

(案)

農薬評価書

ピリミノバックメチル

2009年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
 I. 評価対象農薬の概要.....	 6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) <i>E</i> 体/ <i>Z</i> 体混合体.....	7
(2) <i>E</i> 体、 <i>Z</i> 体単独.....	12
2. 植物体内運命試験.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験（湛水及び畑条件）.....	17
(2) 土壌吸着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験.....	19
(3) ブラックライトによる水中光分解試験.....	20
(4) 太陽光による水中光分解試験.....	20
(5) 太陽光及び高圧水銀灯による水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	21
(1) 作物残留試験.....	21
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	21
7. 一般薬理試験.....	22
8. 急性毒性試験.....	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	25
10. 亜急性毒性試験.....	25

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	25
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	27
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	27
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	29
1 2. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	30
(2) 発生毒性試験 (ラット)	31
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	31
1 3. 遺伝毒性試験	31
1 4. その他の試験	34
(1) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験	34
(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験	35
(3) チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) を用いた細胞間代謝共同阻害試験	35
(4) ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験	35
(5) マウス及びラットを用いた肝臓内 P450 測定試験	35
(6) マウスを用いたアルカリ溶出法 DNA 損傷試験	36
(7) ラットを用いた血清中エストロゲン及びプロゲステロン測定試験	36
III. 食品健康影響評価	37
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	40
・ 別紙 2 : 検査値等略称	42
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	44
・ 参照	45

＜審議の経緯＞

1996 年 10 月 29 日 初回農薬登録
2007 年 10 月 23 日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007 年 11 月 9 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1109008 号）、関係書類の接受（参照 1～95、99、100）
2007 年 11 月 15 日 第 215 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 101）
2008 年 1 月 18 日 第 18 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 102）
2008 年 10 月 3 日 追加資料受理（参照 103）
2008 年 11 月 28 日 第 25 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 104）
2009 年 5 月 20 日 第 51 回農薬専門調査会幹事会（参照 105）
2009 年 6 月 18 日 第 290 回食品安全委員会（報告）
2009 年 6 月 18 日 より 7 月 17 日 国民からの御意見・情報の募集
2009 年 11 月 13 日 第 57 回農薬専門調査会幹事会（参照 106）

＜食品安全委員会委員名簿＞

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司

臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008 年 4 月 1 日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

要 約

ピリミジルカルボキシ系除草剤「ピリミノバックメチル」(CAS No. 136191-64-5)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピリミノバックメチル投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び血液（貧血、ラットのみ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、雌雄ラットで LGL 白血病、雄ラットで肝細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌マウスで肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリミノバックメチル

英名：pyriminobac-methyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=2-(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニルオキシ)-6-(1-メトキシイミノエチル)ベンゾエート

英名：methyl 2-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)oxy-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

CAS (No. 136191-64-5)

和名：メチル=2-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ]-6-[1-(メトキシイミノ)エチル]ベンゾエート

英名：methyl 2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy]-6-[1-(methoxyimino)ethyl]benzoate

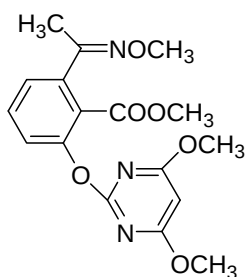
4. 分子式

$C_{17}H_{19}N_3O_6$

5. 分子量

361.36

6. 構造式



原体中組成 E 体： Z 体 $\approx 5:1$

7. 開発の経緯

ピリミノバックメチルは、クミアイ化学工業株式会社により開発されたピリミジニルカルボキシ系除草剤である。作用機構は、アセト乳酸合成酵素 (ALS) の阻害である。我が国では 1996 年に初回農薬登録され、海外では 1999 年より韓国で、2003 年より中国で水稻用除草剤として登録されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]に用いたピリミノバックメチル (PBM) の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はピリミノバックメチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

略称	標識位置
[ben- ¹⁴ C]PBM- <i>E</i>	ベンゼン環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識した <i>E</i> 体単独
[ben- ¹⁴ C]PBM- <i>Z</i>	ベンゼン環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識した <i>Z</i> 体単独
[ben- ¹⁴ C]PBM	ベンゼン環の炭素を ¹⁴ C で均一に標識した <i>E</i> 体/ <i>Z</i> 体混合体
[pyr- ¹⁴ C]PBM- <i>E</i>	ピリミジン環の2位の炭素を ¹⁴ C で標識した <i>E</i> 体単独
[pyr- ¹⁴ C]PBM- <i>Z</i>	ピリミジン環の2位の炭素を ¹⁴ C で標識した <i>Z</i> 体単独
[pyr- ¹⁴ C]PBM	ピリミジン環の2位の炭素を ¹⁴ C で標識した <i>E</i> 体/ <i>Z</i> 体混合体

1. 動物体内運命試験

(1) *E*体/*Z*体混合体

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に、[pyr-¹⁴C]PBM または[ben-¹⁴C]PBM (*E*体：*Z*体=4：1の混合体)を5 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または500 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

全血及び血漿中放射能の最高濃度到達時間 (T_{max}) は4~10時間、消失半減期 (T_{1/2}) は2~3日であり、標識体、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。最高濃度 (C_{max}) については、[pyr-¹⁴C]PBM 投与群では顕著な性差は認められなかったが、[ben-¹⁴C]PBM 投与群では雌は雄の1.3~1.6倍であり、雌雄に若干の差が認められた。（参照2）

表1 全血及び血漿中放射能濃度推移

投与量		5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
標識体		[pyr- ¹⁴ C]PBM		[ben- ¹⁴ C]PBM		[pyr- ¹⁴ C]PBM		[ben- ¹⁴ C]PBM	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T _{max} (時間)	6	10	6	6	6	6	6	6
	C _{max} (µg/mL)	0.94	1.00	0.71	0.96	103	109	88.5	139
	T _{1/2} (日)	2.5	2.5	2.2	1.9	2.9	2.7	1.9	2.1
血漿	T _{max} (時間)	6	10	6	8	6	6	4	6
	C _{max} (µg/mL)	1.83	1.61	1.33	2.02	163	158	156	202
	T _{1/2} (日)	2.1	2.7	1.9	2.0	2.1	2.4	1.8	2.2

