

プロパモカルブの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

についての御意見・情報の募集結果について（案）

1. 実施期間 平成21年1月23日～平成21年2月21日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>【意見】 毒性試験データの詳細をすべて公開した上、提案されたプロパモカルブ塩酸塩のADI 0.29 mg/kg体重/日を再検討すべきである。</p> <p>【理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 食品衛生研究53巻1号（2003）によれば、H4年10月の食品衛生調査会のプロパモカルブ評価は、ラットによる2年間の反復投与試験結果を踏まえ、無毒性量は7.3 mg/kg/日、ADIは0.073 mg/kg/日となっている。 2. 農薬評価書案記載の（5）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）によれば、 <ol style="list-style-type: none"> (1)1,000 ppm（平均検体摂取量36.5 mg/kg/day）投与群の雄で肝細胞変性/壊死の発生頻度が有意に高かったが、血液生化学検査においてこの所見に関連した項目に変化がみられなかったことなどから、検体投与の影響ではないと考えられた。 (2)200 ppm（平均検体摂取量7.3 mg/kg/day）以上投与群の雌で肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度が有意に高かったが、対照群の発生頻度が低かったためであり、検体投与の影響ではないと考えられた。 (3)腫瘍性病変では、皮下組織の線維肉腫の発生頻度が40（平均検体摂取量1.4 mg/kg/day）及び1,000 	<p>【回答】</p> <p>理由1. に記載されているラットの2年間反復投与試験は、農薬評価書（案）II.11.(5)2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②と同一の試験であると思われます。試験の詳細は、別紙1のとおりです。</p> <p>農薬専門調査会では、理由2. に記載されている(1)～(3)について、以下のように判断しています。</p> <p>・(1)について</p> <p>各投与群（0、40、200、1,000 ppm）における雄の肝細胞変性/壊死の発生頻度は、それぞれ2/60、2/60、4/60、9*/60でした。一方、血液生化学検査において肝毒性の指標であるALT、AST、ALP[※]等の項目が測定されていますが、雄では、全投与群でALT及びASTに対照群との有意差はみられず、ALPは1,000 ppm投与群で一過性の上昇がみられたのみでした。また、雌での発生頻度は、対照群から順にそれぞれ7/60、3/60、2/60、1/60であり、対照群が最も高い発生頻度を示しました。本試験でも対照群の雌で7例認められたように、本所見は加齢に伴い観察される病変の1つであると考えられています。</p> <p>また、本所見に関する参考資料として、別紙2の試験が追加提出されており、本試験の最高用量1,000 ppmより高い用量（2,800及び22,400 ppm）においても発生頻度の増加は認められておりません。</p> <p>さらに、本剤では、別系統のラットを用いた試験ではあるものの、2,000から12,500 ppmまでの高用量での試験（農薬評価書（案）II.11.(4)2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①）が実施されており、雌雄ともにすべての投与群において、肝細胞変性/壊死の発生頻度の増加は認められておりません。</p> <p>以上により、1,000 ppm投与群の雄でみられた肝細胞変性/壊死は、検体投与の影響ではないと判断しました。</p> <p>・(2)について</p>

ppm投与群の雄で有意に高かったが、発生頻度に明確な用量相関性は認められず、背景データの範囲内であるため、検体投与の影響ではないと判断された。

として、『無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 ppm（雄：36.5 mg/kg体重/日、雌：45.4 mg/kg体重/日）であると考えられた。』となっている。

上記(1)、(2)、(3)について、検体投与の影響はないとの判断の理由となった、それぞれの試験成績が不明であるため、改めて評価することができない。

各投与群における肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度は、雄でそれぞれ 17/60、19/60、14/60、19/60、雌でそれぞれ 6/60、8/60、15*/60、20**/60 でした。雌の 200 ppm 以上投与群でついた有意差は、対照群の発生頻度が 6/60 と低かった（雄は 17/60）ためについたものであると判断しました。また、本剤が特に肺に影響を及ぼすということは他の試験においても示唆されていません。特に、~~本所見に関する参考資料として、別紙 2 の試験が追加提出されており、本試験の最高用量 1,000 ppm より高い用量（2,800 及び 22,400 ppm）においても発生頻度の増加は認められておりません。~~

