

4) グリホサートトリメシウム塩の Maus における慢性毒性および発がん性併合試験

(資料 No.T27)

試験機関：

報告書作成年：1986 年

検体の純度：グリホサートトリメシウム塩原体

試験動物：ICR 系 Maus (開始時 52~55 日齢)、1 群雌雄各 80 匹、対照群雌雄各 60 匹
開始時体重範囲 雄：27~38g、雌：21~28g
投与後 6、12 および 18 か月目に各群の雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

試験期間：22 か月間 (1983 年 11 月 10 日~1985 年 10 月 10 日)

投与方法：検体を 0、100、1000 および 8000 ppm の濃度で混入した飼料を 22 か月にわたって自由に摂取させた。なお、1%プロピレングリコールを試験飼料調製の溶媒として用い、溶媒対照群 (0 ppm 投与群) の他に基礎飼料のみを与える対照群 (雌雄各 60 匹) を設けた。検体を混入した試験飼料は、最初の 4 週間は毎週、それ以降は毎月 1 回調製した。

<投与量設定根拠>

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；試験期間を通じ、一般状態および死亡の有無を毎日 2 回観察した。

また、毎週 1 回全動物の身体検査を行い、触診により結節および腫瘍の有無を確認した。一般状態および触診の所見に関しては、投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

当初 104 週間の予定で投与を開始したが、0 ppm 投与群 (溶媒対照群) の雄で 88 週における死亡率が 76%となったため、この全生存例を 89 週に屠殺した。また、1000 ppm 投与群の雄の死亡率が 76% (94 週)、同群雌の死亡率が 74% (91 週) に達したため、対照群および他の投与群も含めて、全生存例を 95~96 週に屠殺した。各群における死亡率 (途中死亡動物数 / (供試動物 - 計画屠殺動物数)) は表 1 のとおりであった。

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

表 1. 死亡率

投与量 (ppm)	対 照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	
死亡率 (%)	雄	72	74*	58	80	60
	雌	68	70	72	74	34

* : 89 週における死亡率

a : 基礎飼料群、b : 溶媒の 1% プロピレングリコール飼料添加群

各群における死亡率および死亡数の推移は同等であり、検体投与による影響は認められなかった。また、触診による腫瘤の発現についても、各群雌雄において、用量に相関した増加、特定の臓器における多発および経時的な増加傾向は認められなかった。

体 重 ; 投与開始後、最初の 13 週間は毎週 1 回、それ以降は 2 週毎に体重を測定した。

8000ppm 投与群の雌雄で試験期間を通じて体重および体重増加量が対照群と比べて統計学的に有意に減少した (表 2)。

表 2-a. 体重変化 (対照群に対する変動率)

性 別	雄					雌					
	投与量(ppm)	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
1 週	100	100	97	97↓	97	94↓↓	100	100	104↑↑	100	88↓↓
3 週	100	100	100	97↓	100	94↓↓	100	100	104↑↑	100	88↓↓
7 週	100	100	103	97	100	97↓↓	100	100	103↑↑	100	96↓↓
13 週	100	100	100	98	98	93↓↓	100	104↑↑	107↑↑	104	96↓↓
25 週	100	100	103	100	100	90↓↓	100	103	107↑↑	103↑	93↓↓
37 週	100	100	100	98	98	88↓↓	100	100	106↑↑	100	91↓↓
51 週	100	100	100	98	98	86↓↓	100	100	106↑↑	100	85↓↓
65 週	100	100	100	100	95	86↓↓	100	100	106↑	100	85↓
79 週	100	100	93	100	93	87↓↓	100	100	106	100	86↓
89 週	100	100	93	102	93	87↓↓	100	97	103	97	83↓
95 週	100	100	—	102	98	89	100	100	109↑↑	100	83↓

a : 基礎飼料群、b : 溶媒の 1% プロピレングリコール飼料添加群

↑↓ : p < 0.05、↑↑↓↓ : p < 0.01 で統計学的有意差を示す。(Dunnett の t 検定)

表 2-b. 累積体重増加量 (g)

性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
1-13 週時	7.0 (100)	8.0↑ (114)	6.8 (97)	6.6 (94)	4.0↓↓ (57)	3.6 (100)	5.2↑↑ (144)	5.5↑↑ (153)	4.6↑↑ (128)	2.4↓↓ (67)
1-25 週時	9.4 (100)	11 (117)	9.5 (101)	9.2 (98)	5.0↓↓ (53)	5.3 (100)	6.6↑↑ (125)	7.4↑↑ (140)	6.9↑↑ (130)	3.3↓↓ (62)
1-53 週時	11 (100)	11 (100)	11 (100)	10 (91)	5.7↓↓ (52)	8.7 (100)	9.3 (107)	10↑ (115)	9.3 (107)	4.1↓↓ (47)
1-79 週時	13 (100)	10 (77)	12 (92)	9.7 (75)	6.4↓↓ (49)	10 (100)	11 (110)	12 (120)	11 (110)	5.6↓↓ (56)
1-89 週時	12 (100)	9.8 (82)	14 (117)	10 (83)	6.1↓↓ (51)	11 (100)	11 (100)	12 (109)	11 (100)	5.0↓↓ (45)
1-95 週時	11 (100)	— (—)	13 (118)	11 (100)	6.5↓ (59)	10 (100)	11 (110)	13↑ (130)	11 (110)	4.9↓↓ (49)

a: 基礎飼料群、b: 溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群

↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01 で統計学的有意差を示す。(Dunnett の t 検定)

摂餌量・食餌効率・検体摂取量；投与開始後、最初の13週間は毎週1回、それ以降は2週毎に摂取量を測定した。

これらの成績から、各週毎の食餌効率および検体摂取量を算出した。

8000 ppm 投与群の雌雄で試験期間を通じて摂取量の低下が散見され、22 か月間通算の食餌効率も他の群よりも低かった。

各群の検体摂取量は表3のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	—	0.0	11.7	118.4	991
	雌	—	0.0	16.0	159.2	1341

a: 基礎飼料群、b: 溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群

眼科学的検査；投与開始前、投与開始後6、12、18 か月および投与終了時の22 か月に、全動物について検査した。

いずれの投与群においても各検査時期ともに、検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性値の測定；投与開始後6、12、18 か月および終了時の22 か月に各群の雌雄各10匹を対象として、赤血球、血清および脳のコリンエステラーゼ活性値を測定した。対照群と比べて、統計学的有意差のみられた検査項目を表4に示した。

各投与群の雌で対照群と比べ、統計学的有意差が認められたが、いずれも一過性であり、用量相関性も認められなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

試験終了後に、本試験で用いた赤血球コリンエステラーゼ活性値の測定方法の感度が非常に低いことが判明したため、これに関する検査成績を無効とした。

表 4. コリンエステラーゼ活性測定

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		100	1000	8000	100	1000	8000
12 か月	血清						81↓
	脳				68↓↓	84↓	86↓
22 か月	血清						
	脳				151↑↑		

↑↓: p<0.05, ↑↑↓: p<0.01 で統計学的有意差を示す。(Dunnett の t 検定)

6 および 18 か月は 0ppm 投与群、12 および 22 か月は対照群と比較した。

空欄: 統計学的有意差なし

表中の矢印とともに示した数値は対照群の値に対する割合 (%)

血液学的検査 ; 投与開始後 6、12、18 か月および 22 か月の試験終了時に、各群の雌雄各 10 匹を対象として、1 晩絶食後ペントバルビタール麻酔下に腹大動脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロビン時間、部分トロンボプラスチン時間

0 ppm 投与群あるいは対照群と比べて、統計学的有意差のみられた検査項目を表 5 に示した。

投与開始後 18 か月目において、100 および 1000 ppm 投与群の雌および 1000 ppm 投与群の雄でヘモグロビン量の有意な増加、10、1000 および 8000 ppm 投与群の雌で赤血球数の有意な増加、100 および 1000 ppm 投与群の雌でヘマトクリット値の有意な増加が認められたが、これらはそれぞれの対照群として用いた 0 ppm 投与群の値が低かったためであり、生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

表 5. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		100	1000	8000	100	1000	8000
6 か月	ヘマトクリット値						91↓
	ヘモグロビン量						89↓↓
18 か月	赤血球数				128↑	130↑	127↑
	ヘマトクリット値				127↑	124↑	
	ヘモグロビン量		114↑		128↑	125↑	

↑ ↓: p<0.05, ↓ ↓: p<0.01 で統計学的有意差を示す。(Dunnett の t 検定)

6 および 18 か月は 0ppm 投与群、12 および 22 か月は対照群と比較した。

空欄: 統計学的有意差なし

表中の矢印とともに示した数値は対照群の値に対する割合 (%)

血液生化学的検査；血液学的検査の同一の検査時期、動物を対象として次の項目について検査した。

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

0 ppm 対照群と比べて統計学的有意差のみられた検査項目を表 6 に示した。

いくつかの検査項目に、0 ppm 投与群あるいは対照群と比較して、統計学的に有意な差が認められたが、いずれも一過性のものであり、明瞭な用量相関性も認められなかったことからこれらの変化は検体投与による影響とは考えられなかった。

表 6. 生化学的検査

検査時期	性別 投与量(ppm)	雄			雌		
		100	1000	8000	100	1000	8000
6か月	総タンパク						93↓
	アルブミン				108↑		
	グルコース			66↓			
	尿素窒素						150↑
	ALP						178↑↑
12か月	総タンパク						89↓
	尿素窒素						164↑↑
	総ビリルビン			150↑↑			
	ALP			145↑			
18か月	グロブリン			78↓			
	グルコース						33↓↓
	総ビリルビン	100↓	50↓↓				
	ALP						149↑↑
	乳酸脱水素酵素		37↓				
22か月	総タンパク			84↓			
	総ビリルビン			50↓↓			
	クレアチニン	100↓		60↓	167↑	167↑	
	AST					208↑↑	

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑↑↓↓ : $p < 0.01$ で統計学的有意差を示す。(Dunnett の t 検定)

6 および 18 か月は 0 ppm 投与群、12 および 22 か月は対照群と比較した。

空欄：統計学的有意差なし

表中の矢印とともに示した数値は対照群の値に対する割合(%)

尿検査 ; 投与開始後 6、12、18 か月および投与終了時の 22 か月に、各群の雌雄各 10 匹を対象として動物を 1 晩代謝ケージに収容して尿を採取し、次の項目について検査した。

pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血

いずれの投与群においても各検査時期ともに検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量 ; 6、12、18 か月の中間屠殺動物および終了時の 22 か月目の全生存動物について、次の臓器重量を測定し、体重比および脳重比を算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、子宮

0 ppm 投与群あるいは対照群と比べて、統計学的有意差のみられた検査項目を表 7 に示した。

8000 ppm 投与群の雌雄で肺、心臓、腎臓および脾臓の絶対重量の、同群雌で副腎の絶対重量の減少が認められた。また、8000 ppm 投与群の雌雄で脳重量の体重比が増加した。これらの変化は 8000 ppm 投与群においてみられた検体投与の体重に及ぼす影響を反映しているものと考えられ、検体の特定の臓器に対する影響を示しているものとは考えられなかった。その他の投与群にみられた変化は、一過性であり、用量相関性も認められなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

表 7. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量(ppm)		100	1000	8000	100	1000	8000
6 か 月	脳	体重比			115↑			
		実重量						
	肝臓	体重比					114↑	
		実重量						
	腎臓	実重量			L83↓ R81↓			
		脳重比			L82↓ R81↓			
	副腎	脳重比			L65↓			
子宮	実重量						57↓	
	脳重比						59↓	
12 か 月	脳	実重量						94↓
		体重比						117↑↑
	心臓	実重量			86↓			80↓↓
		脳重比						120↑
	肝臓	実重量			81↓↓			
		脳重比			83↓↓			
	腎臓	実重量						L79↓↓ R76↓↓
		脳重比						L84↓↓ R81↓↓
	副腎	実重量						R83↓
	脾臓	実重量						69↓
	子宮	実重量						23↓
		体重比						27↓
		脳重比						24↓
	18 か 月	脳	体重比			117↑↑		
実重量								81↓
心臓		実重量						70↓↓
		脳重比						73↓↓
肝臓		実重量	76↓	74↓	68↓↓			74↓↓
		脳重比			86↓↓			
腎臓		実重量		74↓	71↓			77↓
		脳重比			R81↓			L76↓↓ R77↓↓
副腎		実重量						B80↓
脾臓		実重量		56↓	51↓			L62↓
		脳重比						43↓↓
		脳重比			52↓			55↓
	脳重比						45↓↓	
22 か 月	脳	実重量				90↓		95↓↓
		体重比						113↑↑
	肺	実重量						84↓↓
		脳重比						85↓
	心臓	実重量			85↓			
		脳重比			85↓			
	肝臓	実重量						86↓
	腎臓	実重量	L114↑					L86↓↓
		実重量						L83↓ R67↓↓
	副腎	実重量						
		脳重比			L160↑			
精巣	実重量	L122↑		L124↑				
	脳重比	L122↑		L136↑↑				
子宮	実重量			L126↑			36↓	

↑ ↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01 で統計学的有意差を示す。(Dunnett の t 検定)

6 および 18 か月は 0 ppm 投与群、12 および 22 か月は対照群と比較した。

L : 左側、R : 右側、B : 両側 空欄 : 統計学的有意差なし

表中の矢印とともに示した数値は対照群の値に対する割合(%)

肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、6、12、18 か月中間屠殺動物および22 か月の終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

各投与群でみられた肉眼的病理所見は、対照群で認められたものと同様であり、検体投与に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、6、12、18 か月中間屠殺動物および22 か月投与終了時の全生存動物について次の臓器を摘出後病理組織標本を作製し、鏡検した。

気管、肺、心臓、上行大動脈、胸部大動脈、骨髄（胸骨）、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節、唾液腺（顎下および耳下腺）、頬内粘膜、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、膵臓、胆嚢、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、子宮頸部、膣、脳、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、外耳、中耳、乳腺、皮膚、大腿部筋肉、大腿骨、鼻腔、副鼻腔、鼻咽頭、咽喉、皮脂腺、肉眼的病変部

(1) 非腫瘍性病変：

本試験で観察された主な非腫瘍性病変を表8に示した。

対照群を含む各群の諸臓器に広範囲なアミロイドの沈着が認められ、これに由来したと思われる腎の糸球体ポーマン嚢腔の拡張、尿細管壊死、尿細管上皮の過形成などがみられた。その他、心、血管系に血栓症、神経系に変性、副腎にセロイド・リポフスチン変性が認められたが、その発現頻度に統計学的有意差はなく、投与との関連性を示唆するものとは考えられなかった。

(2) 腫瘍性病変：

本試験でみられた良性および悪性腫瘍を死亡時期別、性別に表9に示した。

対照群および溶媒対照群を含む各群の雌雄で、投与4か月以降に各部リンパ節および脾に肉腫、投与6か月以降に肝、肺に腫瘍および癌が、また投与12か月以降にハーダー腺に腺腫、雌で子宮に平滑筋腫、ポリープおよび肉腫が散見されたが、いずれもその発現頻度には性別、投与期間、特定臓器との関連性は認められず、これらの腫瘍の発現は、本検体投与に起因したものとは考えられなかった。

腫瘍発生に関する総括を表10に示した。

総腫瘍数、良性および悪性腫瘍数、腫瘍発生動物数のいずれについても検体投与による影響は認められなかった。

表 10. 腫瘍発生数

性 別	雄					雌				
	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
投与量 (ppm)										
検査動物数	60	80	80	80	80	60	80	80	80	80
総腫瘍数	39	39	43	34	19	44	42	36	45	20
良性腫瘍数	24	24	19	17	12	15	16	14	17	11
悪性腫瘍数	15	15	24	17	7	29	26	22	28	9
腫瘍発生動物数	25	27	24	29	16	26	24	21	28	18

a: 基礎飼料群、b: 溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群

以上の結果から、グリホサートトリメシウム塩の Maus における飼料混入投与による慢性毒性および発がん性併合試験において 8000 ppm 投与群の雌雄で、投与期間を通じて有意に体重減少が認められたことから、本試験における無毒性量は 1000 ppm (雄 118 mg/kg/day、雌 159 mg/kg/day [グリホサート酸換算値 雄 80.9 mg/kg/day、雌 109 mg/kg/day]) であり、最高投与量の 8000 ppm (雄 991 mg/kg/day、雌 1341 mg/kg/day [グリホサート酸換算値 雄 679 mg/kg/day、雌 919 mg/kg/day]) においても発がん性は認められなかった。