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた胆汁及び尿中排泄率ならびにカーカス¹中残留放射能から算出した吸収率は、87～93%であった。(参照 2)

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr-¹⁴C]PBM または[ben-¹⁴C]PBM（*E* 体：*Z* 体＝4：1 の混合体）を低用量または高用量で単回経口投与して体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能濃度はほとんどの組織で投与 6 時間後に最高値となり、消化管を除くと低用量群では肝臓、高用量群では雄で脂肪及び肝臓、雌で脂肪、肝臓、腸間膜リンパ節、骨髓、腎臓及び副腎で高かった。いずれの組織中放射能も以後速やかに減衰し、投与 168 時間後にはほとんどの組織で血漿中濃度未満となり、組織及び臓器への残留性はないものと考えられた。(参照 2)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg体重)	標識体	性別	投与 6 時間後	投与 168 時間後
5	[pyr- ¹⁴ C] PBM	雄	小腸(5.23)、胃(3.39)、肝臓(1.98)、 前立腺(1.32)、血漿(1.15)	肝臓(0.04)、大腸(0.04)、 血漿(0.04)
		雌	小腸(3.24)、盲腸(2.56)、胃(1.98)、 肝臓(1.80)、血漿(1.46)	すべての組織で 血漿(0.06)未満
	[ben- ¹⁴ C] PBM	雄	小腸(5.11)、胃(3.40)、肝臓(2.66)、 腎臓(1.63)、血漿(1.43)	大腸(0.19)、盲腸(0.17)、 小腸(0.09)、血漿(0.03)
		雌	小腸(5.53)、胃(3.63)、肝臓(2.15)、 血漿(1.56)	すべての組織で 血漿(0.05)未満
500	[pyr- ¹⁴ C] PBM	雄	小腸(345)、肝臓(207)、胃(191)、盲 腸(177)、白色脂肪(173)、血漿 (149)	すべての組織で 血漿(6.30)未満
		雌	白色脂肪(492)、盲腸(376)、褐色脂 肪(295)、小腸(255)、肝臓(243)、腸 間膜リンパ節(219)、骨髓(218)、胃 (206)、腎臓(160)、副腎(146)、血漿 (144)	すべての組織で 血漿(8.64)未満
	[ben- ¹⁴ C] PBM	雄	小腸(375)、胃(232)、肝臓(211)、白 色脂肪(190)、褐色脂肪(174)、血漿 (164)	すべての組織で 血漿(6.70)未満
		雌	白色脂肪(532)、褐色脂肪(411)、小 腸(309)、胃(263)、骨髓(243)、肝臓 (224)、盲腸(195)、腸間膜リンパ節 (189)、皮膚(189)、腎臓(167)、副腎 (163)、血漿(163)	すべての組織で 血漿(9.93)未満

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下、同じ）。

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]の単回投与群のラットから得られた投与後 48 時間の尿及び糞、投与 6 時間後の血漿、肝臓及び腎臓、ならびに胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.]で得られた投与後 48 時間の胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に、肝臓、腎臓及び血漿中代謝物は表 4 に示されている。

尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物は M-19 及び M-22 であった。

糞中では親化合物（*E* 体）が検出された。主要代謝物は M-22 及び M-29 であった。

胆汁中に親化合物は検出されず、主要代謝物として M-5、M-6、M-11、M-12 及び M-30 の抱合体ならびに遊離型の M-22 が検出された。

肝臓、腎臓及び血漿中では、糞尿中で検出されたものと同様の代謝物が同定された。高用量群では、親化合物の *E* 体及び *Z* 体も検出された。

主要代謝経路は、①メチルエステルの加水分解、②メトキシイミノエチレン基のアセチル基への変換、③ピリミジン環メトキシ基のモノ脱 *O*-メチル化、④ピリミジン環 5 位の水酸化、⑤メトキシイミノ基の脱メチル化、⑥オクサジン環化、⑦ピリミジン環-ベンゼン環間のエーテル結合切断、⑧ラクトン化、⑨抱合体形成であると考えられた。（参照 3）

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物（%TAR：総投与放射能）

投与量 (mg/kg 体重)	標識体	性別	試料	親化合物	代謝物
5	[pyr- ¹⁴ C] PBM	雄	尿	—	M-22(11.0)、M-19(4.7)、M-20(1.6)、M-1(1.2)、未同定代謝物(0.2~2.5)
			糞	—	M-22(6.6)、M-6(1.1)、M-5(0.4)、M-17(0.4)、M-12(0.1)、未同定代謝物(0.5~11.6)
			胆汁	—	M-30 抱合体(5.6)、M-5 抱合体(3.8)、M-22(3.6)、M-11 抱合体(3.5)、M-6 抱合体(2.5)、M-12 抱合体(0.9)、未同定代謝物(0.6~9.2)
		雌	尿	—	M-22(11.2)、M-19(5.0)、M-20(2.4)、M-1(0.5)、M-25(0.1)、未同定代謝物(0.6~5.2)
			糞	<i>E</i> 体(0.1)	M-22(4.1)、M-5(0.5)、M-17(0.3)、M-11(0.1)、M-12(0.1)、未同定代謝物(0.6~10.9)
			胆汁	—	M-5 抱合体(6.3)、M-6 抱合体(5.3)、M-30 抱合体(3.1)、M-11 抱合体(2.3)、M-22(1.5)、M-12 抱合体(1.1)、未同定代謝物(0.6~8.2)
	[ben- ¹⁴ C] PBM	雄	尿	—	M-19(6.2)、M-20(1.4)、M-1(1.2)、M-13/27(0.9)、M-23(0.6)、M-15(0.2)、未同定代謝物(0.5~3.0)
			糞	<i>E</i> 体(0.2)	M-29(4.1)、M-6(2.3)、M-13/27(1.2)、M-5(0.7)、M-17(0.5)、M-4(0.3)、M-11(0.3)、未同定代謝物(0.5~13.7)