~~さらに、本剤では、別系統のラットを用いた試験ではあるものの、2,000 から 12,500 ppm までの高用量での 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①が実施されており、雌雄ともにすべての投与群において、肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度の増加は認められておりません。~~

以上により、200 ppm 以上投与群の雌でみられた肺の血管うっ血/浮腫は、検体投与の影響ではないと判断しました。

・(3)について

各投与群における皮下組織の線維肉腫の発生頻度は、雄でそれぞれ 0/60、5*/60(8.3%)、2/60(3.3%)、7*/60(11.7%)、雌でそれぞれ 2/60(3.3%)、2/60(3.3%)、2/60(3.3%)、1/60(1.7%)であり、いずれも背景データ（2～12%）の範囲内でした。雄では傾向検定で有意（ $p=0.03$ ）でしたが、対照群の発生頻度が背景データと比較して低かった（0%）ためであると考えられました。また、~~雌では増加が認められませんでした。~~

以上により、40 及び 1,000 ppm 投与群の雄でみられた皮下組織の線維肉腫は、検体投与の影響ではないと判断しました。なお、JMPR の評価においても投与による影響ではないと結論されています。

以上のことから、本試験の無毒性量は 1,000 ppm と判断しました。

一方、上記(1)及び(2)の所見に関する参考資料として、別紙 2 の試験が追加提出されており、本試験の最高用量 1,000 ppm より高い用量（2,800 及び 22,400 ppm）においても、肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度の増加は認められておりません。

さらに、本剤では、別系統のラットを用いた試験ではあるものの、2,000 から 12,500 ppm までの高用量での試験（農薬評価書（案）II.11.(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①）が実施されており、雌雄ともにすべての投与群において、肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度の増加は認められておりません。

なお、いただいた御意見を踏まえより分かりやすい農薬評価書とするために、別紙 2 の試験を参考データとして農薬評価書

に追記するとともに、上記の回答内容を踏まえた追記等の修正を行います。

注)

*：危険率 5%で有意、**：危険率 1%で有意

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

[=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]

ALP：アルカリホスファターゼ

2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) 概要

試験機関: Huntingdon Research Centre
報告書作成年: 1983年

試験動物: SD系ラット、一群雌雄各60匹、投与開始時5週齢
体重 雄203~205 g、雌159~161 g
各群雌雄各50匹を主群、雌雄各10匹を衛星群 (血液検査用) とした。
中間と殺及び回復試験用 (投与52週以降の4週間) に対照群及び最高投与群のみ雌雄各5匹を追加した。

試験期間: 104週間 (1978年7月26日開始)

投与方法: 検体を0、40、200及び1,000 ppmの濃度で飼料に混合し、104週間にわたり自由摂取させた。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与に関連した一般症状及び死亡はみられなかった。

対照群を含む各群雌雄で、投与後5及び41週目に唾液腺/涙腺炎が認められたが、これらの症状は発現後1週間で完全に回復した。

以下に投与終了時における死亡数 (%) を示す。

投与群 (ppm)	0	40	200	1,000
雄	33(55)	34(57)	38(63)	27(45)
雌	40(67)	38(63)	44(73)	37(62)

体重変化; 投与開始1週間前、投与開始後は週1回測定した。

投与期間中、投与群の体重増加は対照群と同等であった。1,000 ppm投与群の雌の78週目以降では少なかったが、有意差は認められなかった。41週目に全群で体重減少がみられたが、これは唾液腺/涙腺炎による影響と考えられた。

