動物 : SD系ラット、1群雌雄各60匹、開始時約8週齢、体重(試験開始時) 雄 : 約284g、雌 : 約221g。投与後12カ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

投与期間 : 24カ月 (1987年8月5日~1989年8月10日)

投与方法 : 検体を0、2,000、8,000及び20,000ppmの濃度で飼料に混入し、24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おおよそ1週間に1回調製した。

用量設定根拠 ; 最大耐量に関するEPAのポジションペーパー(1987)及びEPAとの協議に基づき、20,000ppmを最高投与量とした。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 死亡及び瀕死状態を1日2回確認した。詳細な毒性症状の観察を毎週1回行った。

眼周囲のぬれ、耳介や四肢の腫脹、立毛などの症状が対照群を含む全群に見られたが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量(ppm) |   | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
|----------|---|----|-------|-------|--------|
| 死亡率(%)   | 雄 | 71 | 62    | 66    | 66     |
|          | 雌 | 56 | 56    | 66    | 64     |

群間の死亡率に統計学的有意差は認められなかった。

体重変化 ; 群分け前、投与開始から13週間は週1回、その後は4週間に1回、全生存動物の体重を測定した。

20,000ppm投与群雌で試験7週から20カ月まで有意な低体重がみられた。この間、20,000ppm投与群雌と対照群の平均体重の差は最大14%まで漸増した。20,000ppm投与群雌の最大体重差は20カ月にみられ、試験開始時からの累積体重増加量は対照群より23%低値であった。これら以外の雌雄各投与群の体重は対照群と同等であった。

第20カ月及び試験終了時までの累積体重増加量(g)を次頁の表に示す。雌雄の体重変化をそれぞれ図1に示した。

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。

| 性別<br>投与量 (ppm) | 雄     |       | 雌      |       |
|-----------------|-------|-------|--------|-------|
|                 | 20 カ月 | 試験終了時 | 20 カ月  | 試験終了時 |
| 0               | 476.6 | 395.3 | 324.1  | 267.3 |
| 2,000           | 545.2 | 466.7 | 302.2  | 315.4 |
| 8,000           | 486.3 | 436.0 | 321.4  | 323.6 |
| 20,000          | 492.7 | 440.6 | 249.5▽ | 250.3 |

Dunnett 検定 (両側)  $\Delta \nabla$  :  $p \leq 0.01$

図1 体重変化 (雄)

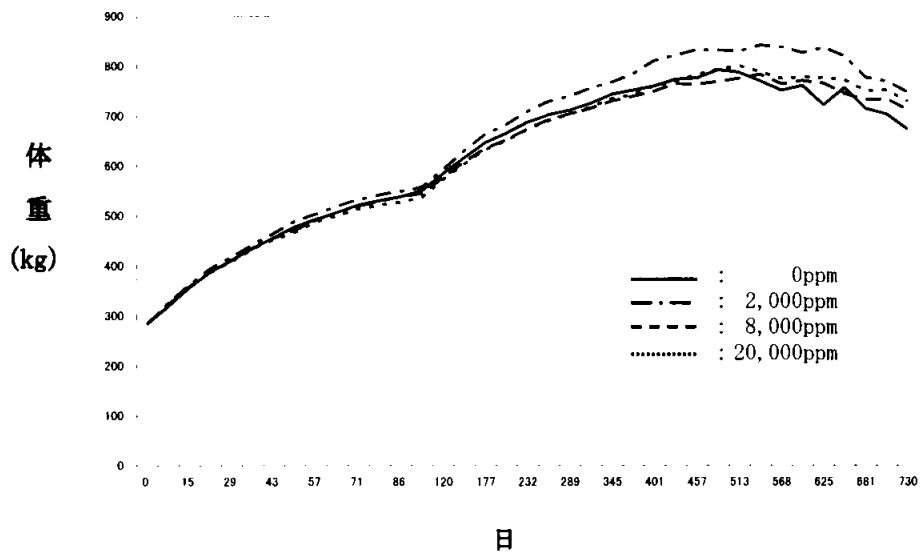
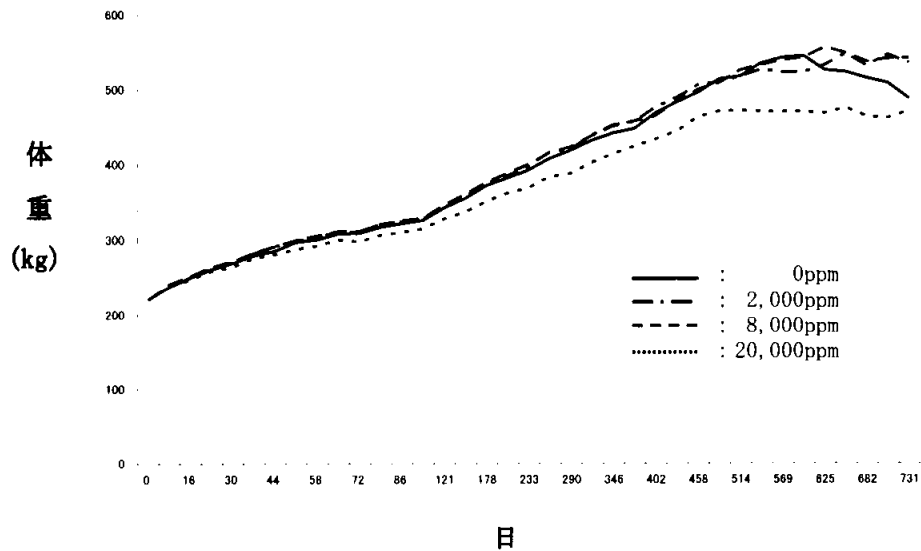


図1 体重変化 (雌)



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；投与開始から13週間は週1回、その後は4週間に1回測定した。

試験期間中雌雄ともに対照群に比し、統計学的に有意な減少はなかった。2,000ppm投与群雄で3回、また20,000ppm投与群雄でしばしば、統計学的に有意な増加がみられたが、これらの変化は毒性学的意味のないものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

| 投与量(ppm)    |   | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
|-------------|---|-------|-------|--------|
| 検体(mg/kg/日) | 雄 | 89    | 362   | 940    |
|             | 雌 | 113   | 457   | 1,183  |

血液学的検査；試験6、12、18及び24カ月に各群雌雄各10匹（無作為に選択）を対象として、6及び18カ月には眼窩後静脈洞から、12カ月及び試験終了時にはCO<sub>2</sub>麻酔下で後部大静脈から採血し、総赤血球数（RBC）、白血球数（WBC）、血小板数（PLT）、ヘマトクリット（HCT）、ヘモグロビン（HGB）、赤血球指数〔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）〕、白血球型別分類、網状赤血球数の測定を行った。

統計学的有意差の認められた項目はなかった。観察された変化はいずれも背景対照データの範囲内であり、検体投与との関連性がないか、毒性学的に意味がない変化と考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、アルブミン、総タンパク、尿素窒素、総ビリルビン、直接ビリルビン、血糖、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT/ALT）、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT/AST）、クレアチニン、コレステロール、カルシウム、リン（無機リン）、塩化物、ナトリウム、カリウムの測定を行った。

20,000ppm投与群雌で試験終了時にアルカリホスファターゼの有意な増加が認められたが、1匹が異常高値を示したため、これを除外すると統計学的有意差は認められなかった（ $p \leq 0.05$ ）。その他に有意な変化は認められなかった。

下表に試験終了時のアルカリホスファターゼの値を示す。

| 性別                    | 雄     |               |               |                | 雌    |              |              |                  |
|-----------------------|-------|---------------|---------------|----------------|------|--------------|--------------|------------------|
|                       | 0     | 2,000         | 8,000         | 20,000         | 0    | 2,000        | 8,000        | 20,000           |
| アルカリホスファターゼ<br>(IU/L) | 180.8 | 147.5<br>(82) | 177.9<br>(98) | 188.3<br>(104) | 95.5 | 70.8<br>(74) | 87.8<br>(92) | 178.5 ↑<br>(187) |

Dunnettの検定（両側）↑↓： $p \leq 0.05$

( )の数値は群平均の対照群に対する変動率（%）を表す。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿についてビリルビン、潜血、尿糖、ケトン体、pH、尿タンパク、ウロビリノーゲンを検査した。

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

20,000ppm 投与群雄の試験 6 カ月の尿比重が有意に増加した。20,000ppm 投与群雄の 6、18 カ月及び試験終了時の尿 pH が有意に減少したが、これは弱酸性であるグリホサートの腎排泄が関係していたのかもしれない。

下表に統計学的に有意差の認められた項目を表に示す。

| 性別        | 雄 |    |       |    |       |    |        |     |
|-----------|---|----|-------|----|-------|----|--------|-----|
|           | 0 |    | 2,000 |    | 8,000 |    | 20,000 |     |
| 投与量 (ppm) |   |    |       |    |       |    |        |     |
| 検査時期 (月)  | 6 | 24 | 6     | 24 | 6     | 24 | 6      | 24  |
| 比重        |   |    |       |    |       |    | ↑101   |     |
| pH        |   |    |       |    |       |    | ↓88    | ↓84 |

Dunnett の検定 (両側) ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は群平均の対照群に対する変動率 (%) を表す。