投与量 (mg/kg体重)	標識体	性別	試料	親化合物	代謝物
		雌	胆汁	—	M-6 抱合体(5.4)、M-30 抱合体(4.9)、M-5 抱合体(3.8)、 M-11 抱合体(1.1)、M-12 抱合体(0.7)、未同定代謝物 (0.6~9.9)
			尿	—	M-19(7.1)、M-20(4.0)、M-1(1.6)、M-13/27(1.0)、 M-25(0.2)、未同定代謝物(0.8~6.2)
			糞	<i>E</i> 体(0.4)	M-13/27(2.5)、M-29(1.5)、M-5(0.8)、M-17(0.5)、 M-25(0.3)、M-11(0.3)、M-12(0.2)、 未同定代謝物(0.4~9.3)
			胆汁	—	M-5 抱合体(5.8)、M-6 抱合体(3.7)、M-30 抱合体(3.1)、 M-11 抱合体(2.8)、M-12 抱合体(0.9)、 未同定代謝物(1.2~6.8)
500	[pyr- ¹⁴ C] PBM	雄	尿	—	M-22(7.8)、M-19(3.5)、M-20(1.8)、M-1(1.3)、 M-25(0.8)、未同定代謝物(0.2~4.7)
			糞	<i>E</i> 体(3.9)	M-22(7.2)、M-6(1.8)、M-11(0.8)、M-25(0.7)、 M-5(0.4)、M-17(0.4)、M-12(0.3)、 未同定代謝物(0.6~4.9)
		雌	尿	—	M-22(5.1)、M-19(3.1)、M-25(2.5)、M-20(2.0)、 M-1(2.0)、未同定代謝物(0.4~10.6)
			糞	<i>E</i> 体(4.0)	M-22(3.9)、M-17(1.1)、M-25(1.0)、M-11(0.8)、 M-12(0.6)、未同定代謝物(0.6~4.3)
	[ben- ¹⁴ C] PBM	雄	尿	—	M-19(3.9)、M-20(1.8)、M-1(1.6)、M-25(1.0)、 M-13/27(0.9)、M-11(0.2)、M-23(0.2)、M-15(0.1)、 未同定代謝物(0.1~5.6)
			糞	<i>E</i> 体(2.1)	M-29(3.3)、M-6(2.7)、M-11(2.1)、M-13/27(1.3)、 M-4(1.0)、M-12(0.6)、M-5(0.5)、M-17(0.5)、 M-25(0.5)、未同定代謝物(1.1~4.2)
		雌	尿	—	M-19(2.6)、M-20(1.0)、M-1(1.2)、M-25(1.8)、 M-13/27(0.4)、未同定代謝物(0.4~9.4)
			糞	<i>E</i> 体(2.2)	M-29(1.8)、M-4(0.9)、M-13/27(0.7)、M-25(0.6)、 M-11(0.4)、M-12(0.2)、未同定代謝物(0.4~2.7)

—：検出されなかった。

表 4 肝臓、腎臓及び血漿中代謝物 (μg/g)

投与量 (mg/kg体重)	標識体	性別	試料	親化合物	代謝物
5	[pyr- ¹⁴ C] PBM	雄	肝臓	—	M-20(0.28)、M-22(0.25)、M-17(0.12)、M-12(0.03)、 M-25(0.02)、未同定代謝物(0.02~0.12)
			腎臓	—	M-22(0.07)、M-17(0.06)、M-20(0.03)、 未同定代謝物(0.01~0.09)
			血漿	—	M-22(0.24)、M-17(0.23)、M-25(0.02)、M-19(0.01)、 未同定代謝物(0.01~0.09)
		雌	肝臓	—	M-22(0.28)、M-20(0.24)、M-17(0.13)、M-12(0.04)、 M-25(0.03)、未同定代謝物(0.01~0.10)
			腎臓	—	M-17(0.08)、M-20(0.06)、M-22(0.05)、 未同定代謝物(0.02~0.13)