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

表 8-a-1. 主な非腫瘍性病変：中間屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
6 カ 月 時 中 間 屠 殺		検査動物数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
	肺	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		組織球増生	—	3	0	1	0	—	1	2	2	3
		石灰沈着	—	1	1	1	0	—	1	0	2	0
		炎症	—	1	1	2	3	—	3	3	3	3
		血管、血栓	—	0	0	0	0	—	0	1	0	0
		胸膜、線維化	—	0	1	0	0	—	0	0	0	0
		胸膜、炎症	—	1	2	1	3	—	6	6	4	1
		十二指腸	アミロイド沈着	—	0	0	0	0	—	0	1	1
	炎症		—	1	0	1	0	—	0	0	0	0
	回腸	検査数	—	10	10	10	9	—	10	10	10	10
		アミロイド沈着	—	3	5	5	1	—	6	6	6	1
	肝臓	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		変異肝細胞巣、好塩基性	—	1	0	0	0	—	0	0	0	0
		変異肝細胞巣、明細胞性	—	0	1	0	0	—	0	0	0	0
		単細胞壊死	—	1	0	0	0	—	0	0	0	0
		炎症	—	3	2	3	0	—	5	7	7	3
		壊死	—	1	0	0	0	—	0	0	0	0
		胆管周囲炎	—	1	0	2	0	—	0	1	0	1
		空胞化	—	1	0	2	0	—	0	0	0	0
		膵臓	炎症	—	1	0	1	0	—	0	0	3
	島細胞、過形成		—	6	4	7	7	—	5	7	9	4
	大動脈	検査数	—	10	10	10	10	—	8	10	10	10
		炎症	—	0	2	0	0	—	0	1	0	0
	心臓	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		アミロイド沈着	—	0	0	0	0	—	1	0	0	0
		石灰沈着	—	0	0	0	1	—	0	1	0	0
		変性	—	0	0	0	0	—	0	0	0	1
		線維化	—	0	0	1	1	—	1	0	0	0
		炎症	—	3	1	5	2	—	2	1	2	0
	腎臓	石灰沈着	—	2	2	3	0	—	1	1	2	1
		嚢胞	—	0	0	1	0	—	0	0	1	1
		糸球体腎症	—	0	0	1	0	—	0	0	0	0
		炎症	—	9	9	10	8	—	10	10	10	8
		腎盂拡張	—	1	2	3	1	—	2	0	1	2
		尿細管上皮、過形成	—	2	3	3	3	—	2	5	5	2
		尿細管上皮、空胞化	—	1	1	2	0	—	0	0	0	0
		尿細管、円柱出現	—	0	0	0	0	—	0	1	0	0
		尿細管、拡張	—	0	0	1	2	—	2	2	1	2
		尿細管、壊死	—	0	1	0	0	—	0	0	0	0
		尿細管、タンパク様濾液貯留	—	0	0	0	0	—	0	2	1	0
	精巣	アミロイド沈着	—	0	0	0	1	—	—	—	—	—
精細管、変性		—	8	8	9	4	—	—	—	—	—	
精巣上体	検査数	—	10	9	10	10	—	—	—	—	—	
	炎症	—	4	1	0	0	—	—	—	—	—	
卵巣	検査数	—	—	—	—	—	—	10	10	10	10	
	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	—	0	0	1	0	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-a-2. 主な非腫瘍性病変：中間屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
6 カ 月 時 中 間 屠 殺	検査動物数		—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
	脊髓/胸部	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		白質、変性	—	0	0	2	0	—	0	0	1	0
	大腿骨— 脛骨/関節	骨髓線維化	—	0	0	0	0	—	1	0	2	0
		骨髓組織、過形成	—	0	1	0	0	—	0	0	0	0
	骨髓/胸骨	骨髓組織、過形成	—	0	1	0	0	—	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	検査数	—	8	10	10	10	—	9	8	9	10
		アミロイド沈着	—	0	1	1	0	—	1	1	2	1
	副 腎	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		石灰沈着	—	0	0	0	2	—	0	1	0	0
		セロイド/リポフスチン変性	—	4	7	6	7	—	4	4	3	2
		皮質過形成	—	0	0	1	0	—	0	0	1	0
		空胞化した明細胞巢	—	0	0	0	0	—	0	0	0	1
		紡錘細胞過形成	—	0	0	0	0	—	7	10	5	5
	外耳道 皮脂腺	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	9
		炎症	—	8	7	7	7	—	3	5	7	7
12 カ 月 時 中 間 屠 殺	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		出血	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球増生	0	0	0	0	2	0	2	0	2	2
		石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症	2	2	0	4	3	3	5	2	2	3
		血管、石灰沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		胸膜、線維化	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		胸膜、炎症	2	2	3	2	2	2	6	4	3	3
	耳下腺	検査数	8	8	9	10	10	10	10	10	10	10
		アミロイド沈着	5	3	3	3	3	5	0	1	2	3
	胃	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		アミロイド沈着	3	4	4	2	1	5	1	4	4	0
		石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸	アミロイド沈着	6	4	5	5	7	5	2	5	5	6
		上皮の過形成	1	2	0	1	0	1	1	2	1	5
		炎症	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0
	空 腸	アミロイド沈着	7	5	5	5	7	5	2	4	4	5
	回 腸	検査数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
		アミロイド沈着	7	4	5	6	8	6	2	5	6	7
	盲 腸	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		アミロイド沈着	2	3	4	2	0	2	0	0	2	0
結 腸	アミロイド沈着	4	4	4	4	5	5	1	3	4	2	
直 腸	検査数	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	
	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-a-3. 主な非腫瘍性病変：中間屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
12 カ 月 時 中 間 屠 殺	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	検査数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝 臓	アミロイド沈着	6	3	5	4	2	5	1	2	2	0
		胆管増生	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		変異肝細胞巣、好塩基性	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		変異肝細胞巣、明細胞性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥大	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		単細胞壊死	3	0	1	0	2	1	2	0	0	0
		炎症	6	4	6	4	3	8	3	7	7	6
		壊死	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		胆管周囲炎	0	0	3	1	1	1	2	2	2	2
		色素沈着	0	1	1	0	0	3	1	2	0	1
		空胞化	2	2	1	2	0	0	0	0	0	2
	脾 臓	炎症	3	2	0	4	1	3	4	3	3	5
		島細胞、過形成	8	6	7	8	4	8	5	4	7	9
	大動脈	検査数	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
		炎症	1	0	2	2	1	3	0	0	0	0
	心 臓	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		アミロイド沈着	7	6	5	5	8	6	2	5	5	5
		血管、炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		変性	0	1	0	2	3	0	0	1	1	0
		線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症	4	3	5	1	4	6	1	3	4	2
	腎 臓	アミロイド沈着	7	4	5	5	7	6	1	4	4	1
		血管、石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管、炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	4	4	3	7	3	2	0	0	1	1
		嚢胞	0	0	2	1	1	1	1	0	2	0
		糸球体腎症	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		ボーマン嚢腔の拡張	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
		炎症	9	10	10	10	9	10	9	10	10	9
		腎乳頭、石灰沈着	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0
		腎乳頭、壊死	4	6	1	2	2	0	0	0	0	1
		腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		尿細管上皮、過形成	7	5	5	6	5	6	6	5	4	1
		尿細管上皮、色素沈着	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
		尿細管上皮、空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		尿細管、円柱	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		尿細管、拡張	1	1	0	1	2	1	2	1	2	1
		尿細管、壊死	2	0	2	5	5	4	3	3	1	0
	尿細管、タンパク様濾液貯留	0	0	0	1	2	2	3	0	2	0	
精 巢	アミロイド沈着	6	4	5	4	8	—	—	—	—	—	
	精細管、石灰沈着	1	3	2	0	3	—	—	—	—	—	
	精細管、変性	8	9	9	9	9	—	—	—	—	—	
	血管、炎症	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	
精巢上体	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	
	血管、石灰沈着	0	2	0	1	1	—	—	—	—	—	
	炎症	1	0	1	1	1	—	—	—	—	—	

—：該当せず、 a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-a-4. 主な非腫瘍性病変：中間屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
12 カ 月 時 中 間 屠 殺		検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	卵巣	検査数	—	—	—	—	—	10	10	10	10	10
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	5	2	4	5	5
	子宮	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	3	1	2	3	1
		腺、拡張	—	—	—	—	—	8	8	7	9	2
	脊髄/頸部	白質、変性	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
		検査数	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
	脊髄/腰部	白質、変性	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経根部、変性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脊髄/胸部	検査数	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10
		白質、変性	5	7	1	7	6	5	10	2	7	4
	坐骨神経	検査数	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		変性	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	大腿骨— 脛骨/関節	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		骨髓線維化	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
		骨髓組織、過形成	2	0	3	3	0	0	1	0	1	0
	骨髓/胸骨	検査数	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
		骨髓線維化	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		骨髓組織、過形成	2	0	3	2	0	0	1	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	検査数	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
		アミロイド沈着	3	3	6	1	6	5	2	3	4	6
	副腎	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		アミロイド沈着	7	4	5	5	5	5	1	4	4	4
		石灰沈着	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0
		セロイド/リポフスチン変性	8	10	8	6	10	7	5	6	7	0
		皮質過形成	3	0	1	1	1	0	1	0	0	1
		紡錘細胞過形成 空胞化	6 1	6 0	2 0	1 0	3 0	10 2	10 2	10 3	9 0	6 0
	甲状腺	検査数	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
		アミロイド沈着	6	5	5	4	6	5	1	4	4	3
	上皮小体	検査数	8	6	10	8	6	10	7	8	8	10
アミロイド沈着		3	2	2	1	2	3	1	2	1	0	
骨格筋	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
外耳道 皮脂腺	アミロイド沈着	5	5	5	5	4	5	2	5	6	4	
	炎症	5	5	9	8	8	7	10	9	8	9	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-a-5. 主な非腫瘍性病変：中間屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	
18 カ 月 時 中 間 屠 殺	検査動物数		—	10	10	10	10	—	10	10	10	10	
	動物数		—	10	10	10	10	—	10	10	10	10	
	肺	出血		—	0	1	0	1	—	0	1	0	0
		組織球増生		—	3	2	2	1	—	3	3	4	4
		石灰沈着		—	2	0	0	1	—	0	0	0	1
		炎症		—	0	0	0	0	—	3	5	4	4
		血管、肥大		—	0	0	1	0	—	0	0	0	0
		血管、炎症		—	0	1	0	0	—	0	0	0	0
		血管、血栓		—	0	0	0	0	—	1	0	0	0
		胸膜、炎症		—	3	3	3	3	—	3	5	5	4
		検査数		—	9	10	9	10	—	10	10	10	10
	耳下腺	アミロイド沈着		—	3	5	1	7	—	4	3	4	2
		検査数		—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
	下顎腺	アミロイド沈着		—	0	1	0	0	—	0	0	0	1
		検査数		—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
	胃	アミロイド沈着		—	3	5	3	6	—	3	2	4	0
		石灰沈着		—	1	0	0	0	—	1	0	0	0
	十二指腸	アミロイド沈着		—	3	6	3	7	—	4	3	4	4
		上皮の過形成		—	3	2	0	4	—	2	2	2	6
		炎症		—	0	3	1	0	—	0	1	0	1
	空腸	アミロイド沈着		—	3	5	3	7	—	4	3	5	4
	回腸	アミロイド沈着		—	5	7	5	8	—	6	4	5	4
	盲腸	アミロイド沈着		—	0	1	3	1	—	1	1	1	0
	結腸	アミロイド沈着		—	3	5	1	6	—	2	0	4	0
		色素沈着		—	1	1	0	1	—	1	0	0	0
	直腸	アミロイド沈着		—	0	1	0	0	—	1	0	0	0
	肝臓	アミロイド沈着		—	3	5	3	7	—	4	3	4	2
		胆管増生		—	1	3	0	0	—	0	0	0	1
		変異肝細胞巣、明細胞性		—	2	0	0	0	—	0	2	2	1
		過形成		—	1	0	1	0	—	0	0	0	0
		肥大		—	2	3	1	0	—	0	0	0	0
		単細胞壊死		—	4	5	2	3	—	0	0	1	0
		単細胞空胞化		—	1	0	0	0	—	0	0	0	0
		炎症		—	8	2	3	4	—	5	9	8	8
		壊死		—	1	1	2	0	—	1	1	0	0
		胆管周囲炎		—	3	2	0	1	—	5	1	3	0
		色素沈着		—	3	2	1	0	—	2	3	4	5
		空胞化		—	3	1	2	0	—	1	1	0	0
	膵臓	アミロイド沈着		—	0	1	0	1	—	0	0	0	2
		炎症		—	7	3	2	3	—	4	4	3	6
		島細胞、過形成		—	10	5	10	8	—	6	7	4	4
	大動脈	動物数		—	10	10	10	10	—	9	10	10	10
		炎症		—	1	2	1	2	—	2	1	4	1