眼科学的検査 ; 投与開始前に 1 回、試験終了時屠殺前に 2 回、全生存動物について眼科学的検査を実施した。

20,000ppm 投与群雄で試験終了時に変性的水晶体変化の発生率が若干増加したが、発生率は過去の対照範囲内 (0~33%、平均 14.2%) であった。以下に別個に実施された 2 名の病理学者による眼科検査で得られた水晶体の混濁の発生例数を示す。

水晶体の混濁の発生例数 (Dr. Cecil Moore)

|   | 投与群 (ppm) | 検査動物数 | 発生例数 | (%) |
|---|-----------|-------|------|-----|
| 雄 | 0         | 15    | 0    | 0   |
|   | 2,000     | 22    | 1    | 5   |
|   | 8,000     | 18    | 3    | 17  |
|   | 20,000    | 20    | 5 ↑  | 25  |
| 雌 | 0         | 23    | 0    | 0   |
|   | 2,000     | 24    | 0    | 0   |
|   | 8,000     | 17    | 1    | 6   |
|   | 20,000    | 19    | 2    | 11  |

水晶体の混濁の発生例数 (Dr. Lionel Rubin)

|   | 投与群 (ppm) | 検査動物数 | 発生例数 | (%)  |
|---|-----------|-------|------|------|
| 雄 | 0         | 14    | 2    | 14.3 |
|   | 2,000     | 22    | 4    | 18.2 |
|   | 8,000     | 17    | 5    | 29.4 |
|   | 20,000    | 19    | 8 ↑  | 42.1 |
| 雌 | 0         | 23    | 1    | 4.3  |
|   | 2,000     | 24    | 1    | 4.2  |
|   | 8,000     | 17    | 3    | 17.6 |
|   | 20,000    | 19    | 3    | 15.8 |

(申請者注 : Fisher の直接確率法 ↑ ↓ :  $p < 0.05$  △▽ :  $p < 0.01$  による評価を行った。)

病理組織学的検査でも、20,000ppm 投与群雄でのこの変化の発生頻度がわずかな増加を示したが、対照群との有意差は認められなかった。検査動物数が少ないことから、これらのデータの解釈は困難であるが、20,000ppm 投与群雄での変性的水晶体変化の発生の増加は、検体投与の影響によるものと考えられる。2,000 または 8,000ppm 投与群雄、またはいずれの投与群雌でも、検体投与に関連した眼への影響の徴候はなかった。

下表に病理組織学的に確認された、雄ラットにおける白内障様及び/または水晶体線維変性の発生頻度を示す。



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    |       |       |        |
|-----------|------|-------|-------|--------|
|           | 0    | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 投与量 (ppm) | 0    | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 最終屠殺時     | 2/14 | 3/19  | 3/17  | 5/17   |
| 全動物       | 4/60 | 6/60  | 5/60  | 8/60   |

臓器重量；12 カ月の中間屠殺時、及び 24 カ月の試験終了時の全生存動物を対象として、脳、腎臓、肝臓、精巣上体を含む精巣の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

20,000ppm 投与群雄で中間屠殺時に肝重量の対体重比が、また最終屠殺時に絶対重量及び対脳重量比が、わずかながら有意に増加した。これ以外には、臓器重量に用量相関性のある統計学的変化はなかった。

以下の表に、統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

| 性別        | 雄     |    |       |       |       |    |        |       |
|-----------|-------|----|-------|-------|-------|----|--------|-------|
|           | 0     |    | 2,000 |       | 8,000 |    | 20,000 |       |
| 投与量 (ppm) | 0     |    | 2,000 |       | 8,000 |    | 20,000 |       |
| 検査時期 (月)  | 12    | 24 | 12    | 24    | 12    | 24 | 12     | 24    |
| 体重        |       |    |       | ↑ 119 |       |    |        |       |
| 肝臓        | 絶対重量  |    |       |       |       |    |        | ↑ 113 |
|           | 対体重比  |    |       |       |       |    | ↑ 112  |       |
|           | 対脳重量比 |    |       |       |       |    |        | ↑ 114 |

Dunnett 検定 (両側) ↑、↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は群平均の対照群に対する変動率 (%) を表す。

肉眼病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺時（無作為に選択した 1 群雌雄各 10 匹）及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連した肉眼的異常はなかった。

病理組織学的検査；肉眼病理学的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、病理組織学的検査を実施した：大動脈、副腎、骨及び骨髄、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、障害または異常腫瘍、肝臓、肺（幹気管支を含む）、リンパ節（腸間膜、下顎）、筋肉（大腿 4 頭筋）、卵巣、鼻甲介、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、精囊、皮膚（乳房組織を含む）、脊髄（頸髄、胸髄、腰髄）、脾臓、胃、顎下腺、精巣及び精巣上体、胸腺、甲状腺/副甲状腺、気管、子宮（体部及び頸部）、膀胱

#### [非腫瘍性病変]

主な非腫瘍性病変の発生頻度を表 1 に示した。

8,000ppm 投与群雌で胃の扁平上皮粘膜の炎症病変発生率 (15%) が試験実施機関の過去の対照データの範囲 (0~13.3%) をわずかに超えたが、全ての投与群雌を通じて病変の発現に用量相関性はなく、雄ではいずれの群にも有意差はなかった。従

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。

って、この所見は検体投与に関連するものではないと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示した。

対照群と投与群の間に有意差が認められた腫瘍性病変は、2,000ppm 投与群雄の膵島細胞腺腫の例数の増加のみであった。投与群雄の膵島細胞腺腫の発生率は、Peto 傾向検定で有意性がなく、用量相関性も認められず、4群の頻度分布がランダムであったことが示唆された。この腫瘍を有する雌の例数も群間でかなり変動した。用量相関性の膵臓損傷または前腫瘍性病変は観察されなかった。本試験において、膵島細胞癌腫は対照群雄のみに発生し、投与惹起性の腫瘍ではない。以上から、雄での膵島細胞腺腫の発生は自然発生的で、検体投与に関連したものではないと考えられた。

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2年間慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、20,000ppm 投与群雌で体重増加の有意な減少、雄で白内障様水晶体変化がみられた。従って、雌雄ラットにおける慢性毒性の無毒性量は8,000ppm（雄 362mg/kg/日、雌 457mg/kg/日）と考えられる。また、催腫瘍性はないものと判断される。