投与量 (mg/kg体重)	標識体	性別	試料	親化合物	代謝物
	[ben- ¹⁴ C] PBM	雄	血漿	—	M-17(0.41)、M-22(0.20)、M-25(0.02)、M-19(0.01) 未同定代謝物(0.01~0.03)
			肝臓	—	M-20(0.39)、M-12(0.17)、M-17(0.14)、 M-13/27(0.08)、未同定代謝物(0.03~0.17)
			腎臓	—	M-12(0.18)、M-17(0.13)、M-20(0.04)、 未同定代謝物(0.04~0.14)
		雌	血漿	—	M-17(0.36)、M-12(0.17)、M-19(0.03)、M-25(0.03)、 未同定代謝物(0.02~0.13)
			肝臓	<i>E</i> 体(0.1)	M-20(0.40)、M-17(0.18)、M-12(0.07)、 M-13/27(0.08)、未同定代謝物(0.06~0.13)
			腎臓	—	M-17(0.12)、M-12(0.09)、M-20(0.08)、 未同定代謝物(0.03~0.18)
			血漿	—	M-17(0.66)、M-12(0.08)、M-25(0.03)、M-19(0.02)、 未同定代謝物(0.02~0.05)
500	[pyr- ¹⁴ C] PBM	雄	肝臓	<i>E</i> 体(9) <i>Z</i> 体(4)	M-22(14)、M-23(14)、M-25(12)、M-17(9)、M-20(8)、 M-12(4)、M-24(1)、未同定代謝物(2~21)
			腎臓	<i>E</i> 体(3) <i>Z</i> 体(3)	M-22(14)、M-17(7)、M-23(7)、M-25(5)、M-12(4)、 M-20(4)、未同定代謝物(2~8)
			血漿	<i>E</i> 体(2)	M-17(34)、M-25(19)、M-22(7)、M-19(2)、M-23(1)、 未同定代謝物(2~8)
		雌	肝臓	<i>E</i> 体(25) <i>Z</i> 体(9)	M-23(28)、M-25(19)、M-12(15)、M-20(12)、 M-22(10)、M-17(6)、M-24(4)、未同定代謝物(4~20)
			腎臓	<i>E</i> 体(10) <i>Z</i> 体(5)	M-23(15)、M-25(9)、M-12(5)、M-17(5)、M-22(5)、 M-20(4)、未同定代謝物(3~10)
			血漿	<i>E</i> 体(6) <i>Z</i> 体(2)	M-17(25)、M-25(18)、M-22(8)、M-19(2)、M-23(3)、 未同定代謝物(1~7)
	[ben- ¹⁴ C] PBM	雄	肝臓	<i>E</i> 体(18) <i>Z</i> 体(6)	M-23(20)、M-25(16)、M-20(10)、M-12(8)、M-17(5)、 M-24(2)、未同定代謝物(2~17)
			腎臓	<i>E</i> 体(6) <i>Z</i> 体(4)	M-23(11)、M-12(7)、M-25(6)、M-17(5)、M-20(6)、 未同定代謝物(2~9)
			血漿	<i>E</i> 体(4) <i>Z</i> 体(1)	M-17(36)、M-25(24)、M-12(3)、M-23(3)、M-19(1)、 未同定代謝物(1~8)
		雌	肝臓	<i>E</i> 体(30) <i>Z</i> 体(9)	M-23(28)、M-25(20)、M-12(15)、M-20(8)、M-17(3)、 M-24(2)、未同定代謝物(1~10)
			腎臓	<i>E</i> 体(14) <i>Z</i> 体(6)	M-23(20)、M-25(11)、M-12(10)、M-20(5)、M-17(4)、 未同定代謝物(2~11)
			血漿	<i>E</i> 体(7) <i>Z</i> 体(2)	M-25(28)、M-17(20)、M-23(5)、M-20(4)、M-19(2)、 M-13/17(1)、未同定代謝物(2~5)

—：検出されなかった。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]PBM または[ben-¹⁴C]PBM（*E*体:*Z*体=4:1 の混合体）を低用量または高用量で単回経口投与、あるいは Fischer ラット（一群雌 3 匹）に低用量の非標識体を 6 日間反復経口投与後に各標識体を

単回投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、糞尿中に 90%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿及び糞中であり、尿中への排泄は雄で 34～37%TAR、雌で 42～51%TAR と雌の方が多く、糞中への排泄は雄で 54～62%TAR、雌で 39～49%TAR と雄の方が多かった。呼吸への排泄は認められなかった。(参照 2)

表 5 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口								反復経口	
投与量	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重/日	
標識体	[pyr- ¹⁴ C]PBM		[ben- ¹⁴ C]PBM		[pyr- ¹⁴ C]PBM		[ben- ¹⁴ C]PBM		[pyr- ¹⁴ C]PBM	[ben- ¹⁴ C]PBM
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌
尿	34.0	42.2	33.9	48.2	35.3	51.0	36.5	49.7	49.4	46.1
糞	58.3	46.5	62.4	49.3	53.9	45.8	56.2	38.7	42.7	45.5
カーカス	0.2	0.3	0.2	0.0	0.6	0.6	0.3	0.5	0.5	0.2
ケージ洗浄液	0.5	1.5	0.6	0.4	1.5	1.6	0.5	2.6	0.7	1.0
計	93.0	90.5	97.1	97.9	91.3	99.0	93.5	91.5	93.3	92.8

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット(一群雌雄各 3 匹)に、[pyr-¹⁴C]PBM または[ben-¹⁴C]PBM (*E*体：*Z*体=4：1 の混合体)を低用量で単回経口投与して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中排泄率は、雄で 65～71%TAR、雌で 55～60%TAR であった。この時の糞中排泄率は 0.2～0.4%TAR であり、尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]における糞中排泄量のほぼ全量が胆汁を介した排泄によると考えられた。(参照 2)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]PBM		[ben- ¹⁴ C]PBM	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	65.4	59.6	70.7	55.3
尿	21.3	20.8	19.5	29.8
糞	0.4	0.2	0.2	0.2
消化管内容物	7.3	5.0	1.7	6.3
カーカス	3.0	6.1	3.0	3.5

(2) *E*体、*Z*体単独

① 吸収

Fischer ラット(一群雌雄各 2 匹)に、[pyr-¹⁴C]PBM-*E*または[pyr-¹⁴C]PBM-*Z*を低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、血中放射能濃度は投与 3 時間後に最高に達した後、6～8 時間で再び極大を示し、2 相性を示した。吸収には *E* 体、*Z* 体の異性体間及び雌雄間で大きな差はみられなかった。(参照 4)

表 7 血中放射能濃度推移

標識体	[pyr- ¹⁴ C]PBM- <i>E</i>		[pyr- ¹⁴ C]PBM- <i>Z</i>	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (α相)(時間)	3	3	3	0.7~3
T _{max} (β相)(時間)	8	8	6	6
C _{max} (α相) (μg/mL)	0.97	1.37	1.19	0.77
C _{max} (β相) (μg/mL)	0.69	0.98	0.94	0.89

② 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (2)③a.]の[pyr-¹⁴C]PBM-*E*及び[pyr-¹⁴C]PBM-*Z*投与群で得られた投与後 24 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (2)③b.]で得られた投与後 24 時間の胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 8 に、胆汁中代謝物は表 9 に示されている。