摂餌量及び飼料効率; 各ケージ毎の摂餌量を週1回測定し、投与開始後26週間については飼料効率も算出した。

投与後78週間は対照群及び投与群の摂餌量は同等であった。4週目に全群で摂餌量の減少がみられたが、これは唾液腺/涙腺炎による影響と考えられる。

投与開始後26週間の飼料効率は全群で同等であった。

検体摂取量; 摂餌量及び体重から得た平均検体摂取量 (mg/kg体重/日) は下記の通りであった。

投与量 (ppm)	40	200	1,000
雄	1.4	7.3	36.5
雌	1.8	9.3	45.4

飲水量；毎日目測した。さらに対照群及び最高投与群の、各10ケージの飲水量を投与後6、13及び26週目の各5日間測定した。

投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹（衛星群）について、103週目に全群の雌雄各10匹（衛星群）について、投与終了前に全生存ラットについて、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球、ヘモグロビン濃度、赤血球容積（PCV）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、白血球百分率、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間（Act.PTT）、プロトロンビン時間（PT）。

対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄								雌							
	40		200		1,000				40	200		1,000				
投与群 (ppm)	103	105/6	103	106	12	24	50	78	103	106	106	103	105	12	105/6	
赤血球		↑↑ 111			↓↓ 96		↓ 95			↑↑↑ 113						
MCV				↓ 97	↑↑ 107		↑↑ 106	↑ 105		↓↓ 96	↓↓ 96		↓ 96		↓ 90	↓ 9
MCHC			↓ 94							↑ 103	100		↑↑↑ 103		↑↑↑ 103	
PCV		↑ 109					↑ 111			↑ 109					↓ 92	
血小板		↓ 76					↓↓ 83						↓↓ 85	↓ 86	↓ 87	↑ 11
Act.PTT					↓ 86					↓ 85						
PT					↓ 88											
ヘモグロビン		↑ 110								↑↑ 110						

↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01、↑↑↑↓：P<0.001（Student-t検定）

数値は対照群の値に対するパーセント

血液生化学検査；投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹を（衛星群）、103週目に全投与群の雌雄各10匹（衛星群）を、投与終了前に全生存ラットについて眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

尿素、蛋白、アルブミン、コレステロール（CHO）、アルカリホスファターゼ（SAP）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、尿素窒素、糖及びA/G比。

対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌							
	40		200	1,000		40		200		1,000				
投与群 (ppm)	103	105	103	12	24	103	105	103	105	103	105/6	50	103	106
蛋白				↑ 103										
糖		↓↓ 73			↓ 90		↓ 80			↓ 80	↑↑ 146	↑ 116		
アルブミン												↓ 93		
GPT											↑↑ 204	↓ 60		
GOT								↓ 57				↓↓ 63		
アルカリホスファターゼ ²						↑ 138							↓ 55	↓ 62
A/G比				↓ 95								↓ 91		
尿素窒素											↑ 127			

↑↓ : P<0.05、↑↑↓ : P<0.01 (Student-t検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

尿検査 ; 投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹を(衛星群)、103週目に全群の雌雄各10匹(衛星群)を、投与終了前に全生存ラットから採尿し、以下の項目について検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、還元物質、糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン及び沈渣。

対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌				
	40		200	1,000		40		200	1,000		
投与群 (ppm)	106	106	12	24	50	70	105	106	106	24	106
量				↑↑↑ 156						↓ 67	
pH				↓ 97			↓ 87				
比重				↓↓↓ 99	↓ 99						
蛋白			↓ 70			↓ 57					↓ 44

↑↓ : P<0.05、↑↑↓ : P<0.01、↑↑↑↓ : P<0.001 (Student-t検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