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-a-6. 主な非腫瘍性病変：中間屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
18 カ 月 時 中 間 屠 殺		検査動物数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
	心 臓	アミロイド沈着	—	3	5	3	7	—	4	4	4	2
		血管、肥大	—	0	0	1	0	—	0	1	0	0
		血管、炎症	—	0	0	0	0	—	0	1	0	0
		変性	—	5	3	5	9	—	2	2	2	2
		線維化を伴う変性	—	2	0	0	0	—	1	0	0	0
		線維化	—	0	0	1	0	—	0	1	2	0
		炎症	—	6	5	6	5	—	6	5	7	5
		血栓	—	0	2	0	0	—	0	0	0	0
		腎 臓	アミロイド沈着	—	3	6	3	7	—	5	3	4
	血管、石灰沈着		—	0	1	0	0	—	0	0	0	0
	血管炎症		—	0	1	0	1	—	0	0	0	0
	石灰沈着		—	8	5	5	4	—	1	0	2	0
	嚢胞		—	6	3	5	2	—	3	1	0	0
	糸球体腎症		—	2	0	0	0	—	1	0	0	0
	ボーマン嚢腔の拡張		—	0	1	2	2	—	5	1	0	0
	炎症		—	9	10	10	10	—	10	10	10	10
	腎乳頭、石灰沈着		—	1	0	1	0	—	0	1	0	0
	腎乳頭、壊死		—	0	1	1	0	—	0	0	0	0
	腎盂拡張		—	1	3	0	3	—	4	3	1	1
	尿細管上皮、過形成		—	10	8	8	8	—	6	4	7	2
	尿細管上皮、色素沈着		—	3	3	0	2	—	2	3	2	1
	腎 臓		尿細管上皮、空胞化	—	0	1	0	0	—	0	1	0
		尿細管、円柱出現	—	0	1	0	0	—	0	0	0	0
		尿細管、拡張	—	2	3	0	3	—	3	7	1	3
		尿細管、壊死	—	5	5	6	7	—	7	3	4	4
		尿細管、タンパク様濾液貯留	—	2	1	1	7	—	2	1	0	2
	精 巢	アミロイド沈着	—	2	4	3	7	—	—	—	—	—
		精細管、石灰沈着	—	3	4	1	6	—	—	—	—	—
		精細管、変性	—	9	8	9	10	—	—	—	—	—
		血管、変性	—	1	2	0	2	—	—	—	—	—
		血管、肥大	—	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		血管、炎症	—	2	1	0	3	—	—	—	—	—
	精巣上部	血管、石灰沈着	—	2	2	1	1	—	—	—	—	—
		炎症	—	1	2	1	1	—	—	—	—	—
	卵 巢	検査数	—	—	—	—	—	—	9	10	10	9
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	—	3	3	4	2
	子 宮	検査数	—	—	—	—	—	—	10	10	10	10
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	—	3	3	0	0
		腺、拡張	—	—	—	—	—	—	6	6	7	6
	子宮頸部	検査数	—	—	—	—	—	—	9	9	7	9
アミロイド沈着		—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	
脊髄/頸部	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	9	10	
	白質、変性	—	5	0	1	3	—	1	1	1	1	
脊髄/腰部	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10	
	白質、変性	—	0	0	0	2	—	1	0	0	1	
	神経根部、変性	—	0	0	2	3	—	1	0	2	0	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-a-7. 主な非腫瘍性病変：中間屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
18 カ 月 中 間 屠 殺		検査動物数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
	脊髄/胸部	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		白質、変性	—	9	8	10	10	—	8	9	7	9
	坐骨神経	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	9	10
		変性	—	2	2	3	3	—	1	1	1	0
	大腿骨- 脛骨/関節	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		骨髓線維化	—	0	0	0	1	—	5	1	1	2
		骨髓組織、過形成	—	1	0	0	0	—	0	1	0	0
	骨髓/胸骨	骨髓線維化	—	0	0	0	0	—	2	1	1	1
		骨髓組織、過形成	—	1	0	0	0	—	1	0	0	0
	脾臓	アミロイド沈着	—	1	3	0	3	—	2	1	2	0
	腸間膜 リンパ節	検査数	—	10	10	10	9	—	9	10	10	10
		アミロイド沈着	—	3	4	3	3	—	3	2	4	2
	副腎	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		アミロイド沈着	—	3	5	2	7	—	4	3	4	3
		石灰沈着	—	1	0	0	0	—	0	1	0	0
		セロイド/リポフスチン変性	—	9	9	6	6	—	5	9	5	2
		皮質過形成	—	3	2	2	3	—	0	1	0	0
		空胞化した明細胞巢	—	3	0	1	0	—	0	0	0	0
		炎症	—	0	1	0	0	—	1	0	0	0
		紡錘細胞過形成	—	6	6	1	5	—	7	9	10	8
		空胞化	—	0	0	0	0	—	2	0	1	1
	甲状腺	アミロイド沈着	—	3	5	3	7	—	3	3	4	4
	上皮小体	検査数	—	6	10	10	7	—	8	9	8	10
		アミロイド沈着	—	0	5	2	5	—	2	1	2	1
	骨格筋	検査数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10
		変性	—	0	1	0	1	—	0	0	0	0
		炎症	—	10	10	10	10	—	0	1	0	1
皮膚	リンパ管拡張	—	0	1	1	0	—	0	0	0	0	
	アミロイド沈着	—	0	0	1	0	—	0	0	0	0	
外耳道 皮脂腺	検査数	—	9	9	10	9	—	10	10	10	10	
	アミロイド沈着	—	4	5	4	6	—	4	4	4	0	
	炎症	—	9	5	9	9	—	9	7	7	0	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-b-1. 主な非腫瘍性病変：22 ヶ月時最終屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	
22 カ 月 時 最 終 屠 殺		検査動物数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33	
		検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33	
	肺	浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		組織球増生	6	3	7	4	7	3	3	3	3	16	16
		石灰沈着	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		炎症	2	3	7	4	5	3	8	4	5	14	14
		血管、うっ血	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
		血管、肥大	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管、血栓	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		胸膜、線維化	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0
		胸膜、炎症	7	3	6	4	6	9	9	9	9	18	18
		耳下腺	検査数	14	12	21	10	18	16	15	14	13	33
	アミロイド沈着		2	3	2	3	3	4	2	3	3	10	10
	下顎腺	検査数	14	12	21	10	20	16	15	13	13	33	33
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	胃	検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	12	33	33
		アミロイド沈着	2	5	1	3	3	4	2	3	3	7	7
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	十二指腸	アミロイド沈着	3	5	4	3	4	4	5	3	4	10	10
		上皮の過形成	3	2	3	1	4	0	0	0	0	0	0
	空腸	アミロイド沈着	3	5	4	3	5	4	4	3	4	10	10
	回腸	アミロイド沈着	4	6	4	3	6	6	6	3	5	11	11
	盲腸	アミロイド沈着	1	3	2	1	0	2	1	1	3	0	0
	結腸	アミロイド沈着	2	2	3	3	2	3	1	2	3	0	0
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		色素沈着	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	1
	直腸	検査数	14	12	21	10	20	16	14	14	13	33	33
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33	33
		アミロイド沈着	2	4	2	2	3	3	2	3	2	10	10
		胆管増生	3	1	2	2	4	0	1	1	1	3	3
		変異肝細胞巣、好塩基性	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
		変異肝細胞巣、明細胞性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥大	4	0	2	1	3	0	1	0	0	4	4
		単細胞壊死	6	4	4	0	5	2	1	1	3	4	4
		単細胞空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症	6	6	12	9	10	15	13	10	12	22	22
		壊死	1	0	1	2	2	2	0	1	0	1	1
		胆管周囲炎	5	4	4	3	6	5	5	4	5	13	13
		色素沈着	2	2	8	3	3	8	11	5	7	16	16
		空胞化	3	2	4	1	1	0	1	1	0	1	1
	脾臓	検査数	14	11	21	10	20	16	15	14	13	33	33
		アミロイド沈着	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		炎症	8	5	12	5	9	8	9	8	6	18	18
		血管、肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
血管、炎症		0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
島細胞、過形成		13	9	17	8	15	13	10	9	7	13	13	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-b-2. 主な非腫瘍性病変：22 カ月時最終屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	
22 カ 月 時 最 終 屠 殺		検査動物数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33	
		検査数	14	12	21	10	19	15	15	13	13	33	
	大動脈	炎症	2	3	5	4	5	2	3	0	2	4	
		検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33	
	心臓	アミロイド沈着	3	5	2	1	4	4	3	1	3	10	
		血管、肥大	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
		血管、炎症	0	0	4	0	0	0	0	0	0	2	
		変性	10	9	11	5	11	1	1	1	2	3	
		線維化を伴う変性	8	3	7	3	5	2	1	2	0	2	
		線維化	9	8	10	5	19	0	1	0	0	0	
		炎症	0	0	0	0	0	9	7	5	6	16	
		血栓	0	2	1	0	0	0	1	1	0	0	
		腎臓	アミロイド沈着	3	5	4	3	6	4	3	3	5	11
			血管、石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			血管、炎症	2	0	2	0	2	0	0	1	0	0
			石灰沈着	8	5	16	7	8	3	1	1	0	3
			嚢胞	3	5	14	4	10	3	2	2	0	2
			糸球体腎症	0	0	1	0	1	1	1	1	4	0
			ボーマン嚢腔の拡張	1	1	3	1	0	4	2	4	4	3
			炎症	14	11	21	10	20	16	14	14	12	33
			腎乳頭、石灰沈着	1	0	0	2	0	0	0	2	1	0
			腎乳頭、壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			腎盂拡張	5	6	6	5	7	6	3	3	1	3
			尿細管上皮、過形成	13	11	20	8	17	11	6	4	7	13
			尿細管上皮、色素沈着	0	1	2	0	3	3	2	3	2	4
			尿細管上皮、空胞化	1	0	2	0	1	1	0	0	0	1
			尿細管、円柱	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			尿細管、拡張	1	0	2	1	4	4	3	4	2	6
			尿細管、壊死	10	10	15	8	14	8	7	7	5	9
			尿細管、タンパク様濾液貯留	0	2	2	2	1	3	1	1	2	0
		精巣	アミロイド沈着	0	3	2	1	2	—	—	—	—	—
			精細管、石灰沈着	4	3	2	5	4	—	—	—	—	—
			精細管、変性	14	11	20	10	16	—	—	—	—	—
			血管、変性	0	1	0	0	1	—	—	—	—	—
			血管、炎症	0	0	0	0	2	—	—	—	—	—
		精巣上部	アミロイド沈着	0	2	0	0	0	—	—	—	—	—
			血管、石灰沈着	0	1	1	2	3	—	—	—	—	—
			炎症	2	2	1	1	2	—	—	—	—	—
		卵巣	検査数	—	—	—	—	—	15	15	14	12	32
			アミロイド沈着	—	—	—	—	—	1	4	2	3	6
		子宮	検査数	—	—	—	—	—	16	15	14	13	33
			アミロイド沈着	—	—	—	—	—	3	2	2	4	1
		腺、拡張	—	—	—	—	—	12	13	12	9	23	
	子宮頸部	検査数	—	—	—	—	—	16	14	11	10	31	
		腺、拡張	—	—	—	—	—	0	0	1	0	3	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-c-3. 主な非腫瘍性病変：22 ヲ月時最終屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
22 カ 月 最 終 屠 殺		検査動物数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33
	脊髄/頸部	検査数	14	12	21	10	20	15	15	14	13	33
		白質、変性	3	1	5	3	4	3	3	5	3	3
	脊髄/腰部	検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33
		白質、変性	1	0	2	2	1	0	0	0	0	0
		神経根部、変性	3	3	5	2	4	3	3	4	1	3
	脊髄/胸部	白質、変性	14	10	18	9	18	15	13	12	12	30
	坐骨神経	検査数	13	12	21	9	20	15	15	13	13	33
		変性	3	5	12	5	9	3	1	1	2	2
	大腿骨- 脛骨/関節	検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33
		骨髓線維化	0	0	0	1	2	4	0	0	2	1
		骨髓組織、過形成	4	1	0	0	0	1	2	2	0	0
	骨髓/胸 骨	骨髓線維化	0	0	0	0	1	1	1	0	0	4
		骨髓組織、過形成	4	1	0	0	0	1	2	2	0	0
	脾臓	アミロイド沈着	0	3	1	1	3	0	1	0	1	1
	腸間膜 リンパ節	検査数	14	12	21	10	20	16	15	13	13	30
		アミロイド沈着	1	3	3	3	3	2	2	2	2	8
	副腎	検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33
		アミロイド沈着	1	4	2	2	3	4	3	3	2	11
		石灰沈着	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0
		セロイド/リポフスチン変性	10	5	12	5	15	10	8	8	7	12
		皮質過形成	8	3	8	2	8	1	0	0	0	1
空胞化した明細胞巢		0	1	2	2	0	0	0	2	0	0	
炎症		2	1	1	0	2	0	1	1	1	0	
紡錘細胞、過形成		7	5	9	2	9	13	15	14	11	30	
空胞化	1	1	1	1	0	4	3	0	3	0		
甲状腺	アミロイド沈着	2	4	2	3	3	4	2	2	4	9	
上皮小体	検査数	13	9	19	7	15	13	13	12	7	21	
	アミロイド沈着	0	2	0	1	2	2	0	0	1	4	
骨格筋	検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	33	
	変性	1	0	2	1	1	0	0	0	0	2	
	炎症	0	0	1	0	1	2	4	1	3	4	
皮膚	検査数	14	12	21	10	20	16	15	14	12	33	
	リンパ管拡張	0	0	1	1	4	0	0	0	0	0	
	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
外耳道 皮脂腺	検査数	13	11	21	10	20	16	15	14	13	33	
	アミロイド沈着	2	3	2	2	4	4	1	3	4	4	
	炎症	11	9	17	8	19	16	12	14	10	22	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-d-1. 主な非腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
0 ~ 12 カ 月 死 亡 / 切 迫 屠 殺	検査動物数		3	4	1	4	6	3	5	5	3	4
	肺	検査数	3	4	1	4	6	3	5	5	3	4
		浮腫	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		出血	2	0	0	0	2	1	1	0	0	1
		組織球増生	2	1	0	0	1	0	1	2	1	1
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症	2	1	0	1	0	0	1	1	1	1
		血管、うっ血	1	2	0	0	0	0	1	0	1	1
		血管、血栓	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管、炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸膜、線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		胸膜、炎症	1	0	0	2	1	0	2	0	0	0
		耳下腺	検査数	2	4	0	4	3	2	5	5	3
	アミロイド沈着		0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	胃	検査数	2	3	0	4	5	2	4	5	3	4
		アミロイド沈着	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0
		石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	十二指腸	検査数	2	3	1	3	1	0	2	4	2	1
		アミロイド沈着	1	2	1	1	0	0	1	2	1	0
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査数	3	3	0	3	4	0	3	3	2	1
		アミロイド沈着	2	1	0	1	0	0	1	1	1	1
	回腸	検査数	3	3	0	3	3	0	3	3	2	1
		アミロイド沈着	2	3	0	2	0	0	1	2	1	1
	結腸	検査数	1	1	1	3	3	0	2	3	2	1
		アミロイド沈着	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	直腸	検査数	1	3	0	3	4	0	3	3	3	1
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査数	3	3	1	4	5	2	4	5	3	4
		アミロイド沈着	2	1	1	1	0	0	0	1	0	1
		胆管過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		変異肝細胞巣、好塩基性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		単細胞壊死	0	1	0	0	2	0	2	0	0	0
		炎症	0	0	1	1	1	1	0	2	0	0
		壊死	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		胆管周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		色素沈着	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
		空胞化	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
	膵臓	検査数	3	4	1	4	5	2	5	5	3	4
		炎症	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0
		島細胞、過形成	2	2	0	1	5	1	4	1	1	1
	大動脈	検査数	3	4	1	4	6	3	5	5	3	4
炎症		0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	
血栓		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-d-2. 主な非腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
0 ~ 12 カ 月 死 亡 / 切 迫 屠 殺	検査動物数		3	4	1	4	6	3	5	5	3	4
	心臓	検査数	3	4	1	4	6	2	5	5	3	4
		アミロイド沈着	1	2	1	1	0	0	0	1	1	1
		血管炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		変性	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		炎症	2	1	1	2	1	1	1	2	1	2
		血栓	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	検査数	3	4	1	4	5	2	5	5	3	4
		アミロイド沈着	2	2	1	0	0	0	1	2	1	1
		石灰沈着	1	2	0	0	0	0	1	1	1	0
		嚢胞	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		糸球体腎症	0	0	0	1	1	0	2	0	0	1
		ボーマン嚢腔の拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		炎症	3	3	0	2	1	0	3	3	2	2
		腎乳頭、壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂拡張	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0
		尿細管上皮、過形成	1	1	0	1	0	0	1	2	0	1
		尿細管上皮、色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		尿細管上皮、空胞化	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		尿細管、円柱出現	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管、拡張	0	2	0	1	0	0	1	1	0	2
		尿細管、壊死	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1
		尿細管、タンパク様濾液貯留	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0
	精巣	検査数	3	4	1	4	6	—	—	—	—	—
		アミロイド沈着	2	1	1	1	1	—	—	—	—	—
		精細管、石灰沈着	2	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		精細管、変性	3	1	1	3	2	—	—	—	—	—
		血管、炎症	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	精巣上体	検査数	3	4	1	4	5	—	—	—	—	—
		炎症	1	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	卵巣	検査数	—	—	—	—	—	2	5	5	3	4
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	0	0	1	1	1
	子宮	検査数	—	—	—	—	—	1	4	5	3	1
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	0	1	2	0	1
		腺、拡張	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	脊髄/頸部	検査数	3	4	1	4	5	2	5	5	3	4
		白質、変性	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	脊髄/腰部	検査数	3	4	1	4	5	2	5	5	3	4
		神経根部、変性	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	脊髄/胸部	検査数	3	4	1	4	5	1	5	5	3	4
白質、変性		1	1	0	1	0	0	2	0	2	0	
坐骨神経	検査数	3	4	1	4	5	3	5	5	3	4	
	変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
大腿骨- 脛骨/関節	検査数	3	4	1	4	5	2	5	5	3	4	
	骨髓組織、過形成	1	1	1	2	1	0	1	1	1	0	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-d-3. 主な非腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
0 ～ 12 カ月 死亡 ／ 切迫 屠殺	検査動物数		3	4	1	4	6	3	5	5	3	4
	骨髓／胸骨	検査数	3	4	1	4	6	2	4	5	3	3
		骨髓線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨髓組織、過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		脾臓	検査数	3	4	1	4	5	2	4	5	3
	腸間膜リンパ節	アミロイド沈着	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		検査数	1	4	1	3	5	0	4	3	2	1
	副腎	アミロイド沈着	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0
		検査数	3	4	1	4	6	2	5	5	3	4
		アミロイド沈着	2	1	1	1	0	0	0	1	1	1
		石灰沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		セロイド/リポフスチン変性	2	2	0	2	3	0	1	1	2	0
		皮質過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		紡錘細胞過形成	0	1	0	2	1	1	3	1	1	0
		空胞化	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
	甲状腺	検査数	3	4	1	4	5	2	5	5	3	4
		アミロイド沈着	2	1	1	1	0	0	0	1	0	1
	上皮小体	検査数	1	2	1	3	5	1	3	4	3	2
		アミロイド沈着	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
	骨格筋	検査数	3	4	1	4	6	3	5	5	3	4
		変性	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	外耳道皮脂腺	検査数	3	4	1	4	6	2	5	5	3	4
		アミロイド沈着	2	2	1	1	0	0	1	2	1	1
炎症		3	1	1	4	3	0	4	0	0	2	
13 ～ 22 カ月 死亡 ／ 切迫 屠殺	検査動物数		33	34	28	36	24	31	30	31	34	13
	肺	検査数	32	34	27	35	24	31	29	31	34	12
		アミロイド沈着	0	1	1	0	0	2	1	0	0	0
		浮腫	2	0	3	3	1	1	2	5	2	0
		出血	10	8	2	8	3	7	8	5	5	0
		組織球増生	15	19	10	21	8	18	18	13	11	6
		石灰沈着	3	2	0	4	2	0	0	0	0	0
		炎症	10	20	7	17	4	10	15	15	11	1
		血管、石灰沈着	1	0	0	0	0	2	0	0	2	0
		血管、うっ血	6	4	5	8	4	2	3	9	5	2
		血管、炎症	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		血管、血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		胸膜、線維化	2	5	1	7	1	1	0	3	1	0
		胸膜、炎症	12	9	8	10	9	11	12	13	11	2
	耳下腺	検査数	32	32	25	34	23	31	30	31	34	11
		アミロイド沈着	28	28	15	30	18	24	22	21	25	8
	下顎腺	検査数	30	32	27	35	23	30	29	31	32	12
		アミロイド沈着	0	1	0	1	0	5	4	8	4	1
	胃	検査数	29	33	27	32	23	29	28	31	31	11
		アミロイド沈着	19	25	18	26	16	17	17	23	21	4
		石灰沈着	2	1	0	0	0	0	1	2	2	0