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

表 1 非腫瘍性病変の発生頻度

| 臓器及び病変 |           | 投与量 (ppm)                | 雄  |       |       |        | 雌  |       |       |        |
|--------|-----------|--------------------------|----|-------|-------|--------|----|-------|-------|--------|
|        |           |                          | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 全動物    | 剖検動物数     |                          | 60 | 58    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|        | 副腎        | 皮質過形成/腫大                 | 25 | 27    | 18    | 20     | 29 | 27    | 28    | 21     |
|        |           | 髓質過形成                    | 12 | 18    | 10    | 15     | 1  | 3     | 2     | 1      |
|        |           | 皮質空胞形成                   | 23 | 23    | 19    | 17     | 26 | 27    | 24    | 24     |
|        |           | 類洞様囊胞                    | 3  | 2     | 7     | 7      | 45 | 42    | 44    | 42     |
|        | 骨         | 剖検動物数                    | 60 | 59    | 60    | 58     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|        |           | 線維性骨 <sup>△</sup> ストロフィー | 5  | 6     | 4     | 10     | 1  | 1     | 0     | 2      |
|        | 精巣上体      | 剖検動物数                    | 60 | 60    | 60    | 60     |    |       |       |        |
|        |           | 精子減少/無精子                 | 12 | 14    | 17    | 19     |    |       |       |        |
|        |           | 管内腔細胞屑                   | 11 | 13    | 17    | 21     |    |       |       |        |
|        | 眼         | 剖検動物数                    | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    | 59     |
|        |           | 角膜炎症                     | 9  | 10    | 8     | 4      | 4  | 3     | 5     | 4      |
|        | 心臓        | 剖検動物数                    | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|        |           | 心筋変性/線維化                 | 45 | 45    | 46    | 50     | 32 | 30    | 23    | 25     |
|        | 腎臓        | 剖検動物数                    | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|        |           | 糸球体腎症                    | 55 | 54    | 54    | 59     | 49 | 43    | 43    | 39     |
|        |           | 腎盂石灰化                    | 4  | 3     | 0     | 2      | 24 | 16    | 7     | 0      |
|        | 肝臓        | 剖検動物数                    | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|        |           | 胆管増生/胆道線維化               | 39 | 40    | 47    | 37     | 28 | 27    | 26    | 25     |
|        |           | 限局性細胞変性                  | 23 | 20    | 29    | 27     | 37 | 30    | 36    | 24     |
|        | 門脈周囲肝細胞空胞 | 13                       | 10 | 9     | 12    | 17     | 9  | 18    | 8     |        |
|        | 肝細胞空胞     | 10                       | 4  | 8     | 9     | 7      | 15 | 8     | 5     |        |
|        | 囊胞性退行変性   | 10                       | 13 | 13    | 8     | 1      | 3  | 2     | 2     |        |
| 肺      | 剖検動物数     | 60                       | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|        | 肺索性肺炎     | 12                       | 8  | 10    | 9     | 9      | 3  | 3     | 10    |        |
|        | 浮腫        | 12                       | 6  | 3     | 5     | 4      | 4  | 2     | 1     |        |
| 乳腺     | 剖検動物数     | 60                       | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|        | 分泌亢進      | 6                        | 8  | 11    | 5     | 29     | 26 | 28    | 28    |        |
|        | 過形成       | 0                        | 2  | 2     | 0     | 16     | 19 | 13    | 22    |        |
| 卵巣     | 剖検動物数     |                          |    |       |       | 60     | 60 | 60    | 59    |        |
|        | 卵胞囊胞      |                          |    |       |       | 13     | 7  | 8     | 9     |        |
| 脾臓     | 剖検動物数     | 58                       | 57 | 60    | 59    | 60     | 60 | 60    | 59    |        |
|        | ラ氏島線維症    | 24                       | 29 | 25    | 28    | 3      | 10 | 8     | 4     |        |
|        | 腺房細胞萎縮    | 11                       | 17 | 14    | 23    | 10     | 13 | 5     | 9     |        |
| 下垂体    | 剖検動物数     | 60                       | 58 | 58    | 59    | 60     | 60 | 60    | 59    |        |
|        | 前葉過形成     | 10                       | 10 | 9     | 10    | 6      | 7  | 7     | 8     |        |
| 前立腺    | 剖検動物数     | 60                       | 60 | 60    | 60    |        |    |       |       |        |
|        | 炎症        | 11                       | 14 | 16    | 16    |        |    |       |       |        |
| 上皮小体   | 剖検動物数     | 60                       | 59 | 58    | 57    | 59     | 57 | 59    | 60    |        |
|        | 過形成       | 14                       | 6  | 17    | 17    | 5      | 2  | 5     | 7     |        |
| 脾臓     | 剖検動物数     | 60                       | 59 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|        | ヘモジデリン沈着  | 4                        | 1  | 9     | 6     | 8      | 10 | 7     | 7     |        |
|        | 剖検動物数     | 60                       | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|        | 髓外造血      | 7                        | 10 | 7     | 7     | 18     | 12 | 12    | 14    |        |
| 胃      | 剖検動物数     | 58                       | 58 | 59    | 59    | 59     | 60 | 60    | 59    |        |
|        | 石灰化       | 9                        | 10 | 6     | 8     | 1      | 1  | 1     | 1     |        |
|        | 扁平上皮粘膜炎症  | 2                        | 3  | 5     | 7     | 0      | 3  | ↑9    | 6     |        |
| 精囊     | 剖検動物数     | 60                       | 60 | 60    | 60    |        |    |       |       |        |
|        | 萎縮        | 11                       | 5  | 12    | 13    |        |    |       |       |        |
| 精巣     | 剖検動物数     | 60                       | 60 | 60    | 60    |        |    |       |       |        |
|        | 精細管変性/萎縮  | 14                       | 16 | 14    | 22    |        |    |       |       |        |
|        | 動脈(周囲)炎   | 17                       | 12 | 18    | 21    |        |    |       |       |        |
| 胸腺     | 剖検動物数     | 38                       | 38 | 36    | 43    | 43     | 51 | 39    | 44    |        |
|        | 萎縮        | 23                       | 26 | 25    | 27    | 8      | 20 | 15    | 19    |        |
| 子宮     | 剖検動物数     |                          |    |       |       | 60     | 60 | 60    | 59    |        |
|        | 内腔拡張      |                          |    |       |       | 7      | 9  | 16    | 8     |        |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality ↑ ↓ : 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。

表2 腫瘍性病変の発生頻度

| 臓器及び病変 |      |                             | 投与量 (ppm) | 雄  |       |       |        | 雌  |       |       |        |
|--------|------|-----------------------------|-----------|----|-------|-------|--------|----|-------|-------|--------|
|        |      |                             |           | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 中間屠殺   | 副腎   | 剖検動物数                       | 10        | 10 | 10    | 10    | 10     | 10 | 10    | 10    |        |
|        |      | 皮質腺腫 (B)                    | 0         | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     |        |
|        | 乳腺   | 剖検動物数                       | 6         | 4  | 3     | 3     | 9      | 8  | 10    | 9     |        |
|        |      | 腺腫/線維腺腫/線維腫 (B)<br>癌/腺癌 (M) | 0         | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 3     | 0     |        |
|        | 下垂体  | 剖検動物数                       | 10        | 10 | 10    | 10    | 10     | 10 | 10    | 10    |        |
|        |      | 腺腫 (B)<br>癌 (M)             | 2         | 2  | 1     | 2     | 4      | 5  | 5     | 3     |        |
|        | 皮膚   | 剖検動物数                       | 10        | 10 | 10    | 10    | 10     | 10 | 9     | 10    |        |
|        |      | 角化棘細胞腫 (B)                  | 1         | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
|        | 甲状腺  | 剖検動物数                       | 10        | 10 | 10    | 10    | 10     | 10 | 10    | 10    |        |
|        |      | C-細胞腺腫 (B)                  | 2         | 0  | 0     | 2     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
|        | 鼻甲介  | 剖検動物数                       | 10        | 10 | 10    | 10    | 10     | 10 | 10    | 10    |        |
|        |      | 扁平上皮癌 (M)                   | 0         | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     |        |
|        | 胸腺   | 剖検動物数                       | 8         | 9  | 9     | 9     | 10     | 9  | 6     | 10    |        |
|        |      | リンパ腫/リンパ肉腫 (M)              | 0         | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
|        | 皮下組織 | 剖検動物数                       |           | 1  |       |       |        | 1  |       |       |        |
|        |      | 線維性組織球腫 (B)                 |           | 0  |       |       |        | 1  |       |       |        |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$  △ ▽ :  $p \leq 0.01$

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。

表2 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  | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 副腎      | 剖検動物数          |           | 36 | 29    | 33    | 33     | 28 | 28    | 33    | 32     |
|         | 皮質腺腫 (B)       |           | 0  | 0     | 1     | 1      | 0  | 1     | 1     | 0      |
|         | 褐色細胞腫 (B)      |           | 5  | 1     | 2     | 5      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | 褐色細胞腫 (悪性) (M) |           | 0  | 1     | 2     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 節神経腫/褐色細胞腫 (B) |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 脳       | 剖検動物数          |           | 36 | 31    | 33    | 33     | 28 | 28    | 33    | 32     |
|         | 顆粒細胞腫瘍 (B)     |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     | 0      |
|         | 星細胞腫 (B)       |           | 0  | 1     | 1     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 骨       | 剖検動物数          |           | 36 | 30    | 33    | 33     | 28 | 28    | 33    | 32     |
|         | 骨肉腫 (M)        |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 脊髄 (頸部) | 剖検動物数          |           | 36 | 31    | 32    | 32     | 28 | 28    | 33    | 31     |
|         | 星細胞腫 (B)       |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 神経膠腫 (B)       |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 盲腸      | 剖検動物数          |           | 31 | 27    | 29    | 26     | 23 | 24    | 32    | 27     |
|         | 神経線維肉腫 (M)     |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
| 腹腔      | 剖検動物数          |           |    |       |       | 1      |    |       | 1     |        |
|         | 悪性線維性組織球腫 (M)  |           |    |       |       | 1      |    |       | 0     |        |
|         | ガストリン分泌腫瘍 (B)  |           |    |       |       | 0      |    |       | 1     |        |
| 十二指腸    | 剖検動物数          |           | 34 | 26    | 32    | 32     | 28 | 28    | 33    | 31     |
|         | 腺癌 (M)         |           | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 腎臓      | 剖検動物数          |           | 36 | 31    | 33    | 33     | 28 | 28    | 33    | 32     |
|         | 脂肪腫 (B)        |           | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 尿管腺腫 (B)       |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 血管腫 (B)        |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 0      |
|         | 脂肪肉腫 (M)       |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 間葉腫瘍 (B)       |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 尿管癌 (M)        |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     | 0      |
| 肝臓      | 剖検動物数          |           | 36 | 31    | 33    | 33     | 28 | 28    | 33    | 32     |
|         | 肝細胞腺腫 (B)      |           | 2  | 1     | 0     | 4      | 0  | 1     | 2     | 1      |
|         | 肝細胞癌 (M)       |           | 2  | 1     | 1     | 2      | 0  | 0     | 0     | 1      |
|         | 組織球状肉腫 (M)     |           | 0  | 1     | 0     | 1      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | 原発不明腫瘍 (B)     |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 血管肉腫 (M)       |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
| 乳腺      | 剖検動物数          |           | 24 | 14    | 24    | 20     | 27 | 24    | 32    | 30     |
|         | 腺腫/線維腺腫 (B)    |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 14 | 9     | 11    | 14     |
|         | 腺棘細胞腫 (B)      |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 腺癌 (M)         |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 5  | 4     | 9     | 4      |
|         | 癌肉腫 (M)        |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 1      |
| 神経      | 剖検動物数          |           |    |       |       | 1      |    |       |       |        |
|         | 神経線維腫 (B)      |           |    |       |       | 1      |    |       |       |        |
| 卵巣      | 剖検動物数          |           |    |       |       | 28     | 28 | 33    | 32    |        |
|         | 顆粒球細胞腫 (B)     |           |    |       |       | 0      | 1  | 1     | 0     |        |
|         | 莢膜細胞腫 (B)      |           |    |       |       | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
| 脾臓      | 剖検動物数          |           | 34 | 28    | 33    | 32     | 28 | 28    | 33    | 31     |
|         | ラ氏島細胞腫 (B)     |           | 1  | 4     | 2     | 4      | 3  | 0     | 3     | 0      |
| 腸間膜     | 剖検動物数          |           | 6  | 2     | 5     | 4      |    | 2     | 2     |        |
|         | 中皮腫 (B)        |           | 0  | 1     | 0     | 1      |    | 0     | 0     |        |
| 肢       | 剖検動物数          |           | 6  | 6     | 7     | 3      |    | 1     |       | 1      |
|         | 肉腫 (M)         |           | 0  | 0     | 1     | 0      |    | 0     |       | 0      |
| 下垂体     | 剖検動物数          |           | 36 | 29    | 31    | 32     | 28 | 28    | 33    | 31     |
|         | 前葉腺腫 (B)       |           | 19 | 15    | 19    | 19     | 22 | 24    | 26    | 20     |
|         | 中間葉腺腫 (B)      |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 前葉癌 (M)        |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality ↑ ↓ : 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。