投与による影響は認められなかった。

雄の1,000 ppm投与群の24週目に希薄尿がみられたが、同群の雌に影響がなく再検査で対照群と同等であったことから、毒性学的重要性はないと考えられた。

眼検査 ; 投与後13、25、52、78及び104週目に対照群と高投与群の全ラットを検査した。投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全生存動物、投与後52週目の中間と殺及び回復試験群（対照群及び高投与群）について、以下の臓器重量を測定した。
副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、卵巣、精巣、甲状腺。
対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		40	200	1,000		40	200	1,000			
検査時期 (月)		105	105	52	R	105	105	52	R	105	
脳	相対					↓ 96	↓ 95	↑↑ 107			
心臓	対脳	↑ 108									
脾臓	相対								↑ 130		
腎臓	対脳									↓ 87	

↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.001（共分散分析）
数値は対照群の値に対するパーセント、
R；回復群

肉眼病理検査；死亡、切迫と殺、中間と殺及び終了時の全生存動物を剖検した。
投与による異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；死亡、切迫と殺、中間と殺及び終了時の全生存動物の以下の臓器を摘出し、病理組織標本を作成し組織学的検査を行った。
副腎、大動脈、大腿骨、脳、盲腸、十二指腸、眼、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、結腸、食道、視神経、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、精巣上部、甲状腺、気管、膀胱、子宮及び異常組織。
病理組織学的データはFisherの検定を用いて統計解析を行った。

非腫瘍性病変；主な非腫瘍性病変を表1～3に示す。

- 死亡・切迫と殺：表1
- 最終と殺：表2
- 全動物：表3

中間及び回復試験群（対照群及び高投与群）に心筋炎、肺の気管支周囲及び血管周囲リンパ球凝集、肝臓の脂肪沈着、腎炎等が対照群ともに認められた。最終と殺時では種々の非腫瘍性病変が認められたが、いずれも自然発生的あるいは加齢に伴う変化であり、投与に起因するものとは考えられなかった。

腫瘍性病変；主な腫瘍性病変を表4～6に示す。

- 死亡・切迫と殺：表4

最終と殺 : 表5
 全動物 : 表6

下垂体、皮下組織及び乳腺、精巣及びリンパ網内系に認められた腫瘍病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
下垂体	腺腫	33	12	18	20	33	35	34	41
	腺癌 M		1		1	3		1	2
皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
	線維肉腫 M		5*	2	7*	2	2	2	1
	脂肪腫	9	6	6	3	1	1	2	2
乳腺	線維腺腫			1	2	26	27	36	36
	乳腺腫		1	1		6	3	5	1
	乳腺癌 M					10	8	8	7
精巣	間質細胞種	3	2	2	5				
リンパ網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
	リンパ性白血病	1	1						
	骨髄性白血病 M	3	1		1	1		1	
	細網細胞肉腫 M	3	2		2		1	1	1

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず *：P<0.05 (Fisher検定)

雄の投与群に皮下の線維肉腫の増加がみられ、対照群と比べ40及び1,000 ppm群では有意差がみられた。その他の臓器にみられた腫瘍の発生はいずれの投与群でも対照群と同様であった。

皮下線維肉腫及び乳腺線維腺腫について再度Fisher検定及び陽性傾向検定 (IARC) が実施され、10試験の歴代データを示した追加報告書 (1986年) の結果を以下に示した。

皮下線維肉腫：

皮下線維肉腫は雄で1,000 ppmは有意 (p=0.013) であった。同様に傾向も有意 (p=0.03) であった。雌及び雌雄混合では統計学的有意差は認められなかった。

本試験の対照群では皮下線維肉腫は認められず、雄投与群の皮下線維肉腫の発生率は40 ppm投与群5匹 (8.3%)、200 ppm投与群2匹 (3.3%)、1,000 ppm投与群7匹 (11.7%) であった。背景データでは雄の線維肉腫は2から12%の発生率を示し、1,000 ppm投与群に認められた発生率は、この背景データの範囲内であった。

対比較検定によるP値

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
	P値		0.50	0.49	0.93		0.50	0.74	0.50
	線維肉腫	0	5*	2	7*	2	2	2	1
	P値		0.03	0.23	0.013		0.50	0.50	0.55