－：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 8-d-4. 主な非腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
13 ~ 22 カ 月 死 亡 / 切 迫 屠 殺	検査動物数		33	34	28	36	24	31	30	31	34	13
	十二指腸	検査数	25	30	21	29	22	26	23	29	26	11
		アミロイド沈着	22	25	17	25	18	21	19	23	23	9
		上皮の過形成	3	2	1	6	3	2	5	5	5	0
		炎症	0	1	0	1	1	3	2	3	1	0
	空腸	検査数	19	26	19	22	15	20	19	24	23	6
		アミロイド沈着	18	21	15	20	12	16	16	19	21	5
	回腸	検査数	20	32	20	22	19	24	24	26	25	7
		アミロイド沈着	20	28	19	20	15	21	21	24	23	7
	盲腸	検査数	20	28	19	21	17	23	18	26	23	7
		アミロイド沈着	1	10	5	6	1	9	6	7	6	0
	結腸	検査数	15	25	13	14	14	12	18	19	13	2
		アミロイド沈着	5	11	9	9	8	3	11	7	4	0
		炎症	3	2	0	0	1	0	0	1	1	0
		色素沈着	0	1	0	1	0	1	1	4	0	0
	直腸	検査数	19	28	19	26	19	20	17	25	24	5
		アミロイド沈着	3	3	2	3	1	1	1	4	3	0
	肝臓	検査数	31	34	27	34	23	30	29	31	32	11
		アミロイド沈着	26	26	17	29	18	21	22	23	23	7
		胆管増生	0	2	1	0	2	1	0	0	0	0
		変異肝細胞巣、好塩基性	0	2	0	0	0	0	1	0	1	0
		過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肥大	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		単細胞壊死	7	15	5	3	10	2	4	4	3	1
		単細胞空胞化	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		炎症	8	2	3	9	3	8	5	9	5	2
		壊死	3	5	5	4	4	6	5	4	5	1
		胆管周囲炎	4	1	1	2	0	6	1	3	3	2
色素沈着		1	2	3	3	3	5	4	10	5	3	
空胞化		1	2	2	0	3	3	1	2	0	0	
脾臓		検査数	27	34	27	35	23	28	28	31	33	11
	アミロイド沈着	2	0	1	3	1	6	4	2	2	0	
	炎症	7	10	5	9	7	10	8	13	12	5	
	血管、肥大	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血管、炎症	0	0	1	0	0	1	2	2	0	0	
	島細胞、過形成	20	23	18	19	19	11	17	21	14	6	
	検査数	32	34	28	36	24	31	29	31	31	13	
大動脈	アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	炎症	4	5	7	5	5	7	4	4	2	0	
	血栓	1	1	1	0	2	0	0	1	1	0	
	検査数	32	34	27	35	24	31	29	31	33	13	
	アミロイド沈着	28	28	18	30	18	22	21	23	26	8	
	血管、肥大	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	
	血管、炎症	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
	石灰沈着	2	2	1	0	0	3	2	2	2	1	
	変性	24	24	17	13	17	12	12	7	7	1	
	線維化を伴う変性	2	4	1	4	2	3	0	0	0	0	
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
炎症	19	23	14	22	13	21	18	19	14	6		
血栓	8	12	5	13	0	5	7	4	3	0		

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-d-5. 主な非腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	
13 ~ 22 カ 月 死 亡 / 切 迫 屠 殺		検査動物数	33	34	28	36	24	31	30	31	34	13	
		検査数	33	34	27	36	23	31	29	31	34	12	
	腎臓	アミロイド沈着	28	28	18	31	18	23	23	23	28	9	
		血管、変性	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	
		血管、肥大	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	
		血管、炎症	4	3	0	2	1	1	2	1	0	0	
		石灰沈着	9	6	5	11	5	5	3	2	0	1	
		嚢胞	8	8	7	9	6	3	0	3	2	3	
		糸球体腎症	2	3	3	1	5	2	4	2	0	0	
		ボーマン嚢腔の拡張	1	4	1	9	4	14	13	16	10	0	
		炎症	32	34	24	35	22	4	6	9	6	0	
		腎乳頭、石灰沈着	1	3	0	3	2	1	0	1	2	1	
		腎乳頭、壊死	3	6	0	8	4	7	3	2	4	1	
		腎盂拡張	11	10	7	16	7	13	9	9	15	2	
		尿細管上皮、過形成	19	21	17	21	14	16	17	19	20	4	
		尿細管上皮、色素沈着	11	17	8	16	5	12	12	14	18	1	
		尿細管上皮、空胞化	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0	
		尿細管、円柱	0	2	1	2	2	1	1	1	1	0	
		尿細管、拡張	19	22	13	25	13	12	9	18	12	4	
		尿細管、壊死	7	17	6	14	10	15	11	15	12	5	
		尿細管、タンパク様濾液貯留	18	16	8	15	8	9	7	9	9	0	
		精巣	検査数	32	34	27	36	23	—	—	—	—	—
			アミロイド沈着	24	18	15	28	18	—	—	—	—	—
			精細管、石灰沈着	19	17	14	16	9	—	—	—	—	—
			精細管、変性	29	27	24	30	21	—	—	—	—	—
			血管、変性	9	3	8	9	10	—	—	—	—	—
			血管、肥大	4	3	5	4	0	—	—	—	—	—
			血管、炎症	9	1	7	5	7	—	—	—	—	—
	精巣上体	検査数	31	34	27	35	23	—	—	—	—	—	
		アミロイド沈着	1	5	3	11	0	—	—	—	—	—	
		血管、石灰沈着	4	7	4	8	4	—	—	—	—	—	
		炎症	3	1	4	2	1	—	—	—	—	—	
	精巣上体	検査数	31	34	27	35	23	—	—	—	—	—	
		アミロイド沈着	1	5	3	11	0	—	—	—	—	—	
		血管、石灰沈着	4	7	4	8	4	—	—	—	—	—	
		炎症	3	1	4	2	1	—	—	—	—	—	
	卵巣	検査数	—	—	—	—	—	31	28	31	34	12	
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	23	18	21	24	7	
	子宮	検査数	—	—	—	—	—	31	29	31	34	13	
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	6	15	12	11	3	
		腺、拡張	—	—	—	—	—	18	16	17	20	10	
	子宮頸部	検査数	—	—	—	—	—	29	27	30	30	11	
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	0	0	3	1	0	
		腺、拡張	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-d-6. 主な非腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	
13 ～ 22 カ 月 死 亡 / 切 迫 屠 殺		検査動物数	33	34	28	36	24	31	30	31	34	13	
		検査数	32	34	27	35	24	30	29	31	34	13	
	脊髄/頸部		白質、変性	2	4	2	5	5	0	4	1	0	0
			検査数	32	34	27	36	24	30	28	31	34	13
		脊髄/腰部		白質、変性	0	1	1	0	3	1	1	2	3
			神経根部、変性	2	3	1	3	3	4	8	6	2	4
			検査数	30	34	27	34	24	27	28	31	30	12
	脊髄/胸部		白質、変性	20	21	14	23	18	17	17	19	22	5
			検査数	32	34	28	35	24	30	29	30	31	13
	坐骨神経		変性	1	5	1	6	3	3	2	1	0	1
			検査数	32	34	27	36	24	31	29	31	33	12
	大腿骨- 脛骨/関節		骨髓線維化	0	0	0	1	0	4	7	10	4	0
			骨髓組織、過形成	6	10	5	6	2	3	3	2	4	2
	骨髄/胸 骨		検査数	30	34	27	35	23	30	29	31	34	12
			骨髓線維化	0	1	1	1	0	4	4	6	5	0
			骨髓組織、過形成	6	10	5	6	2	3	3	1	3	2
	脾臓		検査数	29	34	27	35	23	30	27	31	33	11
			アミロイド沈着	19	18	11	21	14	19	13	17	13	2
	腸間膜 リンパ節		検査数	23	29	27	33	21	28	26	28	29	9
			アミロイド沈着	14	14	17	21	16	19	18	16	21	5
	副腎		検査数	32	34	27	36	23	31	29	31	34	12
			アミロイド沈着	28	27	16	31	18	23	20	22	25	9
		石灰沈着	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	
		セロイド/リポフスチン変性	8	18	11	12	9	15	21	15	17	2	
		皮質過形成	5	2	4	5	2	0	0	0	1	1	
		空胞化した明細胞巢	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
		炎症	1	1	2	0	0	0	1	3	0	0	
		紡錘細胞過形成	11	11	4	14	10	27	26	25	29	11	
甲状腺		検査数	32	34	27	35	23	31	29	31	34	12	
		アミロイド沈着	27	28	18	30	18	22	22	23	25	8	
上皮小体		検査数	23	25	23	32	19	21	23	23	26	6	
		アミロイド沈着	17	11	12	18	13	13	15	13	17	3	
骨格筋		検査数	33	34	27	35	24	31	29	31	34	13	
		変性	4	5	3	4	4	5	3	8	7	0	
		炎症	3	2	0	1	1	2	2	0	2	1	
皮膚		検査数	32	34	27	35	22	30	29	31	33	12	
		リンパ管拡張	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	
		アミロイド沈着	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
外耳道 皮脂腺		検査数	33	32	27	35	23	31	28	31	33	12	
		アミロイド沈着	26	25	18	32	17	23	21	22	23	5	
		炎症	22	25	15	24	16	20	17	24	20	5	

- : 該当せず。

a : 基礎飼料群、b : 溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計 : Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-e-1. 主な非腫瘍性病変：全動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
全動物	検査動物数合計		60	80	80	80	80	60	80	80	80	80
	肺	検査数	59	80	79	79	80	60	79	80	80	79
		アミロイド沈着	0	1	1	0	0	3	5	1	2	2
		石灰沈着	3	5	2	5	4	1	1	1	2	2
		浮腫	2	0	3	3	2	3	2	5	2	0
		出血	14	8	3	8	6	8	9	7	6	1
		組織球増生	23	29	19	28	19	21	28	23	23	32
		炎症	16	30	19	31	15	16	35	30	26	26
		血管への石灰沈着	1	0	0	0	0	2	1	0	2	0
		血管、うっ血	7	6	7	8	4	2	4	7	7	3
		血管、肥大	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		血管、血栓	0	0	0	0	1	0	3	1	0	0
		胸膜、線維化	5	7	3	7	2	2	1	4	1	0
		胸膜、炎症	22	18	22	22	24	22	38	37	32	28
		耳下腺	検査数	56	75	75	77	74	59	79	80	80
	アミロイド沈着		35	38	25	37	31	33	28	28	34	24
	下顎腺	検査数	57	78	79	79	79	58	77	79	77	78
		アミロイド沈着	0	1	1	1	0	5	4	8	4	4
	胃	検査数	55	78	78	76	78	57	77	80	77	78
		アミロイド沈着	24	38	28	35	27	26	23	33	33	11
		石灰沈着	2	4	0	0	0	0	2	2	5	1
	十二指腸	検査数	51	75	73	72	73	52	70	77	71	75
		アミロイド沈着	32	39	33	37	36	30	31	37	38	29
		上皮の過形成	7	9	6	8	12	5	9	12	11	18
	空腸	検査数	46	71	69	65	69	46	67	71	68	70
		アミロイド沈着	30	35	29	32	31	25	27	30	35	25
		検査数	47	76	71	65	71	50	72	73	70	71
	回腸	アミロイド沈着	33	49	40	41	38	33	42	44	46	31
		検査数	46	72	70	65	71	49	65	73	68	71
	盲腸	アミロイド沈着	4	16	12	12	2	13	8	9	12	0
		検査数	40	68	65	57	66	38	65	66	58	66
	結腸	アミロイド沈着	11	34	22	17	21	11	15	12	15	3
		炎症	3	2	0	0	1	0	0	1	1	0
		色素沈着	0	2	1	2	3	1	2	4	0	1
	直腸	検査数	44	74	70	69	73	46	64	71	70	69
		アミロイド沈着	3	3	4	4	1	2	3	4	4	0
	肝臓	検査数	58	79	79	78	78	58	78	80	78	78
		アミロイド沈着	36	37	30	39	30	29	29	32	31	20
		胆管増生	3	4	6	3	6	1	3	1	1	4
		変異肝細胞巣、好塩基性	1	6	0	1	1	0	1	0	1	1
		変異肝細胞巣、明細胞性	0	2	2	0	0	0	1	2	2	1
		過形成	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0
		肥大	9	3	7	4	3	0	1	0	0	4
		単細胞壊死	16	25	15	5	22	5	9	5	7	5
		単細胞空胞化	1	2	0	1	0	0	0	1	0	0
		炎症	21	23	26	29	21	32	31	44	39	41
		壊死	4	8	7	9	6	9	7	6	5	2
		胆管周囲炎	9	9	10	8	8	12	14	11	13	18
		色素沈着	3	8	14	7	7	16	19	21	16	25
		空胞化	6	11	8	7	5	3	4	4	0	3