表 2 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  | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 途中死亡        | 前立腺            | 剖検動物数          | 36 | 31    | 33    | 33     |    |       |       |        |
|             |                | 腺癌 (M)         | 1  | 0     | 0     | 0      |    |       |       |        |
|             | 上皮小体           | 剖検動物数          | 36 | 29    | 32    | 33     | 28 | 27    | 33    | 32     |
|             |                | 腺腫 (B)         | 1  | 1     | 0     | 2      | 2  | 0     | 1     | 0      |
|             | 皮膚             | 剖検動物数          | 36 | 31    | 33    | 32     | 27 | 24    | 33    | 30     |
|             |                | 角化棘細胞腫 (B)     | 0  | 1     | 2     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             |                | ジンバル腺腫 (B)     | 0  | 0     | 2     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|             |                | 扁平乳頭腫 (B)      | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             |                | 線維腫 (B)        | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             |                | 基底細胞腫 (B)      | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 0      |
|             |                | 扁平上皮癌 (M)      | 2  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             |                | ジンバル腺癌 (M)     | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             |                | 線維性組織球腫 (B)    | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             | 脾臓             | 剖検動物数          | 36 | 30    | 33    | 33     | 28 | 28    | 33    | 32     |
|             |                | 血管腫 (B)        | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
|             |                | リンパ肉腫 (M)      | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
|             |                | 血管肉腫 (M)       | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 0      |
|             | 脊髄 (胸部)        | 剖検動物数          | 36 | 31    | 33    | 33     | 28 | 28    | 33    | 32     |
|             |                | 星細胞腫 (B)       | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             | 尾部             | 剖検動物数          | 1  |       |       |        |    |       |       |        |
| 皮内角化上皮腫 (B) |                | 1              |    |       |       |        |    |       |       |        |
| 精巣          | 剖検動物数          | 36             | 30 | 33    | 33    |        |    |       |       |        |
|             | 間質細胞腫 (B)      | 1              | 0  | 2     | 0     |        |    |       |       |        |
| 甲状腺         | 剖検動物数          | 36             | 29 | 31    | 33    | 28     | 28 | 33    | 32    |        |
|             | C-細胞腺腫 (B)     | 0              | 2  | 1     | 1     | 0      | 0  | 1     | 2     |        |
|             | 濾胞状腺腫 (B)      | 0              | 1  | 2     | 1     | 0      | 0  | 0     | 1     |        |
|             | C-細胞癌 (M)      | 0              | 2  | 0     | 1     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
| 胸腺          | 剖検動物数          | 22             | 14 | 17    | 20    | 19     | 23 | 24    | 23    |        |
|             | リンパ腫/リンパ肉腫 (M) | 1              | 0  | 0     | 0     | 3      | 0  | 1     | 1     |        |
| 子宮          | 剖検動物数          |                |    |       |       | 28     | 28 | 33    | 32    |        |
|             | ポリープ (B)       |                |    |       |       | 0      | 0  | 2     | 1     |        |
|             | 血管過誤腫 (B)      |                |    |       |       | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
|             | 線維腫 (B)        |                |    |       |       | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
|             | 間質肉腫 (M)       |                |    |       |       | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
| 皮下組織        | 剖検動物数          | 6              | 1  | 1     | 3     | 3      |    | 2     | 3     |        |
|             | 線維腫 (B)        | 2              | 0  | 0     | 2     | 1      |    | 1     | 0     |        |
|             | 脂肪腫 (B)        | 1              | 0  | 0     | 0     | 0      |    | 0     | 0     |        |
|             | 線維性組織球腫 (B)    | 2              | 0  | 0     | 0     | 0      |    | 0     | 2     |        |
|             | 線維肉腫 (M)       | 1              | 0  | 0     | 0     | 2      |    | 0     | 0     |        |
|             | 扁平上皮癌 (M)      | 0              | 0  | 0     | 1     | 0      |    | 0     | 0     |        |
| 消化管         | 剖検動物数          | 1              |    |       |       |        |    |       |       |        |
|             | ムチン様腺癌 (M)     | 1              |    |       |       |        |    |       |       |        |
| 口腔          | 剖検動物数          |                |    |       |       | 1      | 1  | 1     |       |        |
|             | 扁平乳頭腫 (B)      |                |    |       |       | 1      | 0  | 0     |       |        |
|             | 歯槽軟骨腫 (B)      |                |    |       |       | 0      | 0  | 1     |       |        |
|             | 顆粒細胞腫瘍 (B)     |                |    |       |       | 0      | 1  | 0     |       |        |
| 歯           | 剖検動物数          | 1              | 1  |       |       | 1      |    |       |       |        |
|             | 歯性腫瘍 (B)       | 0              | 1  |       |       | 0      |    |       |       |        |
|             | 歯性腫瘍 (悪性) (M)  | 1              | 0  |       |       | 0      |    |       |       |        |
| 多臓器         | 剖検動物数          | 1              | 1  |       |       |        |    |       |       |        |
|             | 線維性組織球腫 (B)    | 1              | 0  |       |       |        |    |       |       |        |
|             |                | リンパ腫/リンパ肉腫 (M) | 0  | 1     |       |        |    |       |       |        |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality ↑ ↓ : 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。

表2 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  | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 副腎      | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 皮質腺腫 (B)       |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 1  | 1     | 1     | 1      |
|         | 褐色細胞腫 (B)      |           | 0  | 6     | 4     | 3      | 1  | 1     | 1     | 2      |
|         | 褐色細胞腫 (悪性) (M) |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
| 眼       | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 神経鞘腫 (B)       |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 腎臓             |           | 14 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 脂肪腫 (B)        |           | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 1     | 0      |
| 肝臓      | 尿管腺腫 (B)       |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 脂肪肉腫 (M)       |           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 肝細胞腺腫 (B)      |           | 1  | 1     | 3     | 4      | 6  | 1     | 3     | 0      |
| 肺       | 胆管腫 (B)        |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 0      |
|         | 肝細胞癌 (M)       |           | 1  | 1     | 0     | 0      | 1  | 0     | 1     | 1      |
|         | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 気管支肺胞腺腫 (B)    |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 0      |
| 乳腺      | 剖検動物数          |           | 13 | 13    | 14    | 14     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 腺腫/線維腺腫 (B)    |           | 0  | 1     | 0     | 0      | 11 | 15    | 13    | 14     |
|         | 癌/腺癌 (M)       |           | 1  | 0     | 0     | 0      | 8  | 6     | 4     | 5      |
| 腸間膜リンパ節 | 剖検動物数          |           | 14 | 18    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 血管腫 (B)        |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 腸間膜     | 剖検動物数          |           | 3  | 1     | 2     | 2      |    | 1     |       |        |
|         | 脂肪腫 (B)        |           | 0  | 0     | 0     | 0      |    | 1     |       |        |
| 鼻/鼻甲介   | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 15     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 乳頭腺腫 (B)       |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 卵巣      | 剖検動物数          |           |    |       |       | 22     | 22 | 17    | 17    |        |
|         | 顆粒膜細胞腫 (B)     |           |    |       |       | 0      | 1  | 0     | 0     |        |
| 脾臓      | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | ラ氏島細胞腫 (B)     |           | 0  | 4     | 3     | 3      | 2  | 1     | 1     | 0      |
|         | ラ氏島細胞癌 (M)     |           | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
| 下垂体     | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 前葉細胞腫 (B)      |           | 13 | 15    | 14    | 10     | 19 | 19    | 15    | 11     |
| 上皮小体    | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 16     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 腺腫 (B)         |           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 1     | 0      |
| 皮膚      | 剖検動物数          |           | 13 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | 角化棘細胞腫 (B)     |           | 0  | 2     | 2     | 4      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 基底細胞腫瘍 (B)     |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 扁平乳頭腫 (B)      |           | 1  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 皮脂腺腺腫 (B)      |           | 0  | 1     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 陰核腺腺腫 (B)      |           |    |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |
|         | 扁平上皮癌 (M)      |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 1      |
| 精巣      | 剖検動物数          |           | 13 | 19    | 17    | 17     |    |       |       |        |
|         | 間質細胞腫 (B)      |           | 1  | 0     | 1     | 2      |    |       |       |        |
| 甲状腺     | 剖検動物数          |           | 14 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
|         | C-細胞腺腫 (B)     |           | 0  | 2     | 7     | 4      | 2  | 2     | 5     | 4      |
|         | 濾胞状腺腫 (B)      |           | 2  | 0     | 1     | 1      | 1  | 0     | 0     | 0      |
|         | 剖検動物数          |           | 13 | 19    | 17    | 17     | 22 | 22    | 17    | 18     |
| 胸腺      | 濾胞細胞癌 (M)      |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 1      |
|         | 剖検動物数          |           | 8  | 15    | 16    | 14     | 14 | 19    | 9     | 11     |
|         | リンパ腫 (B)       |           | 0  | 0     | 0     | 1      | 2  | 3     | 0     | 0      |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality ↑ ↓ : 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。