尿中には親化合物は認められなかった。*E* 体投与群の主要代謝物は M-22 であり、他に M-1、M-17、M-19、M-20、M-25 及び 9 種類の未同定代謝物が検出された。*Z* 体投与群では M-22 及び M-19 が主要代謝物であり、他に M-1、M-6、M-17、M-25 及び 8 種類の未同定代謝物が検出された。

糞中では、雌においてのみ親化合物 *Z* 体が微量 (0.7%TAR) 検出され、主要代謝物は M-22 であった。その他に *E* 体投与群では M-5、M-11、M-17、M-20、M-25、M-30 及び 8 種類の未同定代謝物が、*Z* 体投与群では M-6、M-12、M-17、M-25、M-30 及び 6 種類の未同定代謝物が検出された。

胆汁中に親化合物は認められず、*E* 体投与群では M-5 抱合体、M-11 抱合体、M-30 抱合体及び 10 種類の未同定代謝物が、*Z* 投与群では M-6 抱合体、M-12 抱合体、M-30 抱合体及び 3 種の未同定代謝物が検出された。その他に、[pyr-¹⁴C]標識体投与群では *E* 体及び *Z* 体に共通して遊離型の M-22 が検出された。

主要代謝経路は *E* 体及び *Z* 体にほぼ共通し、①メチルエステルの加水分解、②メトキシイミノエチレン基のアセチル基への変換、③ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化④ピリミジン環-5 位の水酸化、⑤メトキシイミノ基の脱メチル化、⑥オキサジン環化、⑦ピリミジン環-ベンゼン環間のエーテル結合切断であると推定された。ラット体内では *E* 体と *Z* 体間の異性化反応は起こらないものと考えられた。(参照 6、7)

表 8 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	性別	試料	親化合物	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] PBM- <i>E</i>	雄	尿	—	M-22(9.7)、M-17(0.5)、M-19(0.5)、M-1(0.2)、 M-20(0.1)、M-25(0.1)、未同定代謝物(0.2~2.1)
		糞	—	M-22(5.0)、M-17(1.4)、M-30(0.8)、M-5(0.5)、 M-20(0.5)、M-11(0.4)、M-25(0.4)、 未同定代謝物(0.3~12.6)
	雌	尿	—	M-22(12.1)、M-17(2.7)、M-20(2.1)、M-19(0.5)、 M-1(0.4)、M-25(0.2)、未同定代謝物(0.6~5.1)
		糞	—	M-22(3.0)、M-20(0.4)、M-17(0.3)、M-30(0.3)、 M-5(0.2)、M-11(0.2)、M-25(0.2)、 未同定代謝物(0.2~8.2)
[pyr- ¹⁴ C] PBM- <i>Z</i>	雄	尿	—	M-22(22.3)、M-19(3.7)、M-6(0.6)、M-17(0.4)、 M-25(0.4)、M-1(0.1)、未同定代謝物(0.9~6.3)
		糞	—	M-22(6.9)、M-30(0.8)、M-6(0.6)、M-12(0.2)、 M-25(0.1)、未同定代謝物(0.7~1.1)
	雌	尿	—	M-19(21.9)、M-22(15.6)、M-17(1.7)、M-6(0.7)、 M-25(0.3)、未同定代謝物(1.4~4.4)
		糞	<i>Z</i> 体(0.7)	M-22(3.3)、M-30(0.3)、M-6(0.4)、M-12(0.1)、 M-25(0.1)、未同定代謝物(0.1~1.0)

—：検出されなかった。

表 9 胆汁中代謝物 (%TAR)

標識体	性別	親化合物	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] PBM- <i>E</i>	雄	—	M-5 抱合体(6.9)、M-11 抱合体(3.5)、M-30 抱合体(1.7)、 M-22 (1.3)、未同定代謝物(0.3~6.7)
	雌	—	M-5 抱合体(6.6)、M-11 抱合体(3.6)、M-30 抱合体(2.1)、 M-22(1.6)、未同定代謝物(0.7~7.6)
[pyr- ¹⁴ C] PBM- <i>Z</i>	雄	—	M-6 抱合体(16.1)、M-30 抱合体(10.6)、M-12 抱合体 (3.6)、M-22(3.1)、未同定代謝物(1.7~4.3)
	雌	—	M-6 抱合体(19.6)、M-12 抱合体(4.0)、M-30 抱合体 (3.6)、M-22(2.5)、未同定代謝物(1.2~6.3)
[ben- ¹⁴ C] PBM- <i>E</i>	雄	—	M-5 抱合体(3.8)、M-11 抱合体(1.5)、M-30 抱合体(0.9)、 未同定代謝物(0.5~2.4)
	雌	—	M-5 抱合体(7.7)、M-11 抱合体(3.2)、M-30 抱合体(2.5)、 未同定代謝物(1.4~7.5)
[ben- ¹⁴ C] PBM- <i>Z</i>	雄	—	M-6 抱合体(13.3)、M-30 抱合体(7.5)、M-12 抱合体 (2.5)、未同定代謝物(0.7~4.7)
	雌	—	M-6 抱合体(21.7)、M-12 抱合体(3.7)、M-30 抱合体 (1.9)、未同定代謝物(1.6~8.2)

—：検出されなかった。

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 1 匹）に、[pyr-¹⁴C]PBM-*E*、[pyr-¹⁴C]PBM-*Z*、
[ben-¹⁴C]PBM-*E* または[ben-¹⁴C]PBM-*Z* を低用量で単回経口投与して、尿及び

糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

いずれの標識体においても、雌雄ともに *E* 体投与では糞中排泄が尿中排泄より多く、*Z* 体投与では尿中排泄が糞中排泄より多かった。呼気への排泄は認められなかった。(参照 7)