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-e-2. 主な非腫瘍性病変：全動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
全動物	検査動物数合計		60	80	80	80	80	60	80	80	80	80
	脾臓	検査数	54	79	79	79	78	56	78	80	79	78
		アミロイド沈着	2	1	2	4	2	7	4	2	2	2
		炎症	20	25	21	21	20	22	26	28	27	37
		血管、肥大	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
		血管、炎症	0	0	1	0	1	1	2	2	0	1
		島細胞、過形成	43	56	51	53	58	33	47	49	42	37
	大動脈	検査数	59	80	80	80	79	58	76	79	77	80
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		炎症	7	10	18	12	13	13	9	6	9	5
		血栓	1	1	1	0	2	1	0	1	1	0
	心臓	検査数	59	80	79	79	80	59	79	80	79	80
		アミロイド沈着	39	44	31	40	37	32	31	34	39	26
		血管、肥大	0	1	0	1	1	0	2	1	1	0
		血管、炎症	0	0	6	0	1	0	1	1	0	2
		石灰沈着	2	3	2	0	2	3	2	4	2	1
		変性	34	39	31	27	40	13	15	11	12	7
		線維化を伴う変性	10	9	8	7	7	5	2	2	0	2
		線維化	0	1	0	3	1	1	3	1	3	0
		炎症	34	44	36	42	44	37	35	35	37	31
		血栓	9	14	8	13	0	1	2	2	2	0
	腎臓	検査数	60	80	79	80	78	59	79	80	80	79
		アミロイド沈着	40	42	34	42	38	33	33	35	42	26
		血管、石灰沈着	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
		血管、変性	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
		血管、肥大	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0
		血管、炎症	7	3	3	2	4	1	2	2	0	0
		石灰沈着	22	27	31	33	20	10	7	5	6	6
		嚢胞	13	19	26	20	19	7	6	6	5	6
		糸球体腎症	2	5	5	3	7	3	8	3	5	1
		ボーマン嚢腔の拡張	2	5	6	12	6	19	21	22	14	4
		炎症	58	76	74	77	70	52	73	75	71	72
		腎乳頭、石灰沈着	2	4	3	7	2	1	0	4	3	1
		腎乳頭、壊死	3	7	1	9	4	7	3	2	4	3
		腎盂拡張	21	25	20	27	20	19	19	17	19	8
		尿細管上皮、過形成	40	50	53	47	47	33	38	39	43	23
		尿細管上皮、色素沈着	12	21	14	16	10	16	18	21	23	6
		尿細管上皮、空胞化	2	3	7	2	3	1	0	2	1	1
		尿細管、円柱	0	3	3	3	2	1	2	2	1	0
		尿細管、拡張	21	27	18	29	24	17	20	33	18	18
		尿細管、壊死	20	32	29	34	37	27	28	28	23	19
	尿細管、タンパク様濾液貯留	18	21	11	19	18	14	15	15	14	2	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-e-3. 主な非腫瘍性病変：全動物

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	所見名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
全動物	検査動物数合計		60	80	80	80	80	60	80	80	80	80
	精巣	検査数	59	80	79	80	79	—	—	—	—	—
		アミロイド沈着	32	28	27	37	37	—	—	—	—	—
		精細管、石灰沈着	26	26	23	22	22	—	—	—	—	—
		精細管、変性	54	65	70	70	62	—	—	—	—	—
		血管、変性	9	6	10	9	13	—	—	—	—	—
		血管、肥大	4	4	6	4	10	—	—	—	—	—
		血管、炎症	9	4	8	5	13	—	—	—	—	—
	精巣上体	検査数	58	80	78	79	78	—	—	—	—	—
		アミロイド沈着	1	7	3	11	1	—	—	—	—	—
		血管への石灰沈着	4	12	7	12	9	—	—	—	—	—
		炎症	7	8	9	6	5	—	—	—	—	—
	卵巣	検査数	—	—	—	—	—	58	77	80	79	77
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	29	27	31	38	21
	子宮	検査数	—	—	—	—	—	58	78	80	80	77
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	12	22	21	18	6
	子宮頸部	腺、拡張	—	—	—	—	—	38	49	46	49	44
		検査数	—	—	—	—	—	56	73	73	69	69
	子宮頸部	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	0	0	4	1	0
		腺、拡張	—	—	—	—	—	0	1	2	0	3
	脊髄/頸部	検査数	59	80	79	79	79	57	79	80	79	80
		白質、変性	5	10	6	9	13	4	9	8	4	5
	脊髄/腰部	検査数	59	80	79	80	79	57	78	80	80	80
		白質、変性	1	2	3	3	6	1	2	2	3	1
	脊髄/腰部	神経根部、変性	5	6	6	7	11	7	13	11	5	7
		検査数	57	80	78	78	79	54	78	80	76	79
	脊髄/胸部	白質、変性	40	48	41	52	52	37	50	42	50	48
		検査数	57	80	80	78	80	58	79	78	76	80
	坐骨神経	変性	5	12	15	16	17	6	4	3	3	3
		検査数	59	80	79	80	79	58	79	80	79	79
	大腿骨-脛骨/関節	骨髄線維化	0	0	0	2	3	10	13	11	10	3
		骨髄組織、過形成	13	13	9	11	3	4	8	5	6	2
	骨髄/胸骨	検査数	57	80	79	79	79	57	78	80	80	78
		骨髄線維化	0	1	1	1	1	7	8	7	6	5
	骨髄/胸骨	骨髄組織、過形成	13	13	9	10	3	4	8	4	5	2
		検査数	56	80	79	79	78	58	76	80	79	77
	脾臓	アミロイド沈着	20	23	15	22	20	19	16	18	16	3
		検査数	47	73	79	76	75	54	73	71	73	70
	腸間膜リンパ節	アミロイド沈着	19	24	32	30	32	26	27	24	34	22
		検査数	59	80	79	80	79	59	79	80	80	79
	副腎	アミロイド沈着	38	39	29	41	33	32	28	33	36	28
		石灰沈着	1	3	1	1	6	4	2	4	1	0
セロイド/リポフスチン変性		28	48	47	37	50	32	44	43	41	18	
皮質過形成		16	8	15	11	14	1	1	2	2	3	
空胞化した明細胞巢		0	5	2	4	0	0	0	2	0	1	
炎症		3	2	4	0	2	0	4	4	1	0	
紡錘細胞過形成		24	30	24	22	39	51	68	70	65	60	
空胞化		4	2	1	2	1	13	16	14	10	2	

—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

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

表 8-e-4. 主な非腫瘍性病変：全動物

(投与量：ppm)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	臓 器	所 見 名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
全 動 物	検査動物数合計		60	80	80	80	80	60	80	80	80	80
	甲状腺	検査数	59	79	79	79	78	59	79	79	80	79
		アミロイド沈着	37	41	31	41	34	31	28	34	37	25
	上皮小体	検査数	45	55	68	69	60	45	63	63	60	57
		アミロイド沈着	21	15	20	22	22	18	18	17	21	9
	骨格筋	検査数	60	80	79	79	80	60	79	80	80	80
		変性	5	5	6	5	6	5	4	9	7	3
		炎症	3	3	1	1	2	4	7	1	5	6
	皮 膚	検査数	59	80	79	78	77	58	79	80	79	79
		リンパ管拡張	0	1	2	4	6	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0
	外耳道 皮脂腺	検査数	59	75	78	78	78	59	78	80	79	78
		アミロイド沈着	35	39	31	44	31	32	29	46	38	14
		炎症	41	57	54	60	62	43	55	61	52	52

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 9. 腫瘍性病変：中間屠殺 (1/5)

(投与量：ppm)

検査時期	性 別		雄					雌				
	臓 器	腫 瘍 名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
6 か 月 時 屠 殺	肺	腺 腫 (B)	—	0	0	0	0	—	0	0	1	0
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	—	1	0	0	1	—	0	0	0	0
	子 宮	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0
		検 査 動 物 数	0	10	10	10	10	—	10	10	10	10
12 か 月 時 屠 殺	肺	腺 腫 (B)	2	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀 胱	移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	子 宮	腺 癌 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		肉 腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	副 腎	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	腺 腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ網内系	白血病/リンパ腫/ 細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	検 査 動 物 数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
18 か 月 時 屠 殺	肺	腺 腫 (B)	—	2	2	2	0	—	0	0	1	0
		腺 癌 (M)	—	0	0	1	0	—	0	1	1	0
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	—	2	0	0	0	—	0	0	0	0
		血管腫 (B)	—	0	0	0	1	—	0	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	—	3	1	2	0	—	0	0	0	0
	腎 臓	腺 癌 (M)	—	0	0	1	0	—	0	0	0	0
	子 宮	海綿状血管腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1
		間質細胞肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	1	0	1	0
	子宮頸部	間質細胞肉腫 (M)	—	0	0	0	0	—	1	0	0	0
	脾 臓	血管肉腫 (M)	—	1	0	0	0	—	0	0	0	0
	副 腎	皮質腺腫 (B)	—	0	2	0	0	—	0	0	0	0
	ハーダー腺	腺 腫 (B)	—	0	0	1	0	—	0	0	1	0
胸 腔	線維肉腫 (M)	—	0	1	0	0	—	0	0	0	0	
	検 査 動 物 数	—	10	10	10	10	—	10	10	10	10	

(M) 悪性腫瘍、 (B) 良性腫瘍、 —：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 9. 腫瘍性病変：途中死亡／切迫屠殺 (2/5)

(投与量：ppm)

検査時期	性 別		雄					雌				
	臓 器	腫 瘍 名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
0 ～ 12 カ 月 死 亡 ／ 切 迫 屠 殺	肺	腺 癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝 臓	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀 胱	移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	包 皮 腺	腺 癌 (M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	その他骨／関節	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	その他骨格筋	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ網内系	白血病／リンパ腫／ 細網肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	5	0	0	1
	検 査 動 物 数			3	4	1	4	6	3	5	5	3
13 ～ 22 カ 月 死 亡 ／ 切 迫 屠 殺	肺	腺 腫 (B)	3	1	2	2	2	1	1	2	1	0
		腺 癌 (M)	1	1	1	3	0	1	0	0	0	1
	十二指腸	腺 癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	直 腸	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	3	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		海綿状血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
	膵 臓	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀 胱	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	精 巢	間細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	精 囊	肉 腫 (M)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	卵 巢	顆粒膜／莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		黄体腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	子 宮	線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	2	0	1	0
		ポリープ (B)	—	—	—	—	—	2	0	1	2	2
		腺 癌 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		肉 腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	子宮頸部	線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	縦隔リンパ節	形質細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他リンパ節	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾 臓	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0
	下垂体	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	副 腎	皮質腺腫 (B)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
検 査 動 物 数			33	34	28	36	24	31	30	31	34	13

(M) 悪性腫瘍、 (B) 良性腫瘍、 —：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 9. 腫瘍性病変：途中死亡／切迫屠殺および最終屠殺 (3/5)

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	腫瘍名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
13 ～ 22 か月 死亡 ／ 切迫 屠殺	大腿骨－脛骨 ／ 関節	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨格筋	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	1	2	1	1	0	2	0	1	2	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
	リンパ網内系	白血病／リンパ腫／ 細網肉腫 (M)	5	0	12	2	0	15	10	14	17	1
	検査動物数	33	34	28	36	24	31	30	31	34	13	
最 終 屠 殺 ／ 22 か 月 時	肺	腺腫 (B)	3	1	3	3	3	1	0	2	0	0
		腺癌 (M)	2	1	2	1	1	0	1	0	1	0
	十二指腸	ポリープ (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	3	3	5	2	0	0	0	0	0	3
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	0	1	2	0	0	—	—	—	—	—
	卵巢	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		黄体腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	0	1	0
	子 宮	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0
		ポリープ (B)	—	—	—	—	—	2	1	0	0	2
		腺癌 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1
		間質細胞肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
	子宮頸部	線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	2
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	脾臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	下垂体	中間葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副 腎	クロム親性細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	2	2	0	0	1	0	0	0	1	0
		皮質、 紡錘細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		検査動物数	14	12	21	10	20	16	15	14	13	34

(M) 悪性腫瘍、(B) 良性腫瘍、—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 9. 腫瘍性病変：最終屠殺 (4/5)

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	腫瘍名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
最終屠殺 / 22 か月時	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他骨/関節	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	耳介	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	1	2	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	肛門、皮脂腺腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨盤部、 扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	腺棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
リンパ網内系	白血病/リンパ腫/ 細網肉腫 (M)	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	
検査動物数			14	12	21	10	20	16	15	14	13	34
全 動 物	肺	腺腫 (B)	8	4	7	9	5	2	1	5	3	0
		腺癌 (M)	3	2	3	5	1	1	1	2	3	0
	十二指腸	ポリープ (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	空腸	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	盲腸	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	7	8	6	4	2	0	0	0	0	3
		血管腫 (B)	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
		海綿状血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	3	6	5	6	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 (M)	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	1	1	2	1	0	-	-	-	-	-
	精囊	肉腫 (M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	包皮腺	腺癌 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巢	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
黄体腫 (B)		-	-	-	-	-	1	1	0	2	0	
子宮	線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	3	1	2	0	
	ポリープ (B)	-	-	-	-	-	4	1	1	2	4	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	2	1	0	0	0	
	肉腫 (M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	1	
検査動物数			60	80	80	80	80	60	80	80	80	80

(M) 悪性腫瘍、(B) 良性腫瘍、-：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

表 9. 腫瘍性病変：全動物 (5/5)

(投与量：ppm)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	腫瘍名	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000	対照 ^a	0 ^b	100	1000	8000
全動物	子宮	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	1	0	1
		間質細胞肉腫 (M)	—	—	—	—	—	3	3	0	4	0
	子宮頸部	線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	1	0	2
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		間質細胞肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	縦隔リンパ節	形質細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	その他リンパ節	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	3	1	0	1	2	0	1	0	1
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		中間葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	クロム親性細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	4	3	2	0	2	0	0	0	0	0
		皮質紡錘細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腿骨-脛骨 /関節	骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	その他骨/関節	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	耳介	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	1	4	1	2	1	2	1	3	3	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
その他骨格筋	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
皮膚	肛門、皮脂腺腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	骨盤部、 扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
乳腺	腺棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	
胸腔	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ網内系	白血病/リンパ腫/ 細網肉腫 (M)	6	0	13	3	1	15	16	15	18	3	
検査動物数			60	80	80	80	80	60	80	80	80	80

(M) 悪性腫瘍、(B) 良性腫瘍、—：該当せず。

a：基礎飼料群、b：溶媒の1%プロピレングリコール飼料添加群。

統計：Bonferroni 補正を行なった Fisher exact test、有意差なし。

(13) 繁殖毒性及び催奇形性

1) グリホサート酸のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No.T28)

試験機関:

報告書作成年: 2000年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: Wistar系ラット (Alpk:AprSD)、1群雌雄各26匹、

試験開始時約5週齢

投与期間: F0(P)世代 ; 投与開始からF1児離乳までの19週間

F1世代 ; 離乳時からF2児離乳までの19週間

投与方法: 検体を0、1000、3000及び10000 ppmの濃度で飼料に混入し、2世代にわたり自由に摂取させた。

〈用量設定根拠〉

方法及び試験項目: 概要を表3にまとめた。

一般状態及び死亡率; 全検査期間に、全動物について一般状態及び生死を毎日観察した。

体重; 雄については投与開始前、投与期間中は毎週測定した。

雌については投与開始前、交配前期間は毎週、妊娠期間中は妊娠1、8、15及び22日、
哺育期間中は産後1、5、8、15、22及び29日に測定した。

F1動物は、包皮分離または臍開口日に体重を測定した。

摂餌量及び食餌効率; 雄については屠殺時まで毎週、摂餌量を測定した。

雌については交配開始までは毎週、妊娠期間中は妊娠1、8、15及び22日に、哺育期間
中は哺育1、5、8、15、22及び29日に摂餌量を測定した。

食餌効率は、雌雄ともに交配前期間について算出した。

検体摂取量; 体重、摂餌量及び飼料中の検体濃度から、1日当たりの平均検体摂取量を算出した。

交配及び妊娠の確認; 交配は同一群の雌雄を1:1で同居させて行った。翌日臍栓の有無あるいは臍垢
中の精子の有無により交尾を確認した。精子の確認された日を妊娠1日とした。

発情周期； F0(P) 及び F1 世代親動物の雌について、交配前の 3 週間、膣垢を検査し、発情周期日数（長さ）と周期の回数で発情周期を評価した。

精子検査； F0(P) 及び F1 世代親動物の雄について、右遠位精巣上体尾部の精子の数、運動性及び形態を検査した。また、対照群及び 10000 ppm 群の雄について精巣の精子細胞数を計測した。