表 2 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      | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |   |
| 最<br>終<br>屠<br>殺 | 膀胱   | 剖検動物数       | 14     | 19    | 17    | 17     | 22 | 21    | 16    | 17     |   |
|                  |      | ポリープ/乳頭腫(B) | 0      | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |   |
|                  | 子宮   | 剖検動物数       |        |       |       |        | 22 | 22    | 17    | 17     |   |
|                  |      | ポリープ(B)     |        |       |       |        | 1  | 2     | 0     | 1      |   |
|                  |      | 内膜腺腫(B)     |        |       |       |        | 0  | 2     | 0     | 0      |   |
|                  | 膣    | 平滑筋腫(B)     |        |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |   |
|                  |      | 剖検動物数       |        |       |       |        |    |       |       | 3      |   |
|                  | 皮下組織 | 線維腫(B)      | 剖検動物数  |       | 1     | 3      | 2  | 1     |       | 2      | 3 |
|                  |      |             | 線維腫(B) |       | 0     | 1      | 1  | 0     |       | 0      | 2 |
|                  |      | 脂肪腫(B)      |        | 1     | 2     | 0      | 0  |       | 2     | 1      |   |
| 線維性組織球腫(B)       |      |             | 0      | 0     | 0     | 1      |    | 0     | 0     |        |   |
| 線維肉腫(M)          |      |             | 0      | 0     | 1     | 0      |    | 0     | 0     |        |   |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$  △ ▽ :  $p \leq 0.01$



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。

表 2 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  | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 全動物     | 副腎          | 剖検動物数          | 60 | 58    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|         |             | 皮質腺腫 (B)       | 0  | 0     | 1     | 2      | 1  | 3     | 2     | 1      |
|         |             | 褐色細胞腫 (B)      | 5  | 7     | 6     | 8      | 1  | 1     | 2     | 2      |
|         |             | 褐色細胞腫 (悪性) (M) | 0  | 1     | 3     | 0      | 0  | 0     | 0     | 1      |
|         |             | 節神経腫/褐色細胞腫 (B) | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         |             | 皮質癌 (M)        | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 3      |
|         | 脳           | 剖検動物数          | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|         |             | 顆粒細胞腫瘍 (B)     | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     | 0      |
|         |             | 星細胞腫 (B)       | 0  | 1     | 1     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 骨           | 剖検動物数          | 60 | 59    | 60    | 58     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|         |             | 骨肉腫 (M)        | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 脊髄 (頸部)     | 剖検動物数          | 60 | 60    | 59    | 59     | 60 | 60    | 60    | 59     |
|         |             | 星細胞腫 (B)       | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         |             | 神経膠腫 (B)       | 0  | 2     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|         | 盲腸          | 剖検動物数          | 55 | 56    | 55    | 53     | 55 | 56    | 59    | 55     |
|         |             | 神経線維肉腫 (M)     | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     | 0      |
|         | 腹腔          | 剖検動物数          |    |       |       | 1      |    |       | 1     |        |
|         |             | 悪性線維性組織球腫 (M)  |    |       |       | 1      |    |       | 0     |        |
|         |             | ガストリン分泌腫瘍 (B)  |    |       |       | 0      |    |       | 1     |        |
|         | 十二指腸        | 剖検動物数          | 58 | 55    | 59    | 59     | 60 | 59    | 59    | 57     |
| 腺癌 (M)  |             | 1              | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 眼       | 剖検動物数       | 60             | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 59    |        |
|         | 神経鞘腫 (B)    | 0              | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 腎臓      | 剖検動物数       | 60             | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|         | 脂肪腫 (B)     | 2              | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 1     | 0     |        |
|         | 尿細管腺腫 (B)   | 0              | 2  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
|         | 血管腫 (B)     | 0              | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
|         | 脂肪肉腫 (M)    | 0              | 1  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
|         | 間葉腫瘍 (B)    | 0              | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
|         | 尿細管癌 (M)    | 0              | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     |        |
| 肝臓      | 剖検動物数       | 60             | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|         | 肝細胞腺腫 (B)   | 3              | 2  | 3     | 8     | 6      | 2  | 6     | 1     |        |
|         | 胆管腫 (B)     | 0              | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
|         | 肝細胞癌 (M)    | 3              | 2  | 1     | 2     | 1      | 0  | 1     | 2     |        |
|         | 組織球状肉腫 (M)  | 0              | 1  | 0     | 1     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
|         | 原発不明腫瘍 (B)  | 0              | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
|         | 血管肉腫 (M)    | 0              | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
| 肺       | 剖検動物数       | 60             | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|         | 気管支肺腺腫 (B)  | 0              | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
| 乳腺      | 剖検動物数       | 43             | 31 | 41    | 37    | 58     | 54 | 59    | 57    |        |
|         | 腺腫/線維腺腫 (B) | 0              | 1  | 1     | 1     | 25     | 24 | 27    | 28    |        |
|         | 腺癌 (M)      | 1              | 0  | 0     | 0     | 13     | 10 | 14    | 9     |        |
|         | 腺棘細胞腫 (B)   | 0              | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 腸間膜リンパ節 | 剖検動物数       | 57             | 59 | 58    | 56    | 60     | 59 | 59    | 60    |        |
|         | 血管腫 (B)     | 0              | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 腸間膜     | 剖検動物数       | 9              | 3  | 7     | 6     |        | 3  | 2     |       |        |
|         | 脂肪腫 (B)     | 0              | 0  | 0     | 0     |        | 1  | 0     |       |        |
|         | 中皮腫 (B)     | 0              | 1  | 0     | 1     |        | 0  | 0     |       |        |
| 神経      | 剖検動物数       |                |    |       | 1     |        |    |       |       |        |
|         | 神経線維腫 (B)   |                |    |       | 1     |        |    |       |       |        |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality ↑ ↓ : 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。

表 2 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  | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 全<br>動<br>物 | 鼻/鼻甲介          | 剖検動物数       | 60 | 59    | 60    | 58     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|             |                | 乳頭腺腫 (B)    | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             |                | 剖検動物数       | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    | 60     |
|             | 卵巣             | 剖検動物数       |    |       |       |        | 60 | 60    | 60    | 59     |
|             |                | 顆粒膜細胞腫瘍 (B) |    |       |       |        | 0  | 2     | 1     | 0      |
|             |                | 莢膜細胞腫瘍 (B)  |    |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |
|             | 膵臓             | 剖検動物数       | 58 | 57    | 60    | 59     | 60 | 60    | 60    | 59     |
|             |                | ラ氏島細胞腫 (B)  | 1  | ↑ 8   | 5     | 7      | 5  | 1     | 4     | 0      |
|             |                | ラ氏島細胞癌 (M)  | 1  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             | 肢              | 剖検動物数       | 12 | 15    | 12    | 11     | 2  | 3     | 2     | 3      |
|             |                | 肉腫 (M)      | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             | 下垂体            | 剖検動物数       | 60 | 58    | 58    | 59     | 60 | 60    | 60    | 59     |
|             |                | 前葉腺腫 (B)    | 34 | 32    | 34    | 31     | 45 | 48    | 46    | 34     |
|             |                | 中間葉腺腫 (B)   | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     | 0      |
|             |                | 前葉癌 (M)     | 0  | 0     | 0     | 0      | 1  | 0     | 0     | 1      |
|             | 前立腺            | 剖検動物数       | 60 | 60    | 60    | 60     |    |       |       |        |
|             |                | 腺癌 (M)      | 1  | 0     | 0     | 0      |    |       |       |        |
|             | 上皮小体           | 剖検動物数       | 60 | 58    | 58    | 57     | 59 | 57    | 59    | 60     |
|             |                | 腺腫 (B)      | 1  | 1     | 0     | 2      | 2  | 1     | 2     | 0      |
|             | 皮膚             | 剖検動物数       | 59 | 60    | 60    | 59     | 59 | 56    | 59    | 58     |
| 角化棘細胞腫 (B)  |                | 1           | 3  | 4     | 5     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| ジンバル腺腫 (B)  |                | 0           | 0  | 2     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
| 基底細胞腫 (B)   |                | 0           | 0  | 0     | 1     | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
| 扁平乳頭腫 (B)   |                | 1           | 1  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 線維腫 (B)     |                | 1           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 陰核腺腺腫 (B)   |                |             |    |       |       | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
| 皮脂腺腺腫 (B)   |                | 0           | 1  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 剖検動物数       |                | 59          | 60 | 60    | 59    | 59     | 58 | 59    | 58    |        |
| 扁平上皮癌 (M)   |                | 2           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 1     |        |
| 脾臓          | 剖検動物数          | 60          | 59 | 60    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|             | 血液腫 (B)        | 0           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     |        |
|             | リンパ肉腫 (M)      | 0           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 0     | 1     |        |
|             | 血管肉腫 (M)       | 0           | 0  | 0     | 0     | 1      | 0  | 0     | 0     |        |
| 脊椎 (胸部)     | 剖検動物数          | 60          | 60 | 60    | 60    | 60     | 60 | 59    | 60    |        |
|             | 星細胞腫 (B)       | 0           | 0  | 1     | 0     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 尾部          | 剖検動物数          | 1           |    |       |       |        |    |       |       |        |
|             | 皮内角化上皮腫 (B)    | 1           |    |       |       |        |    |       |       |        |
| 精巣          | 剖検動物数          | 60          | 60 | 60    | 60    |        |    |       |       |        |
|             | 間質細胞腫 (B)      | 2           | 0  | 3     | 2     |        |    |       |       |        |
| 甲状腺         | 剖検動物数          | 60          | 58 | 58    | 60    | 60     | 60 | 60    | 60    |        |
|             | C-細胞腺腫 (B)     | 2           | 4  | 8     | 7     | 2      | 2  | 6     | 6     |        |
|             | 濾胞状腺腫 (B)      | 2           | 1  | 3     | 2     | 1      | 0  | 0     | 1     |        |
|             | C-細胞癌 (M)      | 0           | 2  | 0     | 1     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |
|             | 濾胞細胞癌 (M)      | 0           | 0  | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 1     |        |
| 胸腺          | 剖検動物数          | 38          | 38 | 36    | 43    | 43     | 51 | 39    | 44    |        |
|             | リンパ腫/リンパ肉腫 (M) | 1           | 0  | 0     | 1     | 5      | 3  | 2     | 1     |        |
| 膀胱          | 剖検動物数          | 59          | 60 | 60    | 60    | 60     | 58 | 59    | 59    |        |
|             | ポリープ/乳頭腫 (B)   | 0           | 0  | 0     | 0     | 0      | 0  | 1     | 0     |        |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality ↑ ↓ : 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。