表 10 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]PBM- <i>E</i>		[pyr- ¹⁴ C]PBM- <i>Z</i>		[ben- ¹⁴ C]PBM- <i>E</i>		[ben- ¹⁴ C]PBM- <i>Z</i>	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	28.9	45.0	60.1	71.6	25.3	24.6	57.0	71.1
糞	69.3	56.0	31.1	22.1	67.0	69.5	40.7	31.4
計	98.2	101	91.2	93.7	92.3	94.1	97.7	103

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 1～3 匹）に、[pyr-¹⁴C]PBM-*E*、[pyr-¹⁴C]PBM-*Z*、[ben-¹⁴C]PBM-*E* または [ben-¹⁴C]PBM-*Z* を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の胆汁中排泄率は表 11 に示されている。

胆汁中への排泄は、投与後 24 時間で 25～65%TAR、48 時間で 38～81%TAR であった。(参照 6)

表 11 投与後 24 及び 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]PBM- <i>E</i>		[pyr- ¹⁴ C]PBM- <i>Z</i>		[ben- ¹⁴ C]PBM- <i>E</i>		[ben- ¹⁴ C]PBM- <i>Z</i>	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	54.2	57.9	56.1	51.8	25.4	65.2	39.5	55.2
投与後 48 時間	80.7	59.3	56.5	52.5	38.3	66.6	48.3	57.3

④ ラット肝細胞における *in vitro* 代謝試験

Fischer ラット（雄 1 匹）の初代培養肝細胞 4～5×10⁵ cells/プレートに対し、[ben-¹⁴C]PBM-*E* または [ben-¹⁴C]PBM-*Z* を約 1 µg (*E* 体: 3.8 µM、*Z* 体: 2.3 µM) の割合で処理し、0.5 及び 4 時間後に代謝物の分析が行われた。

処理 0.5 時間後では、*E* 体及び *Z* 体処理群ともに親化合物は 34.2～35.2%TAR 残存したが、4 時間後には 0.4～1.8%TAR に減少した。*E* 体処理群では、M-4、M-5、M-11、M-13、M-23、M-25 及び M-33 が同定され、主要代謝物は M-5 (15.6%TAR) であった。*Z* 体処理群では、M-6、M-12、M-25、M-27 及び M-33 が同定され、主要代謝物は M-6 (41.1%TAR) であった。代謝物の一部は抱合体であった。*E* 体及び *Z* 体の代謝部位は同等であり、*E* 体と *Z* 体間の異性化はみられなかった。(参照 5)

2. 植物体内運命試験

水稻（品種：金南風）の4葉期に、[pyr-¹⁴C]PBM または[ben-¹⁴C]PBM（*E*体：*Z*体=5：1の混合体）を30 g ai/ha（実用量）または255 g ai/ha（高薬量：実用量の8.5倍に相当）の用量で、湛水处理（湛水深4 cm）し、処理46日後（青刈期）及び109日後（収穫期）に採取した試料を用いて植物体内運命試験が実施された。

青刈期及び収穫期における各部の放射能分布は表12に、稲体中代謝物は表13に示されている。

実用量処理区では、収穫期には総処理放射能（TAR）の64～79%が土壌に残存し、その大部分（50～75%TAR）が0～5 cmの土壌表層に分布した。稲体中の総残留放射能（TRR）は10～11%TARで、その大部分（約90%TRR）は稲わらから検出され、玄米に移行した放射能は約2%TRRであった。青刈期における残留放射能分布は収穫期に近似していた。

玄米の抽出液中に親化合物は検出されず、代謝物としてM-6が微量（0.1%TRR）検出された。玄米中の抽出残渣は1.1～3.4 %TRRで、そのうち0.5～1.6%TRRが糖画分から検出された。

青刈期の茎葉及び収穫期の稲わらからの抽出放射能は38～66%TRRであった。[pyr-¹⁴C]PBM処理区では親化合物は検出されなかったが、[ben-¹⁴C]PBM処理区では親化合物の*E*体及び*Z*体が2.8～9.0%TRR（0.003～0.006 mg/kg）検出された。代謝物として、*E*体及び*Z*体のピリミジン環のメトキシ基がモノ脱O-メチル化したM-5及びM-6、ならびにこれらの代謝物のグルコース抱合体M-7及びM-8がそれぞれ3.4～5.9%TRR（0.002～0.006 mg/kg）及び0.9～3.4%TRR（0.0006～0.0035 mg/kg）検出された。その他、[ben-¹⁴C]PBM処理区のみで、イミノ部分が加水分解されたM-24が1.2%TRR（0.0012 mg/kg）検出された。青刈期の茎葉及び収穫期の稲わらの抽出残渣は34～52%TRRで、セルロース等に取り込まれた¹⁴Cグルコースの割合は4.2～19.2%TRRであった。

青刈期及び収穫期の土壌では、表層5 cmまでの土壌中に、[pyr-¹⁴C]PBM処理区では親化合物*E*体及び*Z*体がそれぞれ1.1～2.4及び0.5～0.9%TAR残存し、主要代謝物としてM-5が10.0～16.3%TAR、M-6が1.7～3.5%TAR検出された。[ben-¹⁴C]PBM処理区では、親化合物*E*体及び*Z*体がそれぞれ11.4～21.0及び3.6～5.7%TAR残存し、主要代謝物としてM-5が19.2～23.5%TAR、M-6が4.1～5.1%TAR検出された。土壌残渣中放射能は23.0～36.8%TARであり、そのうちフルボ酸画分への取り込み（14.2～19.4%TAR）が最も多かった。

高薬量処理区の玄米、稲わら、青刈茎葉及び土壌中の放射能分布ならびに代謝物の化学形態は、処理濃度の影響が若干あるものの、総じて実用量処理区と類似していた。（参照8）