*:P<0.05 (Fisher検定)

CDラットにおける皮下線維肉腫及び線維腫の背景データ

試験		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
検査動物数		※非公開データ									
雄	線維肉腫 (%)										
	線維腫 (%)										
雌	線維肉腫 (%)										
	線維腫 (%)										

乳腺線維腺腫：

200 ppm投与群の雌で有意差 (p=0.009) がみられ非直線性も有意 (p=0.013) であった。

200及び1,000 ppm群の全動物の発生率は傾向検定では有意差はみられず、用量相関もなく、その他の乳腺腫瘍に影響はみられなかった。本試験の発生率は60%で背景データ (53~72%) の範囲内であった。

CDラットにおける乳腺腫瘍の背景データ

試験		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
雌	検査動物数	※非公開データ									
	乳腺線維腺腫 (%)										

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	66	42	56	53	81	76	89	98
	悪性	10	15	10	13	25	18	17	17
総腫瘍数		76	57	66	66	106	94	106	115
腫瘍発生動物数 (%)		49 (82)	38 (63)	43 (72)	40 (67)	54 (90)	56 (93)	56 (93)	57 (95)

腫瘍の発生頻度、発生時期、各群にみられた総腫瘍発生数及び悪性腫瘍数は対照群と同等であり、投与に関連した影響は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変発生表（死亡・切迫と殺）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
心臓	心筋炎/心膜炎	17	16	22	11	8	8	6	5
副腎	皮質空胞化/腫脹	1		2	2		1	2	3
	皮質変性/出血	3	10	12	9	29	32	35	29
肝臓	変性/懐死	2	2	4	3	5	3	1	1
	空胞化/バルーン	11	13	21	10	23	22	28	24
	脂肪沈着	19	20	26	21	25	26	33	27
	ジーヌソイド拡張	2	3	4	5	4	5	7	4
	胆管増殖	1	3	6	1	14	6	11	7
肺	囲管性リンパ凝集	9	13	10	11	14	11	17	13
	血管うっ血/浮腫	12	14	10	11	6	7	14	12
	肺泡マクロファージ	1		3		2	1	4	2
精巣/ 精巣上部	萎縮	3	4	2	6				
前立腺	前立腺炎/炎症細胞 浸潤	3	2		1				
包皮腺	嚢胞/炎症細胞	2	3	1					
卵巣	黄体なし					9	12	10	12
	卵巣嚢					4	4	4	3
	粘液嚢拡張					4	7	3	4
子宮	粘膜拡張					5	7	3	2
	嚢胞/腺拡張/過形成					10	9	10	11
リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/ 変性	11	10	11	5	9	13	11	7
	リンパ腺炎	5	8	9	3	4	5	8	4
脾臓	髄外造血	6	4	2	3	3	5	6	
腎臓	進行性糸球体腎症	14	19	24	13	27	29	23	21
	水腎症			4	1		2	2	1
尾	角化亢進/棘細胞症	13	6	10	4	3	2	2	5
皮膚	嚢胞/変性/炎症	7	6	7	3	7	6	6	2
ハタゲ腺	線維症/炎症細胞	8	10	5	4	14	12	10	12