妊娠、出産及び哺育；分娩日に、各腹の児動物について出産児数、生存児数、死産児数及び性別を調査し、外表及び行動の異常を検査し、体重を測定した。

児動物の生存児数及び一般状態の観察を毎日実施し、児動物体重測定を産後 1, 5, 8, 22 及び 29 日に行った。

交配、妊娠、出産及び哺育期間中の観察に基づき、以下の指標を算出した。

- ・ 妊娠期間 = 膣垢中に精子が認められた日から出産日までの日数
- ・ 交配前期間 = 交配日から膣垢中に精子が認められた日までの日数
- ・ 受胎率 (%) = (妊娠動物数 / 交尾雌動物数) × 100
- ・ 性比 (%) = (出産時生存雄もしくは雌数 / 出産時生存児数) × 100
- ・ 出産時生存率 (%) = (出産時生存児数 / 総出産児数) × 100
- ・ 生後 5 日哺育児生存率 (%)
= [生後 4 日目の生存児数 (間引き前) / 出産時生存児数] × 100
- ・ 生後 22 日離乳率 (%)
= [生後 22 日目の生存児数 / 生後 5 日目の生存児数 (間引き後)] × 100

卵胞の検査； F1 世代親動物の対照群及び 10000 ppm 群の雌について、原始卵胞及び発育小卵胞を検査した。

児動物の性成熟； F1 世代の雄動物については、生後 30 日以降に毎日 1 回、亀頭包皮分離の有無を、雌動物については、生後 30 日以降に毎日 1 回、膣開口の有無について観察した。

臓器重量； 親動物： F0(P) 及び F1 世代の全動物を対象として子宮（卵管及び頸部を含む）、卵巣、精巣（左右）、精巣上体尾部（左右）、精巣上体（尾部を含む、左右）精囊、前立腺、下垂体、副腎、脳、腎臓、肝臓、脾臓の重量を測定し、体重比を算出した。

児動物： F1 世代では生後 29 日目に、児動物の脳、脾臓及び胸腺の重量を測定し、体重比を算出した。

肉眼的病理検査；途中死亡動物を含む F0(P) 及び F1 世代の全ての親動物について、着床痕の検査を含む肉眼的病理検査を実施した。F1 及び F2 児動物のうち生後 18 日齢以上 29 日齢未満の

全ての児動物についても肉眼的病理検査を実施した。

病理組織学的検査；親動物：F0(P) 及び F1 世代の対照群及び 10000 ppm 群の各群 10 匹を対象とし、下垂体、副腎、子宮頸部、子宮、前立腺、凝固腺、精囊、左精巣上体、左精巣、右卵巣、卵管、膣、及び肉眼的病変部について、他の投与群においては交尾が確認されたが妊娠しなかった雌の卵巣、妊娠させなかった雄の精巣、精巣上体、精囊及び前立腺について病理組織学的検査を実施した。

児動物については病理組織学的検査を実施しなかった。

結 果：

親 動 物； 結果の概要を表 4 にまとめた。

一般状態及び死亡率；F0(P) 及び F1 世代とも投与に関連した一般状態ならびに死亡は認められなかった。

F0 世代では、対照群、1000 及び 3000 ppm 群で各 1 例に、10000 ppm 群で 2 例に死亡がみられた。対照群の雄 1 例は、眼球破裂が観察されたため、人道的見地から投与 9 週で屠殺した。1000 ppm 群雌 1 例は、予定日に出産できなかったため、妊娠 27 日目に屠殺した。この動物の子宮には複数の死亡胎児が存在した。3000 ppm 群雌 1 例は難産のため妊娠 23 日に屠殺した。10000 ppm 群の雌 1 例は膣が無開口であることが観察されたため、投与 15 週で屠殺し、雄 1 例は皮下腫瘍が観察されたため、投与 18 週目に屠殺した。

F1 世代では、対照群に 2 例の死亡がみられた。このうち雄 1 例は、事故による傷のために投与 2 週で屠殺した。他の雌 1 例は、予定日に出産できなかったため、妊娠 26 日目に屠殺した。この動物の子宮には死亡胎児 1 例が存在した。

体 重 変 化； F0(P) 世代では、いずれの投与群の雌雄ともに初期体重に対する補正体重に投与の影響は認められなかった。

F1 世代では、10000 ppm 群の雄で 1 週目の体重が対照群に比して低く（対照群に対して 94%）、その後初期体重に対する補正体重は、交配前期間中も対照群に比して低く（対照群に対して 95~98%）、投与 2 週~8 週まで統計学的に有意であった。

雌の 10000 ppm 群、3000 及び 1000 ppm 群雌雄の体重には投与の影響は認められなかった。

妊娠及び哺育期間中における体重変化は、F0(P) 及び F1 世代とも投与の影響は認められなかった。

摂餌量； F0(P) 世代では、いずれの投与群雌雄の摂餌量に投与の影響は認められなかった。F1 世代では、10000 ppm 群の雄で、交配前期間を通して摂餌量の低下（対照群に対して 91～95%）が認められた。雌の 10000 ppm 群、3000 及び 1000 ppm 群雌雄には、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

妊娠期間中及び哺育期間中における摂餌量については、F0(P) 及び F1 世代とも投与の影響は認められなかった。

交配前期間の食餌効率については、F0(P) 世代の雌雄では投与の影響は認められなかった。F1 世代では、10000 ppm 群雄で対照群に比べて高い食餌効率を示し、試験 5～8 週の食餌効率は対照群に対して 107%、9～10 週は 116%、1～10 週は 104%であった。雌の 10000 ppm 群、3000 及び 1000 ppm 群雌雄には、食餌効率に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量； 体重、摂餌量及び飼料中の検体濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量 (mg/kg/day) を表 1 に示した。

表 1. 平均検体摂取量 (mg/kg/day)

投与量 (ppm)	F0 世代				F1 世代			
	雄	雌			雄	雌		
		交配前	妊娠期	授乳期		交配前	妊娠期	授乳期
1000	99.4	104.4	88.6	218.6	116.5	123.3	92.1	237.1
3000	292.6	322.8	271.3	724.1	351.8	370.8	284.5	780.6
10000	984.7	1054.3	889.0	2373.0	1161.0	1218.1	932.7	2476.6

繁殖性に関する指標； F0(P)及び F1 世代とも、交配日数、受胎率及び妊娠期間（日数）に投与に関連した影響は認められなかった。

F1 世代の 10000 ppm 群では妊娠日数に統計学的有意差がみられた。しかしながら、表 2 に示した如く、対照群を含め他の投与群における個体毎の妊娠日数は 22 日あるいは 23 日であったのに対し、10000 ppm 群では妊娠日数は全例が 22 日であった。したがって、F1 世代 10000 ppm 群に認められた統計学的有意差は、偶発的なものであり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 2. F1 世代の妊娠日数

投与群(ppm)		0	1000	3000	10000
親動物数		22	23	21	25
妊娠 期 間	22 日	15 (68.2%)	19 (82.6%)	18 (85.7%)	25** (100%)
	23 日	7 (31.8%)	4 (17.4%)	3 (14.3%)	0** (0.0%)
	平均日数	22.3	22.2	22.1	22.0**

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

発情周期：F0(P) 及び F1 世代の雌動物の発情周期（日数と回数ともに）に投与の影響は認められなかった。

10000 ppm 群の雌動物において、F0(P) 世代では、対照群に比して発情周期回数がやや多く、F1 世代では、対照群に比して発情周期日数がやや短かった。しかし、対照群に対するこれらの差はごくわずかであり、世代にわたる一貫性がみられないことから投与に関連したものとは考えられなかった。

精子検査：F0(P) 及び F1 世代の雄動物について、精巣の精子細胞数、精巣上体中の精子の数、運動性及び形態に対して投与の影響は認められなかった。

卵胞の検査； F1 世代の雌動物の原始卵胞数及び発育卵胞数は、対照群と 10000ppm 群で差がなく、投与の影響は認められなかった。

臓器重量； F0(P) 及び F1 世代ともに臓器重量に投与の影響は認められなかった。

F0(P) 世代では、10000 ppm 群雄で、肝臓及び腎臓の重量補正值に、3000 及び 10000 ppm 群雄で脳の重量補正值に軽度な増加がみられた。しかしながら、肝臓、腎臓ならびに脳の実重量は対照群と同等であり、F0 世代の雌ならびに F1 世代の雌雄に同様の変化がみられていないことから、これら肝臓、腎臓及び脳の重量補正值の軽度増加は投与に関連したものとは考えられなかった。

その他にも統計学的有意差が認められたが、用量相関性がみられないことから投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査； F0(P) 及び F1 世代ではとも投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査； F0(P) 及び F1 世代とも投与に関連した変化は認められなかった。

児動物； 概要を表 4 に示す。

一般状態及び死亡率； F1、F2 世代のいずれにも、投与に関連した一般状態の変化及び死亡は認められなかった。

体重変化； F1 世代では、出生時の体重にはいずれの投与群の雌雄とも差は認められなかった。その後、10000 ppm 群の雌雄で体重増加抑制（雄：対照群に対して 90～92%、雌：対照群に対して 90～91%）が認められ、雄では 8～29 日に、雌では 5～29 日に対照群と比較して有意であった。

F2 世代では、対照群と投与群との間に差はみられなかった。

児動物の性成熟；包皮分離日ならびに膈開口日に投与の影響は認められなかった。

臓器重量；F1 及び F2 世代（生後 29 日目）とも児動物の脳、脾及び胸腺重量に投与の影響は認められなかった。

F1 世代の雌児動物では、胸腺の実重量に対照群に比して軽度低下が認められたが、重量補正值には差がみられないこと、F2 世代児動物の胸腺重量には変動がみられていないことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

その他に認められた統計学的有意差は、用量相関性がみられないこと、変化の程度が小さいことから、投与との関連はないと考えられた。

肉眼的病理検査；F1 及び F2 世代とも投与に関連した変化は認められなかった。

F2 世代の雌児動物において、片側性腎盂拡張の発現が対照群及び他の投与群に比してやや高頻度にみられた。しかしながら、片側性腎盂拡張は Alpk:AP₂SD ラットでは一般的に自然発生する変化であり、その発現頻度は広い変動がみられている。一方、F0 及び F1 世代の親動物、F1 世代の児動物では片側性腎盂拡張の発現頻度が増加がみられていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

以上の結果、グリホサート酸をラットに 2 世代にわたり混餌投与した影響として、親動物については、F1 世代の 10000 ppm 群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。F0(P) 世代では投与の影響は認められなかった。

児動物については、F1 世代の 10000 ppm 群雌雄で体重増加抑制が認められた。

したがって、親動物及び児動物に対する無毒性量は雌雄とも 3000 ppm (雄；F0(P) 世代：292.6 mg/kg/day、F1 世代：351.8 mg/kg/day、雌；F0(P) 世代：322.8 mg/kg/day、F1 世代：370.8 mg/kg/day) と考えられた。また、最高投与量である 10000 ppm でも繁殖に影響は認められなかった。

表 3. 試験方法及び試験項目の要約

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
F0(P)	育 成 (10 週)	1 群雌雄各 26 匹	一般状態及び死亡の有無を毎日観察 体重及び摂餌量を毎週測定 発情周期の検査 (交配前 3 週間)
	交 配 (2 週)	雌雄 1 対 1 で交配、膈垢中の精子の有無により交尾を確認(妊娠 1 日)	交配状況の観察 受胎率を測定
	妊 娠 (3 週)		体重及び摂餌量を毎週測定
	出 産	F1	出産児数、生存児数、死産児数、肉眼的異常、性別及び体重を測定。 出産後に F0 雄動物の臓器重量測定、肉眼的及び病理組織学的検査、精子の検査
	哺 育 (3 週)		哺育児の観察、生存児数、体重、性別、親動物(F0 雌)の体重を出産 0、5、11、16、22 及び 29 日後に測定 摂餌量を毎週測定 選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査
F1	離 乳	29 日目に雌雄各群 26 匹を無作為に選抜し、次世代用とする。	選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査 親動物(F0 雌)の臓器重量測定、肉眼的及び病理組織学的検査
	育 成 (10 週)	(F0(P)世代に準じる)	(F0(P) 世代に準じる) 膈開口/包皮分離日の確認
	交 配 (2 週)	(F0(P)世代に準じる)	(F0(P) 世代に準じる)
	妊 娠 (3 週)	(F0(P)世代に準じる)	(F0(P) 世代に準じる)
	出 産	F2	(F0(P) 及び F1 世代に準じる)
F2	哺 育 (3 週)	(F1 世代に準じる)	(F0(P) 及び F1 世代に準じる)
	離 乳		児動物の肉眼的病理検査 親動物(F1 雌)の臓器重量測定、肉眼的及び病理組織学的検査

表 4. 親動物の試験結果

世 代		F0(P) 親動物				F1 親動物					
投与量 (ppm)		0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000		
動物数	雄	26	26	26	26	26	26	26	26		
	雌	26	26	26	26	26	26	26	26		
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—		
死亡数	雄	1	0	0	1	1	0	0	0		
	雌	0	1	1	1	1	0	0	0		
体重変化 ^{s)}	交配前 ^{a)}	雄	100	99~101	96~101	98~102	100	101~102	97~99	低下 1週: 94 2週以降: 95~98↓	
		雌	100	100~101	98~100	98~101	100	100~102	97~99	98~101	
	妊娠・哺育 ^{a)}	妊娠	100	101~102	98~101	98~102	100	100~101	98~103	100~104	
		哺育	100	99~105	98~101	98~103	100	100~101	98~102	100~102	
摂餌量 ^{s)}	交配前 ^{a)}	雄	100	97~102	94~98	96~101	100	100~103	95~100	低下 91~95↓	
		雌	100	96~102	97~105	97~101	100	100~105	97~103	97~101	
	妊娠・哺育 ^{a)}	妊娠	100	99~103	99	97~101	100	99~100	101~102	100~104	
		哺育	100	92~97	97~101	96~100	100	98~103	103~113	101~110	
交配日数 ^{s)}		2.88	2.46	2.65	2.31	3.73	2.72	3.33	3.15		
妊娠動物数 ^{d)}		23	22	22	24	22	23	21	25		
全胚吸収動物数		2	0	1	1	1	1	2	0		
生存胎児出産動物数 ^{f)}		21	22	21	23	21	22	19	25		
受胎率 (%) ^{f)}		88.5	84.6	84.6	92.3	84.6	88.5	80.8	96.2		
妊娠期間 (日) ^{s)}		22.3	22.3	22.2	22.2	22.3	22.2	22.1	22.0**		
着床数/腹 ^{f)}		13.3	12.7	13.1	13.0	11.1	11.9	12.4	12.6		
着床後胚損失率 (%) ^{f)}		4.2	6.5	8.6*	2.9	2.5	5.5	2.2	3.7		
精子検査	精巣上部 尾部	運動精子率(%)	95.9	81.5	83.5	85.0	78.1	82.7	79.7	78.9	
		総精子数	131	112	117	138	112	129	116	103	
		gあたりの精子数	513	469	477	556	444	503	447	419	
		正常精子率(%)	97.9	98.1	95.9	97.9	99.0	99.0	98.9	99.2	
	異常精子率(%)	2.1	1.9	4.1	2.1	1.0	1.0	1.1	0.8		
	精 巢	総精子数	96	/	/	92	96	/	/	92	
gあたりの精子数		56	/	/	55	56	/	/	55		
発情周期 ^{f)}	長さ (日数)	3.97	4.38	3.88	3.67	4.26	4.12	4.05	3.94**		
	回 数	4.73	4.46	4.88	5.38*	4.35	4.46	4.62	4.50		
卵胞検査 (原始卵胞+発育卵胞数)		/	/	/	/	51.3	/	/	53.6		
屠殺時体重 ^{a)}	雄	100	98	96	98	100	102	96	95		
	雌	100	100	97	99	100	103	99	101		
臓器重量	雄	脳	重量補正值	100	101	↑102	↑102	100	100	100	100
			体重比	100	103	↑105	105	100	100	103	105
		右精巣上部尾部	実重量	100	↓↓92	96	99	100	103	102	100
			重量補正值	100	↓93	96	99	100	102	102	102
	腎臓	重量補正值	100	102	101	↑104	100	99	100	102	
		実重量	100	99	97	102	100	100	94	↓92	
	肝臓	重量補正值	100	102	101	↑↑105	100	98	99	98	
		実重量	100	107	93	100	100	↑↑113	107	93	
	下垂体	重量補正值	100	107	93	100	100	↑113	107	93	
		実重量	100	107	93	100	100	↑113	107	93	
雌	脳	体重比	100	100	↑103	102	100	97	100	98	
	腎臓	実重量	100	99	↓95	98	100	102	100	102	
肉眼的病理検査		—	—	—	—	—	—	—	—		
病理組織学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—		

a) : 対照群に対する変動率で示した、— : 特記すべ所見なし。

f) : Fisher の検定、fT) : Freeman/Tukey test、s) : Student's t-test、

* : p<0.05, ** : p<0.01, ↑↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01