表 2 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 | 2,000 | 8,000 | 20,000 | 0  | 2,000 | 8,000 | 20,000 |
| 全動物       | 子宮            | 剖検動物数          |   |       |       |        | 60 | 60    | 60    | 59     |
|           |               | ポリープ (B)       |   |       |       |        | 1  | 2     | 2     | 2      |
|           |               | 血管過誤腫 (B)      |   |       |       |        | 0  | 0     | 1     | 0      |
|           |               | 内膜腺腫 (B)       |   |       |       |        | 0  | 2     | 0     | 0      |
|           |               | 平滑筋腫 (B)       |   |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |
|           |               | 線維腫 (B)        |   |       |       |        | 1  | 0     | 0     | 0      |
|           |               | 間質肉腫 (M)       |   |       |       |        | 0  | 0     | 1     | 0      |
|           | 膣             | 剖検動物数          |   |       |       |        | 1  |       | 2     | 3      |
|           |               | 線維腫 (B)        |   |       |       |        | 0  |       | 0     | 1      |
|           | 皮下組織          | 剖検動物数          | 6 | 3     | 4     | 5      | 4  | 1     | 4     | 6      |
|           |               | 線維腫 (B)        | 2 | 0     | 1     | 3      | 1  | 0     | 1     | 2      |
|           |               | 脂肪腫 (B)        | 1 | 1     | 2     | 0      | 0  | 0     | 2     | 1      |
|           |               | 線維性組織球腫 (B)    | 2 | 0     | 0     | 0      | 1  | 1     | 0     | 2      |
|           |               | 線維肉腫 (M)       | 1 | 0     | 0     | 1      | 2  | 0     | 0     | 0      |
| 扁平上皮癌 (M) |               | 0              | 0 | 0     | 1     | 0      | 0  | 0     | 0     |        |
| 消化管       | 剖検動物数         | 1              |   |       |       |        |    |       |       |        |
|           | ムチン様腺癌 (M)    | 1              |   |       |       |        |    |       |       |        |
| 口腔        | 剖検動物数         |                |   |       | 1     | 1      | 1  | 1     | 1     |        |
|           | 扁平乳頭腫 (B)     |                |   |       | 0     | 1      | 0  | 0     |       |        |
|           | 歯槽軟骨腫 (B)     |                |   |       | 0     | 0      | 0  | 1     |       |        |
|           | 顆粒細胞腫瘍 (B)    |                |   |       | 0     | 0      | 1  | 0     |       |        |
| 歯         | 剖検動物数         | 1              | 1 |       |       | 1      |    |       |       |        |
|           | 歯性腫瘍 (B)      | 0              | 1 |       |       | 0      |    |       |       |        |
|           | 歯性腫瘍 (悪性) (M) | 1              | 0 |       |       | 0      |    |       |       |        |
| 多臓器       | 剖検動物数         | 1              | 1 |       |       |        |    |       |       |        |
|           | 線維性組織球腫 (B)   | 1              | 0 |       |       |        |    |       |       |        |
|           |               | リンパ腫/リンパ肉腫 (M) | 0 | 1     |       |        |    |       |       |        |

Fisher 確率検定及び Bonferroni Inequality  $\uparrow \downarrow : p \leq 0.05$   $\triangle \nabla : p \leq 0.01$

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。

(8) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた3世代繁殖試験

(資料No. 6-1)

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群雄12匹、雌24匹、投与開始時43日齢

投与期間 : P世代 ; 投与開始からF<sub>1b</sub>児離乳時までの30週間、F<sub>1</sub>世代 ; 離乳時からF<sub>2b</sub>児離乳時までの33週間、F<sub>2</sub>世代 ; 離乳後からF<sub>3b</sub>離乳までの33週間  
(1978年6月14日~1980年4月9日)

投与方法 : 動物の体重、飼料摂取量から算出して、検体を0、3、10及び30mg/kg/日の用量で含有する飼料を調製し、摂食させた。飼料中濃度としては、試験開始時には0、30、100及び300ppmで、試験の進行に伴い、動物の体重及び摂餌量で調整して濃度を変化させ、試験終了時(95週目)には0、50.3、201及び503ppmとし、0、3、10及び30mg/kg/日となるようにした。

用量設定根拠 ; 本試験に先立って実施されたIBTLの試験は、0、30、100及び300ppmの用量で実施され、交尾した第2、第3世代の雌の約30%が妊娠しなかった。しかし、卵巣、生殖器、下垂体等の肉眼及び病理組織学的検査の結果、上記の不妊を裏づける病変は認められなかった。この結果に基づき、本試験ではIBTLで用いたのと同等の投与量をmg/kg/日に換算した用量を基準として投与した(すなわち0、10及び30mg/kg/日)。

交配、調整・選抜及び観察・検査項目 : 概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率 ; 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認 ; 交配は同一投与群内の雄1匹に対し雌2匹を同居させるのを開始した日を交配0日とし、精子及び膣栓により交尾が確認されるまで同居させた。妊娠の確認は触診及び出産をもって行った。

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

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交尾を認めた雌動物数}} \times 100$$

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

$$\text{妊孕率 (\%)} = \frac{\text{最低 1 匹以上の雌を妊娠せしめた雄動物数}}{\text{交尾を認めた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠期間} = \text{交尾を確認した日から出産までの日数}$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{生存児を出産した雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産時生存率 (\%)} = \frac{\text{生存産児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\begin{aligned} \text{哺育 4 日生存率 (\%)} &= \frac{\text{哺育 4 日目における生存児数}}{\text{生存産児数}} \times 100 \\ \text{(新生児生存率)} & \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{哺育 21 日生存率 (\%)} &= \frac{\text{哺育 21 日目における生存児数}}{\text{哺育 4 日目における生存児数}} \times 100 \\ \text{(哺育率・離乳時生存率)} & \end{aligned}$$

$$\text{出産時性比} = \frac{\text{出産時生存雄児数}}{\text{出産時生存雌児数}}$$

$$\text{哺育 21 日性比} = \frac{\text{哺育 21 日生存雄児数}}{\text{哺育 21 日生存雌児数}}$$

病理組織学的検査；副腎、大動脈、骨及び骨髓（胸骨）、脳、眼球、生殖腺、生殖器、心臓、腸、乳腺、膵臓、下垂体、唾液腺、骨格筋、皮膚、結腸、十二指腸、回腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ腺、脾臓、胃、甲状腺及び上皮小体、膀胱、子宮または前立腺、肉眼的異常部位、腫瘍、胸腺について P、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の親動物及び F<sub>3b</sub> 産児から組織標本作製し、そのうち対照群と高用量群の雌雄各 10 匹について病理組織学的検査を実施した。（下線の臓器は剖検した全親動物と F<sub>3b</sub> 児（雌雄各 10 匹）について重量を測定した。）