空欄は病変認められず。

表2 非腫瘍性病変発生表（最終と殺）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
心臓	心筋炎/心膜炎	12	6	4	15	3			8
副腎	皮質空胞化/腫脹								
	皮質変性/出血	15	2	4	16	18	16	11	21
肝臓	変性/懐死				6	2		1	
	空胞化/バルーン	12	7	10	17	14	12	8	19
	脂肪沈着	23			28	19			23
	ジーヌソイド拡張	7	7	3	7	9	3	2	9
	胆管増殖	9	4	3	7	4	4	3	3
肺	囲管性リンパ凝集	14	6	10	14	8	1	3	10
	血管うっ血/浮腫	5	5	4	8		1	1	8
	肺泡マクロファージ	1	1	1	2				1
精巣/ 精巣上体	萎縮	2	1	1	4				
前立腺	前立腺炎/炎症細胞 浸潤				1				
包皮腺	嚢胞/炎症細胞	3	4	2	2				
卵巣	黄体なし					7		1	8
	卵巣嚢					7	4	1	1
	粘液嚢拡張					1	2	2	4
子宮	粘膜拡張					5	1		4
	嚢胞/腺拡張/過形成					4			7
リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/ 変性	8	8	4	14	1		2	7
	リンパ腺炎	6	3	3	7	7		2	4
脾臓	髄外造血	1	2	4	4	1	1	1	2
腎臓	進行性糸球体腎症	23	15	13	28	16	9	6	17
	水腎症	1	2				1		
尾	角化亢進/棘細胞症	8	6	2	8	2		2	1
皮膚	嚢胞/変性/炎症	6		3	8	2	1	1	
ハタゲ腺	線維症/炎症細胞	2			2	3			4

空欄は病変認められず。

表3 非腫瘍性病変発生表（全動物）

性別		雄				雌			
投与群（ppm）		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
心臓	心筋炎/心膜炎	29	22	26	26	11	8	6	13
副腎	皮質空胞化/腫脹	1		2	2		1	2	3
	皮質変性/出血	18	12	16	25	47	48	46	50
肝臓	変性/壊死	2	2	4	9*	7	3	2	1*
	空胞化/バルーン	23	20	41	27	37	34	36	43
	脂肪沈着	42	20*	26*	49	44	26*	33*	50
	ジーヌソイド拡張	9	10	7	12	13	8	9	13
	胆管増殖	10	7	9	8	18	10	14	10
肺	囲管性リンパ凝集	23	19	20	25	22	12*	20	23
	血管うっ血/浮腫	17	19	14	19	6	8	15*	20*
	肺胞マクロファージ	1	2	1	5	2	1	4	3
精巣/ 精巣上体	萎縮	5	5	3	10				
	前立腺炎/炎症細胞 浸潤	3	2		2				
包皮腺	嚢胞/炎症細胞	5	7	3	2				
卵巣	黄体なし					16	12	11	20
	卵巣嚢					11	8	5	4*
	粘液嚢拡張					5	9	5	8
子宮	粘膜拡張					10	8	3	6
	嚢胞/腺拡張/過形成					14	9	10	18
リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/ 変性	19	18	15	19	10	13	13	14
	リンパ腺炎	11	11	12	10	11	5	10	8
脾臓	髄外造血	7	6	6	7	4	6	7	2
腎臓	進行性糸球体腎症	37	34	37	41	43	38	29*	38
	水腎症	1	2	4	1		3	2	1
尾	角化亢進/棘細胞症	21	12	12	12	5	2	4	6
皮膚	嚢胞/変性/炎症	13	6	10	11	9	7	7	2*
ハタゲ腺	線維症/炎症細胞	10	10	5	6	17	12	10	16

空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

表4 腫瘍性病変発生表（死亡・切迫と殺）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
下垂体	腺腫	19	7	13	10	23	25	27	28
	腺癌 M		1			3			2
膵臓	外分泌腺腫				1			1	
	島細胞癌 M			1		1			
	島細胞腺腫		1	3					
甲状腺	C細胞腺腫		1	1	1		2	2	2
	C細胞癌 M								
	ろ胞細胞腺腫		1				1	1	1
副腎	皮質腺腫		1	2		1			
	皮質癌 M					1		1	
	褐色細胞腫		1		1	1		1	3
	神経節神経腫					1			
皮膚	線維腫					1			
	扁平細胞癌 M	1		1	1			1	
	角化棘細胞腫	2		2	1				
	乳頭腫							1	
	線維肉腫 M								
上皮小体	腺腫				1				
皮下組織	線維腫	3	5	6	2	5	2	1	4
	線維肉腫 M		4	2	4	2	1	2	
	脂肪腫		3	3	2	1	1	2	1
乳腺	線維腺腫				1	15	13	24*	19
	乳腺腫		1	1		3	2	5	
	乳腺癌 M					6	6	5	4
精巣	間質細胞腫	1	1	1					
前立腺	腺癌 M			2					
陰囊	中皮腫								
卵巢	腺腫						1		
	顆粒膜細胞腫								
子宮	内膜肉腫 M					1			1
	腺癌 M								
子宮頸管	線維腫								
中枢神経系	乏突起細胞腫								1
	星細胞腫			1	1				
	髄膜腫			1	1				
	神経膠細胞腫			2					