表 5. 児動物の試験結果

世 代		F1 児動物				F2 児動物				
投与量 (ppm)		0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000	
腹数		21	22	21	23	22	23	21	25	
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—	
出産児数/腹 ^{f)}		12.8	11.9	12.0	12.5	10.9	11.4	12.1	12.2	
生 ^{f)} 存 率 (%)	出産時	94.9	96.5	99.1*	97.2	95.0	96.3	98.7*	96.9	
	5 日目	89.3	88.4	92.7	94.8**	96.2	90.2*	93.0*	93.5	
	22 日目	88.8	85.8	92.7	93.2*	95.8	90.2*	92.7	93.5	
	29 日目	88.8	85.8	92.7	93.2*	95.5	90.2	92.7	93.5	
性 比	出生時 (雄%) ^{f)}	53.8	50.6	53.2	50.0	49.9	46.3	55.9	54.7	
	22 日 (雄%) ^{f)}	52.3	54.6	55.2	50.8	50.6	48.3	51.1	57.3	
体 重 (g) 補 正 体 重	雄	1 日目	5.6	6.1	6.0	6.1	6.3	6.3	6.3	6.2
		5 日目	9.2	9.1	9.9	8.5	9.7	9.9	9.3	9.5
		8 日目	13.8	13.4	13.2	12.6*	14.3	14.7	13.8	14.2
		15 日目	26.8	26.1	25.8	24.6*	27.4	28.3	26.4	27.5
		22 日目	43.4	42.4	41.4	39.2*	44.5	46.2	43.1	44.9
	雌	29 日目	81.7	79.5	79.6	74.6*	83.0	86.0	80.6	82.8
		1 日目	5.4	5.8	5.6	5.7	6.1	5.9	5.9	5.8
		5 日目	9.0	8.5	8.4	8.1**	9.3	9.6	9.1	9.1
		8 日目	13.3	12.8	12.4	12.1**	13.8	14.2	13.4	13.7
		15 日目	26.1	25.2	24.5	23.8*	26.7	27.5	25.8	26.5
同 ^{s)} 腹 児 重 量 (g)	22 日目	41.9	40.3	39.4	37.7*	42.7	44.8	41.8	42.9	
	29 日目	77.1	74.0	74.1	69.9**	77.7	80.6	75.6	77.4	
	1 日目	66.9	67.4	67.9	70.7	62.8	65.7	71.3	70.4	
	5 日目	90.9	91.2	93.3	92.0	93.7	94.8	108.4	100.5	
	8 日目	139.9	131.7	138.0	139.6	137.7	140.9	159.6	150.7	
	15 日目	272.8	252.2	267.4	268.8	262.5	269.0	303.4	288.8	
性 成 熟	雄	包皮分離 (日) ^{f)}	47.1	46.6	47.2	48.0				
	雌	膈開口 (日) ^{f)}	35.3	35.3	35.2	35.9				
屠殺時体重 ^{a)}	雄		100	99	102	96	100	101	95	
	雌		100	96	94	92	100	101	95	
臓 器 重 量 ^{a,s)}	雄	脳 実重量	100	102	↑103	101	100	↑103	99	
		重量補正值	100	↑103	↑↑103	102	100	↑103	101	
	雌	脳 体重比	100	105	105	↑106	100	98	103	
		胸腺 実重量	100	92	93	↓87	100	98	95	
肉眼的病理検査										
腎臓:		雄	6/59	6/56	4/58	8/62	4/49	3/53	7/53	
片側性腎盂拡張		雌	4/57	1/54	1/55	4/63	3/58	1/58	2/57	
									8/70	
									9/69	

a): 対照群に対する変動率を示した、—: 特記すべき所見なし。

f): Fisher の検定、fT): Freeman/Tukey test、s): Student's t-test、

*: p<0.05, **: p<0.01, ↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01

2) グリホサート酸のラットを用いた経口投与による催奇形性試験

(資料 No.T29)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: Wistar 系 (Alpk:Ap_rSD) 妊娠ラット、1群 24 匹

試験開始時約 11 週齢、試験開始時体重: 約 210~303g

投与期間: 10 日間 (妊娠 7 日~16 日、1995 年 5 月~6 月)

投与方法: 検体を蒸留水に溶解し、0、250、500 及び 1000 mg/kg の用量で、同系の雄動物と交配した妊娠ラットに、妊娠 7 日目から 16 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した (1mL/100g)。なお、膣垢中に精子の認められた日を妊娠 1 日とした。

<投与量設定根拠>

試験項目:

親動物; 一般状態、生死及び流産について毎日観察し、体重を妊娠 1、4、7~16、19 及び 22 日目に測定した。摂餌量は妊娠 4、7、10、13、16、19 及び 22 日目に測定した。妊娠 22 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、妊娠子宮重量、着床数、着床位置、早期・後期吸収胚数、流産数、生存及び死亡胎児数を調べた。

生存胎児; 体重の測定、性別の判定を行い、外表 (口腔内を含む) 検査、内臓検査及び骨格検査を実施して大異常 (奇形)、小異常 (異常) 及び変異の有無を調べた。さらに前後肢の骨化状態についても調べた。

結 果：概要を表に示す。

[母動物]

対照群の母動物 1 匹は誤投与したため、妊娠 7 日目に屠殺した。他の母動物は全て計画屠殺まで生存した。

いずれの投与群においても、母動物の一般状態、体重変化、摂餌量、剖検所見に投与に関連した変化は認められなかった。

また、着床所見、妊娠子宮重量、平均生存胎児数にも投与に関連した変化は認められず、死亡胎児もみられなかった。

[胎児動物]

胎児の性比及び体重に投与による影響は認められなかった。

外表奇形として 500 mg/kg 群の 1 例に後肢多指症が、対照群の 1 例に脳瘤、上顎骨短縮、口唇裂、小眼球、後肢異常回転が、内臓奇形として 1000 mg/kg 群で全内臓逆位及び水尿管（それぞれ 1 例）が、骨格奇形として 250 mg/kg 群の 1 例に第 3 腰椎弓未骨化と第 12、13 胸椎間の過剰椎弓がみられたが、散発的な発現であることから投与の影響とは考えられなかった。

内臓異常として肝嚢胞、腎盂拡張、尿管拡張が散発的にみられ、変異として尿管の屈曲が対照群を含め各群に同程度に観察されたことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

骨格異常及び変異、ならびに前肢及び後肢の骨化の程度にも投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、母動物では 1000 mg/kg 群でも一般状態、体重変化、摂餌量、着床所見及び妊娠子宮重量に投与の影響が認められなかったことから、母動物の無毒性量は 1000 mg/kg であると考えられた。

胎児動物では 1000 mg/kg 群においても胎児体重、外表、内臓及び骨格検査に投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は 1000 mg/kg であると考えられた。また、胎児に対して催奇形性は認められなかった。

表

投与量(mg/kg/day)		0	250	500	1000
1群当たりの動物数		24	24	24	24
親	死亡数	1 ^b	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重 ^{a,s}	—	0~+1%	0~+2%	0~+1%
	摂餌量 ^{a,s}	—	-1~+7%	0~+5%	-5~+3%
	肉眼的病理所見	—	—	—	—
	妊娠率(%) ^f	22/24 (92)	24/24 (100)	23/24 (96)	24/24 (100)
	全胚吸収母動物数 ^f	0	0	0	1
	生存胎児を持つ母動物数 ^f	22	24	23	23
	妊娠子宮重量(g) ^s	89.7	87.2	91.3	89.9
動物所見 (/腹)	黄体数 ^s	15.8	15.7	15.5	15.5
	着床数 ^s	14.4	12.9*	14.1	13.6
	着床前胚損失率(%) ^f	8.7	18.0	8.8	12.0
	着床後胚損失率(%) ^f	9.9	4.0	7.8	5.8
	早期子宮内死亡率(%) ^f	8.7	3.4	6.2	5.5
	後期子宮内死亡率(%) ^f	1.3	0.5	1.6	0.3
	生存胎児数 ^s	12.9	12.4	13.1	12.9
	性比(雄%) ^f	51.9	54.1	53.3	51.0
胎児 外表 /内 動 臓 検 査	同腹児体重(g) ^s	62.4	61.2	64.3	63.6
	胎児体重(g) ^s	4.86	5.02	4.95	4.96
	奇形胎児発生数 ^s (%)	1/284 (0.4)	0/297 (0)	1/301 (0.3)	2/296 (0.7)
	腹あたりの平均胎児発生率 ^f	0.3	0	0.4	0.8
	腹発生数 ^s (%)	1/22 (4.5)	0/24 (0)	1/23 (4.3)	2/23 (8.7)
	外表所見:				
	脳瘤	1	0	0	0
	上顎骨短縮	1	0	0	0
	口唇裂	1	0	0	0
	小眼球	1	0	0	0
後肢多指症	0	0	1	0	
後肢異常回転	1	0	0	0	
内臓所見:					
全内臓逆位	0	0	0	1	
尿管	0	0	0	1	
異常胎児発生数 ^s (%)	2/284 (0.7)	2/297 (0.7)	4/301 (1.3)	2/296 (0.7)	
腹あたりの平均胎児発生率 ^f	0.6	0.6	1.4	0.8	
腹発生数 ^s (%)	2/22 (9.1)	2/24 (8.3)	4/23 (17.4)	2/23 (8.7)	
肝嚢胞	1	0	3	1	
腎盂拡張(中程度)	0	0	0	1	
尿管拡張(軽度)	1	2	1	0	
変異胎児発生数 ^s (%)	27/284 (9.5)	25/297 (8.4)	24/301 (8.0)	17/296 (5.7)	
腹あたりの平均胎児発生率 ^f	9.8	8.8	7.1	6.1	
腹発生数 ^s (%)	12/22 (54.5)	11/24 (45.8)	13/23 (56.5)	9/23 (39.1)	
尿管の屈曲	27	25	24	17	

—: 特記すべき所見なし

a: 未妊娠動物及び全胚吸収動物を除く

b: 誤投与したため妊娠7日目に屠殺

f: Fisher's exact test (*:p<0.05, **:p<0.01)

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

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

		投与量(mg/kg/day)	0	250	500	1000
		奇形胎児発生数 ^s (%)	1/284 (0.4)	1/297 (0.3)	1/301 (0.3)	0/296 (0)
		腹あたりの平均胎児発生率 ^f	0.3	0.3	0.4	0
		腹発生数 ^s (%)	1/22 (0.5)	1/24 (0.4)	1/23 (0.4)	0/23 (0)
		頭蓋の肉眼的奇形	1	0	0	0
		上顎骨短縮	1	0	0	0
		第3腰椎弓未骨化	0	1	0	0
		第12,13胸椎間の過剰椎弓	0	1	0	0
		後肢多指症	0	0	1	0
胎	骨 ^s	異常胎児発生数 ^s (%)	60/284 (21.1)	55/297 (18.5)	60/301 (19.9)	51/296 (17.2)
		腹あたりの平均胎児発生率 ^f	21.1	18.7	20.2	17.1
		腹発生数 ^s (%)	18/22 (81.8)	21/24 (87.5)	21/23 (91.3)	20/23 (87.0)
		頭頂骨部分的骨化	0	0	1	1
	格	頭頂骨間と頭頂骨の間に縫合骨	2	0	1	1
		第3頸椎弓部分的骨化	3	1	0	1
	検	第4頸椎弓部分的骨化	4	4	0	2
		第5頸椎弓部分的骨化	5	1	1	4
		第6頸椎弓部分的骨化	2	1	0	0
		第1頸椎弓低形成	0	0	0	1
		第2頸椎弓低形成	0	0	0	1
		第4頸椎弓低形成	0	0	0	1
		第6頸椎弓低形成	0	0	0	1
		第7頸椎弓低形成	0	0	0	1
	査	第7頸椎椎体二分	0	0	0	1
		第4頸椎椎体未骨化	4	12	4	6
		第5頸椎椎体未骨化	1	4	1	3
		第6頸椎椎体未骨化	2	1	0	1
		第7頸椎椎体未骨化	0	1	1	0
		第7頸椎横突起完全骨化	5	4	5	4
		頸肋	2	0	1	0
		第13胸椎弓低形成	0	1	0	0
	物	第4胸椎椎体二分	1	0	0	1
		第6胸椎椎体二分	0	0	1	0
		第7胸椎椎体二分	0	0	1	1
		第9胸椎椎体二分	0	0	0	1
		第10胸椎椎体二分	1	0	1	1
		第11胸椎椎体二分	0	3	2	0
		第12胸椎椎体二分	1	3	1	0
		第13胸椎椎体二分	3	1	2	3
		第12胸椎椎体部分的骨化	1	2	3	3
		第13胸椎椎体部分的骨化	2	1	0	1
		第2胸椎半椎体未骨化	1	0	0	1
		第4胸椎半椎体部分的骨化	1	0	0	1
		第13胸椎半椎体部分的骨化	1	0	1	2
		第4腰椎横突起完全骨化	10	9	9	3
		第5腰椎横突起部分的骨化	2	5	2	3
		第6腰椎横突起部分的骨化	3	3	1	3
		第1胸骨分節二分	1	0	3	0
		第2胸骨分節二分	0	1	2	0
		第4胸骨分節二分	0	1	2	1

f: Fisher's exact test (**:p<0.05, **:p<0.01)

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

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

		投与量(mg/kg/day)	0	250	500	1000
胎 児 動 物	骨 ^s 格 検 査	第2胸骨分節異常配列	1	1	1	0
		第5胸骨分節異常配列	4	1	3	2
		第5胸骨分節未骨化	3	3	3	1
		第2胸骨分節部分的骨化	2	0	0	1
		第6胸骨分節部分的骨化	1	1	1	0
		第2胸骨分節軽度異常配列	0	2	1	2
		第3胸骨分節軽度異常配列	2	3	2	2
		第4胸骨分節軽度異常配列	5	5	3	4
		第5胸骨分節軽度異常配列	13	8	13	6
		過剰肋骨：正常な長さの第14肋骨	0	0	0	1
	過剰肋骨：短い第14肋骨	9	12	8	16	
	変異胎児発生数 ^s (%)	208/284 (73.2)	199/297 (67.0)	200/301 (66.4)	202/296 (68.2)	
	腹あたりの平均胎児発生率 ^f	72.8	66.3	64.9	67.0	
	腹発生数 ^s (%)	22/22 (100)	24/24 (100)	23/23 (100)	23/23 (100)	
	歯状未骨化	51	47	52	46	
	第2頸椎椎体未骨化	78	71	80	79	
	第3頸椎椎体未骨化	18	17	12	11	
	第7頸椎横突起部分的骨化	49	61	51	55	
	頸椎腹結節未骨化	18	5**	5**	5**	
	第5胸骨分節部分的骨化	63	69	84	55	
	第5胸骨分節二分	52	61	54	50	
	踵骨未骨化	118	89**	102	103	
	前後肢の骨化状態 (腹当りの評点 ^s)	前肢 後肢	3.96 4.17	3.79* 4.02	3.90 4.18	3.95 4.24

f: Fisher's exact test (*:p<0.05, **:p<0.01)

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

3) グリホサート酸のウサギを用いた経口投与による催奇形性試験

(資料 No.T30)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

[GLP 対応]

検体の純度: グリホサート酸

試験動物: ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ、1群各 20 匹

試験期間: 1996年1月1日～1996年2月9日

投与期間 13 日間 (妊娠 8 日～20 日)

投与方法: 検体は蒸留水に溶解し、0、100、175 及び 300 mg/kg の用量で、同系の雄動物と交配した妊娠ウサギに妊娠 8 日目から 20 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した (2mL/kg)。