表1 交配、調整・抜及び観察・検査項目の概要

| 世代              | 期間 (週間)   | 作業手順  | 試験項目   |
|-----------------|-----------|---|--|
| P               | 生育 (9週)   | 個別飼育  | 体重、餌を週1回測定   |
|                 | 交配 (2週)   | 雌2匹に対し雄1匹の割合で交配<br>交尾は膣栓及び精子で確認 (妊娠<br>0日)                              | 交配状況の観察<br>体重、餌を週1回測定  |
|                 | 妊娠 (3週)   |   | 妊娠0、6、15及び20日目体重を測定  |
|                 | 出産        |   | 出産状況の観察：<br>新生児数、死産児数、外表異常、性別、同腹<br>生存体重測定   |
|                 | 哺育 (3週)   |   | 母動物の出産後哺育0、4、14及び21日目体重<br>を測定。<br>生存児数、同腹生存児体重を哺育0、4及び14<br>日目に測定<br>21日目には個別離乳児体重を測定 |
| F <sub>1a</sub> | 離乳        | F <sub>1a</sub> 児屠殺   | F <sub>1a</sub> 児離乳時に剖検  |
|                 | 休養 (2~3週) | 個別飼育  | 体重、餌を週1回測定   |
|                 | 交配 (2週)   | } (F <sub>1a</sub> を産する場合に準ずる)  | } (F <sub>1a</sub> を産する場合に準ずる)   |
|                 | 妊娠 (3週)   |   |  |
| 出産              |           |   |  |
| F <sub>1b</sub> | 哺育 (3週)   | ( " )   | ( " )  |
|                 | 離乳        | F <sub>1b</sub> 児より継代用の各群雄12匹、雌24匹<br>ずつ各腹から少なくとも各1匹の雌雄を<br>とるように無作為に選抜 | 親動物の対照群と最高投与群について病理組織<br>学的検査<br>全剖検例で臓器重量測定<br>継代用以外のF <sub>1b</sub> 児を離乳時に剖検         |
|                 | 生育 (13週)  | } (P世代に準ずる)   | (P世代に準ずる)  |
|                 | 交配 (2週)   |   |  |
|                 | 妊娠 (3週)   |   |  |
| 出産              |           | (P世代に準ずる)   |  |
| F <sub>2a</sub> | 哺育 (3週)   | (P世代に準ずる)   | ( " )  |
|                 | 離乳        | F <sub>2a</sub> 児屠殺   | F <sub>1a</sub> 世代に準ずる   |
| F <sub>2b</sub> | 休養 (2~3週) | (P世代に準ずる)   | (P世代に準ずる)  |
|                 | 交配 (2週)   |   |  |
|                 | 妊娠 (3週)   |   |  |
|                 | 出産        |   |  |
|                 | 哺育 (3週)   | (F <sub>1</sub> 世代に準ずる)   | (F <sub>1</sub> 世代に準ずる)  |
| F <sub>3a</sub> | 離乳        | (P世代に準ずる)   | (P世代に準ずる)  |
|                 | 生育 (13週)  | } (P世代に準ずる)   | (P世代に準ずる)  |
|                 | 交配 (2週)   |   |  |
|                 | 妊娠 (3週)   |   |  |
| 出産              |           |   |  |
| F <sub>3b</sub> | 哺育 (3週)   | F <sub>3a</sub> 児屠殺   | F <sub>1a</sub> 世代に準ずる   |
|                 | 離乳        | (P世代に準ずる)   | (P世代に準ずる)  |
|                 | 休養 (2~3週) |   |  |
|                 | 交配 (2週)   |   |  |
|                 | 妊娠 (3週)   |   |  |
| F <sub>3b</sub> | 出産        |   |  |
|                 | 哺育 (3週)   |   |  |
| F <sub>3b</sub> | 離乳        | F <sub>3b</sub> 児屠殺   | F <sub>1</sub> 世代に準ずる<br>F <sub>3b</sub> 児離乳後に対照群及び最高投与群の雌雄各10<br>匹を病理組織学的検査           |

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。

結 果：試験結果の概要を表2に示す。

死亡、体重、摂餌量；死亡例、または切迫殺例が、10mg/kg/日投与群P世代雌2例、10mg/kg/日投与群F<sub>1</sub>世代雌1例、30mg/kg/日投与群F<sub>1</sub>世代雌2例(うち1例は事故)、10mg/kg/日投与群F<sub>2</sub>世代雄1例、3mg/kg/日投与群F<sub>2</sub>世代雌1例に認められたが、用量相関がなく投与に関連したものではないと考えられた。また体重、摂餌量とも投与による影響は認められなかった。

交尾率；繁殖成績についてはF<sub>3a</sub>を産するための交配時に30mg/kg/日投与群雌の交尾率が低下、F<sub>1b</sub>産次の雌の妊娠率が全投与群でやや低下したが、用量相関がなく、同世代の他の腹に類似の影響がみられないので、生物学的に有意なものではないと考えられた。交尾率が対照群に比較して低かった理由の一部は、特定の時期の対照群の交尾率が非常に高かった(100%)ことによる。

Fisher 直接確率法をもちいて統計学的解析を行った結果、これらの変動には有意差は認められなかった(有意水準  $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ )

産児生存率；産児生存率はF<sub>1b</sub>哺育期間(哺育4日～21日)に全投与群で対照群より低かったが、このことがF<sub>1a</sub>あるいはそれ以後の世代に全く観察されていないこと、また生存率の低下が各用量群の各1腹の死亡例の増加によるものであるという理由で生物学的に有意なものではないと考えられた。

臓器重量；F<sub>2</sub>親動物(雌)の肝重量対体重比が全投与群で対照群に比べ有意に低かった。また、統計学的に有意ではないものの、同様に肝重量対脳重量比も低かった。しかし、用量相関がないこと、同様の影響が前世代の親動物にみられなかったこと、及びこれらの動物の肝組織の病理組織学的検査の結果、投与に関連した所見が観察されなかったことから、生物学的に有意なものではないと考えられた。その他にも臓器重量、比体重等において数例有意差がみられたが、いずれも偶発的なもので投与に関連しないと判断した。

病理組織学的検査；30mg/kg/日投与群においてF<sub>2b</sub>世代雄親の肝臓の胆管線維化、P及びF<sub>2b</sub>雄親、F<sub>1b</sub>雌親の膵臓間質の単核細胞浸潤が増加し、F<sub>0</sub>雄親の膵臓腺房萎縮は対照群に比べ統計学的に有意な例数の増加がみられたが、限局性の所見であり、程度も軽微ないし中程度であって偶発的であった。これらの病変についてF<sub>1b</sub>雄親、F<sub>0</sub>及びF<sub>2b</sub>雌親では対照群と30mg/kg/日投与群との間に差は認められなかった。

申請者注)膵臓の間質の単核細胞浸潤及び膵臓腺房萎縮については、ラットの90日混餌投与試験(資料4-2(2))の1,000ppm(雄63mg/kg、雌84mg/kgに相当)及び5,000ppm(雄317mg/kg、雌404mg/kgに相当)投与群では観察されなかったが、20,000ppm(雄1,267mg/kgに相当)では少数の雄動物(3/12匹)に腺房萎縮が観察された。しかし、ラットの2年間慢性混餌投与試験(資料5-4)では最高用量の20,000ppm(雄940mg/kg、雌1,183mg/kgに相当)まで観察されなかった。

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。

したがってこれらは投与に関連しないものと考えられた。

### 病理組織学的検査

| 病理組織学的所見 |          | 世代               |   | P    |       | F <sub>1</sub> b(親) |      | F <sub>2</sub> b(親) |       | F <sub>3</sub> b(児) |      |
|----------|----------|------------------|---|------|-------|---------------------|------|---------------------|-------|---------------------|------|
|          |          | 投与群<br>(mg/kg/日) |   | 0    | 30    | 0                   | 30   | 0                   | 30    | 0                   | 30   |
| 肝臓       | 胆管線維化    | 例数/<br>検査<br>動物数 | 雄 | 1/10 | 2/10  | 0/10                | 2/10 | 0/10                | 5/10* | 0/10                | 0/10 |
|          |          |                  | 雌 | 0/10 | 0/10  | 0/10                | 0/10 | 0/10                | 0/10  | 0/10                | 0/10 |
| 膵臓       | 間質単核細胞浸潤 |                  | 雄 | 1/10 | 7/10* | 3/10                | 4/10 | 3/9                 | 7/10  | 0/10                | 0/10 |
|          |          |                  | 雌 | 1/10 | 1/10  | 1/10                | 4/10 | 1/9                 | 3/10  | 0/10                | 0/10 |
|          | 腺房萎縮     |                  | 雄 | 0/10 | 5/10* | 2/10                | 2/10 | 1/9                 | 3/10  | 0/10                | 0/10 |
|          |          |                  | 雌 | 1/10 | 1/10  | 0/10                | 0/10 | 0/9                 | 0/10  | 0/10                | 0/10 |

統計処理方法：フィッシャー直接確率法

\*;p<0.05

以上の結果から、三世代にわたって本剤を飼料に混入して投与した場合、親動物及び児動物に投与に関連する毒性は認められなかった。また、繁殖能については何ら影響がみられなかった。したがって、無毒性量は親動物、児動物ともに 30mg/kg/日であると判断される。繁殖については最高用量の 30mg/kg/日でも影響はなかった。