表 12 青刈期及び収穫期における各部の放射能分布

試料		30 g ai/ha 処理区				255 g ai/ha 処理区			
		[pyr- ¹⁴ C]PBM		[ben- ¹⁴ C]PBM		[pyr- ¹⁴ C]PBM		[ben- ¹⁴ C]PBM	
		%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg
青刈期	茎葉	11.7	0.101	6.8	0.0713	12.9	1.91	11.8	1.54
	土壌	73.8	/	84.7	/	67.7	/	93.7	/
収穫期	稲体	10.4 (100)	/	10.9 (100)	/	8.4 (100)	/	17.0 (100)	/
	玄米	0.4 (3.9)	0.0068	0.2 (2.0)	0.0059	0.4 (5.2)	0.065	0.3 (1.5)	0.062
	もみ殻	0.2 (1.8)	0.0167	0.2 (1.9)	0.0288	0.2 (2.9)	0.182	0.3 (1.6)	0.360
	稲わら	9.4 (89.9)	0.0611	10.2 (93.8)	0.0982	7.2 (85.4)	0.735	16.0 (94.0)	1.880
	根	0.5 (4.4)	0.0704	0.3 (2.3)	0.0775	0.6 (6.5)	1.31	0.5 (2.9)	1.53
	土壌	64.4	/	78.8	/	62.3	/	90.3	/

／：算出せず

表 13 青刈期及び収穫期における稲体中代謝物（%TRR）

処理区	30 g ai/ha 処理区						255 g ai/ha 処理区					
	[pyr- ¹⁴ C]PBM			[ben- ¹⁴ C]PBM			[pyr- ¹⁴ C]PBM			[ben- ¹⁴ C]PBM		
	青刈期	収穫期		青刈期	収穫期		青刈期	収穫期		青刈期	収穫期	
試料	茎葉	玄米	稲わら	茎葉	玄米	稲わら	茎葉	玄米	稲わら	茎葉	玄米	稲わら
抽出放射能	60.6	0.5	37.6	65.7	0.9	53.2	58.4	0.6	28.6	76.2	0.5	52.0
E 体	<0.1	—	<0.1	9.0	<0.1	4.7	1.7	<0.2	0.2	6.3	<0.1	3.9
Z 体	<0.1	—	<0.1	4.4	<0.1	2.8	1.2	<0.2	<0.2	3.0	<0.1	1.9
M-5	4.9	—	4.6	6.8	<0.1	5.9	2.7	<0.2	3.1	4.6	<0.1	6.4
M-6	3.0	—	3.4	3.6	0.1	4.0	2.5	0.2	4.7	2.7	<0.1	2.9
M-7	9.3	—	1.0	5.2	<0.1	2.5	10.0	<0.2	1.6	7.8	<0.1	1.2
M-8	9.6	—	0.9	6.1	<0.1	3.4	11.3	<0.2	0.6	11.0	<0.1	2.3
M-23	<0.1	—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.2	<0.2	0.6	<0.1	0.4
M-24	<0.1	—	<0.1	<0.1	<0.1	1.2	0.2	<0.2	<0.2	0.8	<0.1	0.9
M-33	<0.1	—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.2	<0.2	0.8	<0.1	0.4
未同定	33.8	—	27.7	30.6	0.8	28.7	28.4	<0.6	18.4	38.6	0.5	31.7
抽出残渣	39.4	3.4	52.3	34.3	1.1	40.6	41.6	4.6	56.8	23.8	1.0	42.0

—：分析されず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験（湛水及び畑条件）

[ben-¹⁴C]PBM-E 及び Z、[pyr-¹⁴C]PBM-E 及び Z を、軽埴土（茨城）及び埴土（大阪）に、乾土あたり 0.137～0.15 mg/kg となるように土壌処理し、好氣的湛水（非滅菌及び滅菌）及び畑条件下で、30℃でインキュベートして土壌中運命試験が実施された。インキュベート期間は、茨城土壌で最長 335 日間、大阪土壌で最長 56 日間とした。

各土壌における抽出放射能の主要成分は表 14 に示されている。

好氣的湛水条件（非滅菌）下では、茨城土壌に比して大阪土壌で分解が速やかであった。主要分解物は、いずれの標識体においても *E* 体処理区で M-5、*Z* 体処理区で M-6 であった。M-5 は茨城土壌で処理 114 日後（21.5%TAR）、大阪土壌で 7 日後（71.4%TAR）に最大に達した後減衰した。一方、M-6 は茨城土壌で 56 日後（24.1%TAR）、大阪土壌で 14 日後（69.7%TAR）に最大に達した後減衰した。この他に、*E* 体処理区では M-4 が 0.7～3.3%TAR、*Z* 体処理区では M-26 が 0.4～3.0%TAR 認められ、両処理区に共通の分解物として大阪土壌では M-3 が 4.7～5.7%TAR 検出された。¹⁴CO₂ の生成量は時間の経過とともに増加した。抽出残渣中の残留放射能は、いずれの処理区においても経時的に漸増し、その多くはフルボ酸画分に存在した。有機溶媒による分画を実施した結果、M-1、M-2、M-3 及び M-4 が同定された。

ピリミノバックメチルは土壌中において、*E* 体は M-5 から M-4、M-3 へ、*Z* 体は M-6 から M-26、M-3 へ分解され、また、両異性体に共通した経路として M-24 から M-2 を経て一部は CO₂ へ分解されるが、大部分は終末残渣となり、最終的には徐々に無機化されると考えられた。推定分解経路は、ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体の対応するピリミジン環メトキシ基のモノ *O*-脱メチル化、ベンゼン環・ピリミジン環間のエーテル結合の切断であると考えられた。

滅菌湛水状態及び畑状態では両土壌ともに分解は著しく遅く、試験終了時点で滅菌湛水状態では 80%TAR 以上、畑状態では 54～84%TAR の親化合物が残存した。このことから、ピリミノバックメチルの土壌中での分解には、嫌気性微生物が関与しているものと考えられた。