なお、交尾が観察された日を妊娠 1 日目とした。

<投与量の設定>

試験項目:

親動物: 一般状態及び生死について毎日観察し、体重を妊娠 4、8～20、23、26 及び 30 日に測定した。摂餌量は妊娠 8、11、14、17、23、26 及び 30 日に測定した。妊娠 30 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、妊娠子宮重量、早期・後期子宮内死亡数、流産数、生存及び死亡胎児数を調べた。

生存胎児: 体重の測定、性別の判定を行い、外表 (口腔内を含む) 検査、内臓検査、ならびに骨格検査を実施して大異常 (奇形)、小異常 (異常) 及び変異の有無を調べた。さらに前後肢の

骨化状態についても調べた。

結果：表 1 に親動物の結果概要を、表 2 に胎児動物の結果概要を示した。

[親動物]

途中死亡動物は、対照群に 1 例、100、175 及び 300 mg/kg 群に各 2 例観察された。これらの動物は、投与期間中に体重及び摂餌量の減少がみられ、一般状態の悪化により流産したため屠殺した。また、投与に関連した剖検所見はいずれの動物にも認められなかった。

[申請者注]：

一般状態の変化として、300 mg/kg 群で下痢症状、生殖器周囲の汚れ、糞量減少が対照群に比べて高頻度に認められた。175 mg/kg 群でも糞量減少と下痢症状が高頻度に認められた。100 mg/kg 群では一般状態に投与の影響は観察されなかった。

体重変化では、175 及び 300 mg/kg 群で平均体重の低下がみられた。そのうち 300 mg/kg 群の 3 例は群内の他動物より体重低下が顕著であった。

投与終了後の体重変化については、顕著な体重低下みられた 300 mg/kg 群の 1 例を除き、回復がみられた。

100 mg/kg 群では体重変化に投与の影響は認められなかった。

摂餌量は、175 及び 300 mg/kg 群で投与に関連した減少が認められた。100 mg/kg 群では、対照群との間に差はみられなかった。

肉眼的病理検査では、投与に関連した変化は認められなかった。

また、着床所見、妊娠子宮重量、平均生存胎児数にも投与に関連した変化は認められなかった。

[胎児動物]

300 mg/kg 群の平均胎児体重は対照群と比較して減少がみられ、投与に関連した変化であった。300 mg/kg 群の 2 腹では平均胎児体重が特に低く、これらがこの群における平均胎児体重低下をもたらしたと考えられる。

雄胎児比が 175 mg/kg 群で対照群に比べて高値であったが、用量相関性がみられないことから投与に関連したものではないと考えられた。

外表奇形として 300 mg/kg 群の 1 例に脳瘤が、対照群の 2 例のうち 1 例に猿頭症が、1 例に上顎骨短縮、下顎骨短縮、口蓋裂、口唇裂、鼻欠損及び前肢の顕著な彎曲がみられ、内臓奇形として 300 と 100 mg/kg 群の各 1 例に心の単心室、大動脈拡張及び肺動脈低形成が、対照群の 1 例に内水頭症、心動脈幹遺残及び大動脈拡張が認められ、骨格奇形として 300 mg/kg 群の 1 例に頭骨の肉眼的奇形が、対照群の 3 例のうち 1 例に猿頭症、1 例に上顎骨癒合、上顎骨短縮及び前肢第 1 指低形成が他の 1 例に腰椎骨数の減少が認められたが、その発現は散発的であることから、投与に関連した変化ではなかった。

また、認められた外表及び内臓異常所見についても投与群と対照群との間で差はみられず、投与の影響は認められなかった。

骨格異常として、300 mg/kg 群で第 7 頸椎横突起の部分的骨化、第 7 腰椎横突起の未骨化及び第 6 胸骨分節の部分的骨化に頻度増加が認められ、加えて骨格異常を有する胎児数も対照群に比して有意であった。

100 mg/kg 群において骨格異常を有する胎児数が対照群に比べて高値であったが、それぞれの骨格異常所見については対照群と比較して統計学的有意差はみられなかった。従って、投与に関連したものではないと考えられた。

骨格変異として、300 mg/kg 群で歯状突起の部分的骨化及び 27 仙椎前脊椎の胎児発現数に増加傾向（統計学的に有意ではない）が認められ、加えて骨格変異を有する胎児数も対照群に比して有意であった。

175 mg/kg 群で短い第 13 肋骨過剰に頻度増加がみられたが、用量相関性がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

前肢及び後肢の骨化程度については、300 mg/kg 群で有意差はみられないものの軽度な骨化遅延がみられた。

これらのことから、300 mg/kg 群では骨格異常と変異ならびに軽度な骨化遅延の傾向がみられたが、これらは投与による母動物毒性に関連した変化と考えられた。

以上の結果より、グリホサート酸を妊娠ウサギに投与した場合の影響として、親動物では 175 及び 300 mg/kg 群で摂餌量の減少、下痢症状及び糞量減少とそれに伴う体重低下が認められた。

胎児動物では、300 mg/kg 群で母動物毒性に随伴した胎児体重の減少及び軽度な骨格異常と変異がみられ、さらに前後肢の軽度な骨化遅延の傾向が認められた。

従って、無毒性量は親動物では 100 mg/kg、胎児では 175 mg/kg と考えられた。最高投与量である 300 mg/kg でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

〔申請者注〕：

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

表

投与量(mg/kg/day)		0	100	175	300	
1群当たりの動物数		20	20	20	20	
親	死亡数	1	2	2	2	
	一般状態	糞量減少	3	3	9	9
		下痢症状	4	5	11	19
		生殖器周囲の汚れ	2	2	3	11
	体重 ^{a,s}	妊娠 9 日目	100	100	100	99
		妊娠 16 日目	100	100	98	97↓
		妊娠 20 日目	100	99	98	96↓↓
		妊娠 23 日目	100	99	97↓	95↓↓
		妊娠 30 日目	100	100	99	97
	摂餌量 ^{a,s}	妊娠 4-8 日	100	93	90	103
		妊娠 8-11 日	100	93	86↓	81↓↓
		妊娠 17-20 日	100	95	81↓	65↓↓
		妊娠 20-23 日	100	95	97	93
		妊娠 26-30 日	100	108	121↑	128↑
	肉眼的病理検査		—	—	—	—
動	妊娠動物数 ^s (%) ^f	18/20 (90)	20/20 (100)	19/20 (95)	19/20 (95)	
	流産数 ^s	1	2	1	2	
	全胚吸収母動物数 ^s	0	0	1	0	
	生存胎児を持つ母動物数 ^s	17	18	17	17	
	妊娠子宮重量(g) ^s	580	520	493	505	
	物 床 所 見 (/腹)	黄体数 ^s	10.8	11.0	11.1	11.2
着床数 ^s		9.65	9.00	9.12	9.82	
着床前胚損失率(%) ^f		10.7	18.2	18.1	12.8	
着床後胚損失率(%) ^f		11.7	9.5	12.1	13.6	
早期子宮内死亡率(%) ^s		6.2	7.5	8.1	11.0	
後期子宮内死亡率(%) ^s		5.5	1.9	4.0	2.5	
生存胎児数 ^s		8.41	8.17	7.94	8.47	

— : 特記すべき所見なし。

a : 体重及び摂餌量は対照群に対する変動率(%)で示した。

f: Fisher's exact test

s: Student's t-test (↑↓:p<0.05、↑↑↓↓:p<0.01)

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

投与量(mg/kg/day)		0	100	175	300
1群当たりの動物数		17	18	17	17
胎 児 外 表 / 動 内 臓 物 検 査	性 比(雄 %) ^f	40.8	46.2	57.6**	44.8
	同腹児体重(g) ^s	371	350	333	337
	胎児体重(g) ^s	44.4	43.3	43.2	40.7*
	奇形胎児発生数 ^s (%)	2/143 (1.4)	1/147 (0)	0/135 (0)	2/144 (1.4)
	腹あたりの平均胎児発生率(%) ^f	2.0	0.8	0	1.0
	腹発生数 ^s (%)	2/17 (11.8)	1/18 (0)	0/17 (0)	2/17 (11.8)
	外表所見：				
	猿頭症	1	0	0	0
	脳瘤	0	0	0	1
	上顎骨短縮	1	0	0	0
	下顎骨短縮	1	0	0	0
	口唇裂	1	0	0	0
	口蓋裂	1	0	0	0
	鼻欠損	1	0	0	0
	前肢の顕著な彎曲	1	0	0	0
内臓所見：					
内水頭症	1	0	0	0	
心臓：動脈幹遺残	1	0	0	0	
心臓：単心室	0	1	0	1	
大動脈拡張	1	1	0	1	
肺動脈低形成	0	1	0	1	
異常胎児発生数 ^s (%)	12/143 (8.4)	7/147 (4.8)	9/135 (6.7)	11/144 (7.6)	
腹あたりの平均胎児発生率(%) ^f	9.6	5.3	8.1	8.1	
腹発生数 ^s (%)	8/17 (47.1)	5/18 (27.8)	8/17 (47.1)	7/17 (41.2)	
外表所見：					
鼻孔閉鎖	1	0	0	0	
前肢の彎曲（軽度）	1	0	0	0	
曲尾（軽度）	1	0	0	0	
内臓所見：					
心臓：心室壁の肥厚	0	1	0	1	
正常位置からの逸脱 (左鎖骨下動脈と近接)	0	0	0	1	
肺：副葉の欠損	1	0	0	1	
副葉低形成	1	1	0	0	
腹水貯留	1	1	0	0	
肝臓：嚢胞	6	2	5	6	
退色域	2	0	2	1	
淡色	0	0	0	2	
胆嚢：二葉性	0	0	1	0	
副脾	0	3	1	0	
腎形成不全 (中央部で閉鎖)	1	0	0	0	
腎盂拡張	1	0	0	0	
卵巣嚢胞	3	0	0	1	

f: Fisher's exact test (*:p<0.05, **:p<0.01)

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

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

投与量(mg/kg/day)		0	100	175	300	
1群当たりの動物数		17	18	17	17	
胎	骨 ^s	奇形胎児発生数 ^s (%)	3/143 (2.1)	0/147 (0)	0/135 (0)	1/144 (0.7)
		腹あたりの平均胎児発生率(%) ^f	2.9	0	0	0.5
		腹発生数 ^s (%)	2/17 (11.8)	0/18 (0)	0/17 (0)	1/17 (5.9)
	骨 ^s	猿頭症	1	0	0	0
		頭蓋の肉眼的奇形	0	0	0	1
		上顎骨癒合	1	0	0	0
		上顎骨短縮	1	0	0	0
		腰椎骨数減少	1	0	0	0
		前肢第1指低形成	1	0	0	0
	骨 ^s	異常胎児発生数 ^s (%)	58/143 (40.6)	82*/147 (55.8)	59/135 (43.7)	79*/144 (54.9)
腹あたりの平均胎児発生率(%) ^f		38.9	55.7	43.5	56.4*	
腹発生数 ^s (%)		16/17 (94.1)	18/18 (100)	16/17 (94.1)	17/17 (100)	
児	格	鼻骨形成不全	1	0	0	0
		頭頂骨に穴形成	5	2	0	4
		前上顎骨形成不全	1	0	0	0
		前頭骨と鼻骨間の縫合	2	4	0	3
		頭頂骨間と頭頂葉との縫合	0	0	1	0
		鼻骨間の縫合	0	1	1	0
		頭頂骨の縫合	0	0	0	1
		大泉門の軽度拡張	2	0	0	0
		小泉門の軽度拡張	0	0	0	1
		頭蓋骨頭頂骨癒合	0	0	1	1
	検	舌骨形成不全	9	13	7	10
		舌骨部分的骨化	1	0	0	0
		第2頸椎弓部分的骨化	0	0	1	0
		頸椎腹結節二分	1	0	0	0
		第7頸椎椎体二分	0	0	1	0
		第3頸椎椎体部分的骨化	1	0	0	0
		第2頸椎弓椎体癒合	1	0	0	0
		第3頸椎弓椎体癒合	1	0	0	0
		第4頸椎弓椎体癒合	1	0	0	0
		第5頸椎弓椎体癒合	1	0	0	0
	査	第3頸椎半椎体未骨化	1	0	0	0
		頸椎横突起完全骨化	0	2	2	2
		第7頸椎横突起部分的骨化	1	2	3	8*
		頸肋	1	1	3	0
		第8胸椎弓低形成	1	0	0	0
		第3胸椎半椎体未骨化	0	1	0	0
		第7胸椎半椎体未骨化	1	0	0	0
		第4腰椎椎体二分	0	0	1	0
		第4腰椎半椎体部分的骨化	0	0	1	0
		第2腰椎横突起完全骨化	0	1	0	0
第3腰椎横突起完全骨化	9	16	8	9		
第4腰椎横突起未骨化	1	1	1	2		
第5腰椎横突起未骨化	1	0	1	2		
第6腰椎横突起未骨化	1	0	0	1		
第7腰椎横突起未骨化	4	1	3	14*		

f: Fisher's exact test (*:p<0.05, **:p<0.01)
s: Student's t-test (*:p<0.05, **:p<0.01)

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

		投与量(mg/kg/day)	0	100	175	300
胎 児 動 物	骨 格 検 査	尾椎椎体軽度癒合	0	0	1	0
		脊椎：仙椎前椎骨数 25	1	0	0	0
		脊椎：仙椎前椎骨数 28	1	0	0	1
		第 5 胸骨分節二分	2	3	0	0
		第 1～5 胸骨腹側分節形成不全	0	0	2	1
		第 5 胸骨分節の顕著な異常配列	1	1	0	0
		第 5 胸骨分節未骨化	18	14	10	10
		第 6 胸骨分節未骨化	1	0	2	1
		第 1 胸骨分節部分的骨化	1	0	0	0
		第 6 胸骨分節部分的骨化	4	9	9	16**
		第 2 胸骨分節軽度異常配列	1	0	0	0
		第 4 胸骨分節軽度異常配列	1	1	0	0
		第 5 胸骨分節軽度異常配列	0	2	0	1
		第 1 胸骨分節中央過剰骨化	1	2	1	0
	第 1 胸骨分節中央過剰骨化二分	1	0	0	0	
	第 1,2 胸骨分節癒合	1	0	0	0	
	第 2,5 胸骨分節癒合	1	0	0	0	
	第 3,4 胸骨分節癒合	1	1	1	1	
	第 4,5 胸骨分節癒合	2	3	4	1	
	第 1 胸骨分節中央癒合過剰骨化	0	1	0	0	
	第 8 肋骨分枝	0	0	0	1	
	第 8 肋骨波状肋骨	1	0	0	0	
	第 1 肋骨短縮	0	0	1	0	
	第 1 肋骨中央部肥厚	0	1	0	0	
	第 13 肋骨過剰 (正常な長さで波状)	2	3	1	3	
	第 13 肋骨過剰 (短小で波状)	12	23	14	14	
	第 13 肋骨過剰 (不完全で二分)	1	0	0	1	
	骨盤帯非対称配列	5	3	4	5	
距骨未骨化	1	0	0	1		
		変異胎児発生数 ^s (%)	119/143 (83.2)	129/147 (87.8)	116/135 (85.9)	132*/144 (91.7)
		腹あたりの平均胎児発生率(%) ^f	83.4	88.2	85.2	91.7
		腹発生数 ^s (%)	17/17 (100)	18/18 (100)	17/17(100)	17/17 (100)
		歯状突起部分的骨化	50	55	47	62
		第 1 仙椎非対称発育	20	17	17	23
		第 2 仙椎非対称発育	25	31	31	36
		脊椎：仙椎前椎骨数 27	23	29	26	37
		第 5 胸骨分節部分的骨化	62	67	47	60
		第 13 肋骨過剰 (正常な長さ)	59	56	57	63
		第 13 肋骨過剰 (短小)	13	24	24*	21
前後肢の骨化状態 (腹当りの評点 ^s)		前肢	2.88	2.97	2.89	3.05
		後肢	1.07	1.08	1.03	1.18

f: Fisher's exact test (*:p<0.05, **:p<0.01)

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