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

(つづき)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
肝臓	悪性肝細胞腫 M		2					1	
	良性肝細胞腫								
	血管肉腫 M						1		
リンパ 網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
	リンパ性白血病 M		1						
	骨髄性白血病 M	3	1		1			1	
	細網細胞肉腫 M	3	1		2		1	1	
筋肉	線維腫		1						
胸腺	腺癌 M			2					
腹腔	脂肪腫					1			
	線維肉腫 M								1
	十二指腸腺癌 M					1			
	膀胱平滑筋腫					1			
	リンパ節血管腫					1	1	1	
不明	骨肉腫 M		1				1		

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

表5 腫瘍性病変発生表（最終と殺）

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
下垂体	腺腫	14	5	5	10	10	10	7	13
	腺癌 M				1			1	
膵臓	外分泌腺腫	1							
	島細胞癌 M					4	2		1
	島細胞腺腫	3	3	3	3				
甲状腺	C細胞腺腫	1	2	1	2	2	1	1	1
	C細胞癌 M		1			1			1
	ろ胞細胞腺腫			1					
副腎	皮質腺腫								
	皮質癌 M								
	褐色細胞腫		1						
	神経節神経腫								
皮膚	線維腫								
	扁平細胞癌 M			1					
	角化棘細胞腫	3		2	4			1	
	乳頭腫								
	線維肉腫 M	1							
上皮小体	腺腫								
皮下組織	線維腫	5	2	2	1		2	1	2
	線維肉腫 M		1		3		1		1
	脂肪腫	9	3	3	1				1
乳腺	線維腺腫			1	1	11	14	12	17
	乳腺腫					3	1		1
	乳腺癌 M					4	2	3	3
精巣	間質細胞腫	2	1	1	5				
前立腺	腺癌 M								
陰囊	中皮腫								
卵巢	腺腫								
	顆粒膜細胞腫								1
子宮	内膜肉腫 M								
	腺癌 M						2		
子宮頸管	線維腫							1	
中枢神経系	乏突起細胞腫								
	星細胞腫		1						1
	髄膜腫								
	神経膠細胞腫								

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

(つづき)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
肝臓	悪性肝細胞腫 M		1						1
	良性肝細胞腫			1	1	1			
	血管肉腫 M								1
リンパ 網内系	リンパ肉腫 M								
	リンパ性白血病 M	1							
	骨髄性白血病 M					1			
	細網細胞肉腫 M		1						1
筋肉	線維腫								
胸腺	腺癌 M								
リンパ節	血管腫	2							
回腸	平滑筋肉腫 M				1				
	腺癌 M	1							
膀胱	上皮乳頭腫	1							
鼻腔	扁平上皮乳頭腫								1
腹腔	脂肪腫								
	線維肉腫 M								
	十二指腸腺癌 M								
	膀胱平滑筋腫								
	リンパ節血管腫								2
不明	骨肉腫 M								

M : 悪性腫瘍、空欄は病変認められず。* : P < 0.05 (Fisher検定)