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。

表 2 結果の概要

| 世 代           |         | 親:P, 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub> |       |       |       | 親:F <sub>1</sub> , 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub> |       |       |       | 親:F <sub>2</sub> , 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub> |       |       |       |  |
|---------------|---------|--|-------|-------|-------|--|-------|-------|-------|--|-------|-------|-------|--|
| 投与量 (mg/kg/日) |         | 対照群                                      | 3     | 10    | 30    | 対照群  | 3     | 10    | 30    | 対照群  | 3     | 10    | 30    |  |
| 動物数           | 雄 a     | 12                                       | 12    | 12    | 12    | 12   | 12    | 12    | 12    | 12   | 12    | 12    | 12    |  |
|               | b       | 12                                       | 12    | 12    | 12    | 12   | 12    | 12    | 12    | 12   | 12    | 12    | 11    |  |
|               | 雌 a     | 24                                       | 24    | 24    | 24    | 24   | 24    | 24    | 23    | 24   | 24    | 24    | 24    |  |
|               | b       | 24                                       | 24    | 23    | 24    | 24   | 24    | 24    | 23    | 24   | 23    | 24    | 24    |  |
| 一般状態          |         |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
| 死亡率 (%)       | 雄       | 0  | 0     | 0     | 0     | 0  | 0     | 0     | 0     | 0  | 0     | 4.2   | 0     |  |
|               | 雌       | 0  | 0     | 8.3   | 0     | 0  | 0     | 4.2   | 8.3   | 0  | 4.2   | 0     | 0     |  |
| 体重変化 (g)      | 0 ~ 9 週 |  |       |       |       | 1 ~ 13 週   |       |       |       | 1 ~ 10 週   |       |       |       |  |
|               | 雄       | 224.5                                    | 210.1 | 226.0 | 234.8 | 229.6  | 314.4 | 321.5 | 313.8 | 274.2  | 280.1 | 264.4 | 276.9 |  |
| 雌             | 101.6   | 105.8                                    | 103.3 | 97.1  | 140.1 | 146.9  | 150.0 | 144.6 | 127.0 | 131.6  | 125.5 | 122.8 |       |  |
| 摂餌量           | 雄       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               | 雌       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
| 肉眼的病理検査       | 雄       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               | 雌       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
| 親<br>世<br>代   | 臓器重量    | 臓器                                       |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 臓器重量                                     |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 対体重比                                     |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 対脳重量比                                    |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 臓器                                       |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 臓器重量                                     |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 対体重比                                     |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 対脳重量比                                    |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 臓器                                       |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 臓器重量                                     |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 対体重比                                     |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               |         | 対脳重量比                                    |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
| 病理組織学的検査      | 雄 a     |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               | b       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               | 雌 a     |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
|               | b       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |       |       |       |  |
| 交尾率 (%)       | 雄 a     | 91.7                                     | 100.0 | 83.3  | 91.7  | 83.3   | 100.0 | 75.0  | 91.7  | 100.0  | 83.3  | 83.3  | 83.3  |  |
|               | b       | 91.7                                     | 100.0 | 91.7  | 91.7  | 75.0   | 83.3  | 83.3  | 100.0 | 100.0  | 83.3  | 90.9  | 91.7  |  |
|               | 雌 a     | 83.3                                     | 91.7  | 79.2  | 87.5  | 75.0   | 95.8  | 75.0  | 82.6  | 100.0  | 83.3  | 83.3  | 75.0  |  |
|               | b       | 83.3                                     | 95.8  | 73.9  | 91.7  | 70.8   | 79.2  | 70.8  | 82.6  | 95.8   | 82.6  | 83.3  | 87.5  |  |
| 妊娠率 (%)       | a       | 100.0                                    | 100.0 | 90.0  | 100.0 | 100.0  | 91.7  | 100.0 | 90.9  | 100.0  | 100.0 | 80.0  | 100.0 |  |
|               | b       | 100.0                                    | 100.0 | 99.9  | 90.9  | 100.0  | 90.0  | 100.0 | 83.3  | 91.7   | 83.3  | 90.0  | 90.9  |  |
| 妊孕率 (%)       | a       | 100.0                                    | 100.0 | 90.0  | 100.0 | 100.0  | 91.7  | 100.0 | 90.9  | 100.0  | 100.0 | 80.0  | 100.0 |  |
|               | b       | 100.0                                    | 100.0 | 90.9  | 90.9  | 100.0  | 90.0  | 100.0 | 83.3  | 91.7   | 83.3  | 90.0  | 90.0  |  |
| 妊娠期間 (日)      | a       | 22.1                                     | 21.8  | 21.8  | 21.8  | 21.9   | 21.8  | 21.9  | 22.0  | 21.9   | 22.0  | 21.9  | 21.9  |  |
|               | b       | 22.0                                     | 21.8  | 22.0  | 21.9  | 21.9   | 21.9  | 22.1  | 22.1  | 21.9   | 21.9  | 22.1  | 21.9  |  |
| 出産率 (%)       | a       | 100                                      | 100   | 100   | 100   | 100  | 100   | 100   | 100   | 100  | 100   | 100   | 100   |  |
|               | b       | 100                                      | 100   | 100   | 100   | 100  | 100   | 100   | 92.9  | 100  | 100   | 100   | 100   |  |

Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01 (体重、体重増加、摂餌量)  
 Fisher の直接確率検定 ↑ ↓ : p<0.05 △▽ : p<0.01 (交尾率、妊娠率、妊孕率)  
 空欄は投与に関連する影響なし、斜線は検査実施せずを示す。  
 a: 第一次産児 b: 第二次産児

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 結果の概要 (続き)

| 世代           |           | 親:P, 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub> |    |    |    | 親:F <sub>1</sub> , 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub> |    |     |     | 親:F <sub>2</sub> , 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub> |    |    |     |    |
|--------------|-----------|--|----|----|----|--|----|-----|-----|--|----|----|-----|----|
| 投与量(mg/kg/日) |           | 対照群                                      | 3  | 10 | 30 | 対照群  | 3  | 10  | 30  | 対照群  | 3  | 10 | 30  |    |
| 児<br>動<br>物  | 同腹産児数     | a  | 12 | 13 | 13 | 12   | 12 | 12  | 13  | 12   | 12 | 12 | 13  | 12 |
|              |           | b  | 12 | 13 | 13 | 13   | 13 | 13  | 13  | 12   | 12 | 13 | 13  | 10 |
|              | 出産時性比雄/雌  | a  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1   | 1   | 1  | 1  | 1  | 1   | 1  |
|              |           | b  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1   | 1   | 1  | 1  | 1  | 1   | 1  |
|              | 産児生存率(%)  | a  | 99 | 99 | 98 | 100  | 99 | 100 | 100 | 97   | 98 | 93 | 99  | 98 |
|              |           | b  | 99 | 96 | 98 | 98   | 97 | 97  | 98  | 97   | 98 | 97 | 99  | 95 |
|              | 同腹生存児数    | a  | 12 | 13 | 12 | 12   | 12 | 12  | 13  | 12   | 12 | 11 | 13  | 12 |
|              |           | b  | 12 | 12 | 13 | 13   | 12 | 13  | 13  | 11   | 11 | 12 | 13  | 10 |
|              | 4日後生存率(%) | a  | 96 | 94 | 99 | 98   | 93 | 98  | 99  | 100  | 99 | 99 | 100 | 99 |
|              |           | b  | 98 | 96 | 95 | 100  | 96 | 89  | 98  | 98   | 98 | 98 | 97  | 98 |
|              | 4日後体重(g)  | a  | 10 | 9  | 9  | 10   | 9  | 10  | 9   | 9  | 10 | 9  | 10  | 10 |
|              |           | b  | 10 | 10 | 9  | 10   | 9  | 9   | 10  | 10   | 9  | 9  | 9   | 9  |
|              | 21日後体重(g) | a  | 41 | 38 | 40 | 39   | 41 | 43  | 40  | 40   | 37 | 37 | 37  | 37 |
|              |           | b  | 41 | 43 | 38 | 37   | 41 | 41  | 41  | 41   | 38 | 40 | 40  | 39 |
|              | 同腹離乳児数    | a  | 11 | 12 | 12 | 11   | 12 | 12  | 12  | 11   | 11 | 11 | 12  | 11 |
|              |           | b  | 11 | 11 | 11 | 12   | 12 | 13  | 13  | 11   | 11 | 13 | 12  | 10 |
| 臨床観察         | a         |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
|              | b         |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
| 肉眼的病理        | a         |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
|              | b         |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
| 臓器重量         | 臓器        |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
|              | 臓器重量      |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
|              | 対体重比      |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
|              | 対脳重量比     |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
| 病理組織         | a         |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |
|              | b         |  |    |    |    |  |    |     |     |  |    |    |     |    |

Dunnett の検定 ↑↓: p<0.05 △▽: p<0.01 (屠殺時の体重、臓器重量・比体重)

一元分散分析法、必要に応じ多重比較法 ↑↓: p<0.05 △▽: p<0.01 (産児数、産児体重)

Fisher の直接確率検定 ↑↓: p<0.05 △▽: p<0.01 (産児生存率、同腹生存児数)

空欄は投与に関連する影響なし、斜線は検査実施せずを示す。

a: 第一次産児 b: 第二次産児