表6 腫瘍性病変発生表（全動物）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
下垂体	腺腫	33	12	18	20	33	35	34	41
	腺癌 M		1		1	3		1	2
膵臓	外分泌腺腫	1			1			1	
	島細胞癌 M			1		5	2		1
	島細胞腺腫	3	4	6	3				
甲状腺	C細胞腺腫	1	3	2	3	2	3	3	3
	C細胞癌 M		1			1			1
	ろ胞細胞腺腫		1	1			1	1	1
副腎	皮質腺腫		1	2		1			
	皮質癌 M					1		1	
	褐色細胞腫		2		2	1		1	3
	神経節神経腫					1			
皮膚	線維腫					1			
	扁平細胞癌 M	1		2	1			1	
	角化棘細胞腫	5		4	5			1	
	乳頭腫							1	
	線維肉腫 M	1							
上皮小体	腺腫				1				
皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
	線維肉腫 M		5*	2	7*	2	2	2	1
	脂肪腫	9	6	6	3	1	1	2	2
乳腺	線維腺腫			1	2	26	27	36	36
	乳腺腫		1	1		6	3	5	1
	乳腺癌 M					10	8	8	7
精巣	間質細胞腫	3	2	2	5				
前立腺	腺癌 M			2					
陰囊	中皮腫				1				
卵巢	腺腫						1		
	顆粒膜細胞腫								1
子宮	内膜肉腫 M					1			1
	腺癌 M						2		
子宮頸管	線維腫							1	
中枢神経系	乏突起細胞腫								1
	星細胞腫		1	1	1				1
	髄膜腫			1	1				
	神経膠細胞腫			2					

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

(つづき)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
肝臓	悪性肝細胞腫 M		3					1	1
	良性肝細胞腫			1	1	1			
	血管肉腫 M						1		1
リンパ 網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
	リンパ性白血病 M	1	1						
	骨髄性白血病 M	3	1		1	1		1	
	細網細胞肉腫 M	3	2		2		1	1	1
筋肉	線維腫		1						
胸腺	腺癌 M			2					
リンパ節	血管腫	2							
回腸	平滑筋肉腫 M				1				
	腺癌 M	1							
膀胱	上皮乳頭腫	1							
鼻腔	扁平上皮乳頭腫								1
腹腔	脂肪腫					1			
	線維肉腫 M								1
	十二指腸腺癌 M					1			
	膀胱平滑筋腫					1			
	リンパ節血管腫					1	1	1	2
不明	骨肉腫 M		1				1		

M : 悪性腫瘍、空欄は病変認められず。* : P < 0.05 (Fisher検定)

参考資料として提出された2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)概要

D:途中死亡動物, T:最終と殺動物,
 A:検査動物数, B:所見の見られた動物数, C: 所見の見られた動物数の合計
 Fisher片側検定 (*:p<0.05、**:p<0.01)

○中間と殺用動物; 52週(20匹/群)

表1-1. 肝臓; 限局性壊死

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	1	19	1	19	0	20	0	20	2	18	0	20	1	19	1	19
B	0	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
C	3		0		0		2		0		1		0		0	

表1-2. 肺; うっ血及び浮腫

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	1	19	1	19	0	20	0	20	2	18	0	20	1	19	1	19
B	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C	2		1		0		0		1		0		0		0	

○最終と殺用動物; 104週(50匹/群)

表2-1. 肝臓; 限局性壊死

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	25	25	28	22	26	24	17	33	34	16	36	14	34	16	17	33
B	2	1	3	2	1	6*	2	3	1	0	1	1	3	1	0	0
C	3		5		7		5		1		2		4		0	

表2-2. 肝臓; 小葉中心性の変性及び壊死

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	25	25	28	22	26	24	17	33	34	16	36	14	34	16	17	33
B	1	0	0	0	4	0	2	0	4	0	5	0	5	2	3	0
C	1		0		4		2		4		5		7		3	

表2-3. 肺; うっ血及び浮腫

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	25	25	28	22	26	24	17	33	34	16	36	14	34	16	17	33
B	14	0	11	0	11	0	4*	0	2	1	3	0	6	0	2	0
C	14		11		11		4**		3		3		6		2	