E 体及び *Z* 体の好氣的湛水条件における推定半減期は、茨城土壌でそれぞれ 133 及び 62.9 日、大阪土壌で 2.0 及び 3.6 日であった。（参照 9）

表 14 各土壌における抽出放射能の主要成分（%TAR）

培養条件		好氣的湛水（非滅菌）				好氣的湛水（滅菌）		畑	
標識体		[ben- ¹⁴ C] PBM- <i>E</i>	[ben- ¹⁴ C] PBM- <i>Z</i>	[pyr- ¹⁴ C] PBM- <i>E</i>	[pyr- ¹⁴ C] PBM- <i>Z</i>	[ben- ¹⁴ C] PBM- <i>E</i>	[ben- ¹⁴ C] PBM- <i>Z</i>	[ben- ¹⁴ C] PBM- <i>E</i>	[ben- ¹⁴ C] PBM- <i>Z</i>
茨城 土壌 (335 日後)	<i>E</i> 体	22.8	1.0	28.9	1.2	80.1	5.5	79.4	6.0
	<i>Z</i> 体	0.3	12.4	0.5	10.1	1.7	82.2	1.7	53.7
	M-5	11.9	0.5	9.2	0.5	0.3	<0.2	1.5	<0.2
	M-6	<0.2	8.4	<0.2	4.5	<0.2	0.2	<0.2	1.8
	¹⁴ CO ₂	18.9	23.2	23.0	31.3	<0.2	<0.2	3.0	8.9
	残渣	35.3	42.7	25.3	26.9	14.3	9.3	11.8	19.1
大阪 土壌 (56 日後)	<i>E</i> 体	1.2	0.2	1.3	<0.2	93.4	2.2	84.1	1.8
	<i>Z</i> 体	<0.2	1.8	<0.2	1.4	2.4	84.9	4.0	69.8
	M-5	11.0	0.3	11.6	<0.2	0.2	<0.2	0.8	<0.2
	M-6	0.3	28.7	0.3	20.1	<0.2	0.2	<0.2	3.0
	¹⁴ CO ₂	3.1	3.7	19.3	20.8	<0.2	0.3	1.5	3.6
	残渣	57.0	34.9	56.8	38.7	6.9	3.8	6.6	11.6

(2) 土壌吸着試験

ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体のそれぞれについて、5 種類の国内土壌[軽埴土（宮城及び茨城）、砂質埴壤土（茨城）及び埴壤土（静岡及び大阪）] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は、*E* 体で 7.51~45.7、*Z* 体で 3.78~22.9 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は、*E* 体で 425~1,270、*Z* 体で 215~636 であった。（参照 16）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ピリミノバックメチル原体（*E* 体：*Z* 体=4.4：1 の混合体）を、pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 5.2 mg/L となるように添加した後、50±1℃で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4~9 の各緩衝液中でのピリミノバックメチルの分解率は 10%以下であり、加水分解に対して安定であった。*E* 体、*Z* 体間の光異性化は認められず、いずれの pH でも推定半減期は 1 年以上であった。（参照 10）

(2) 水中光分解試験

滅菌自然水 [河川水（静岡）、pH 7.8~7.9] 及び滅菌蒸留水（pH 5.8）に、[ben-¹⁴C]PBM-*E* 及び *Z*、[pyr-¹⁴C]PBM-*E* 及び *Z* を、4 mg/L [*E* 体：約 3.4mg/L、*Z* 体：約 0.6 mg/L（*E* 体：*Z* 体=5.7：1）] となるように添加した後、25±2℃で 5 日間（120 時間）キセノン光（光強度：59 W/m²、波長：300~400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

自然水及び蒸留水における放射能の回収率は 86%以上であった。ピリミノバックメチルは、自然水及び蒸留水中で光照射を受けた場合には異性化した。照射後 6 時間で *E* 体/*Z* 体の比率が 5：1 から 4：6 に変化し、以降ほぼその比率が維持されたまま *E* 体及び *Z* 体の合計量が減衰した。分解物として M-2、M-24、M-25 及び M-35 が同定された。その他に少量の未同定分解物が多数認められた。主要分解物は M-2 で、[pyr-¹⁴C]PBM-*E* 及び *Z* を添加した自然水試験区の照射後 96 時間及び 120 時間において最大約 10% TAR 検出された。推定分解経路は、オキシム部位の加水分解、メチルエステルの加水分解、ベンゼン環とピリミジン環間のエーテル結合の切断、オキシム部位の加水分解後の一部環化であると考えられた。

ピリミノバックメチルの光分解による推定半減期は、自然水中で 74~165 時間、蒸留水中で 495~770 時間、太陽光換算では自然水中で 24~52 日、蒸留水中で 156~244 日であった。（参照 11、12）

(3) ブラックライトによる水中光分解試験

滅菌蒸留水、自然水〔河川水（静岡）、pH 7.52〕及び滅菌自然水（pH 8.18）に、ピリミノバックメチル *E* 体または *Z* 体を 1.4 mg/L となるように添加し、25℃で 58 日間ブラックライト（光強度：8.24 W/m²、波長：310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

ブラックライト照射により、*E* 体は一部 *Z* 体に、*Z* 体も一部 *E* 体に光異性化し、照射 3 日後に平衡に達した。いずれの水溶液においても、*E* 体/*Z* 体の生成比率は約 1 : 1.3 であった。*E* 体及び *Z* 体の合計値から、分解はほとんど認められなかった。滅菌蒸留水、自然水及び滅菌自然水中における推定半減期は、*E* 体でそれぞれ 495、231 及び 133 日、*Z* 体でそれぞれ 301、178 及び 133 日であった。（参照 13）

(4) 太陽光による水中光分解試験

水田土壌（栃木）に蒸留水を加えてろ過した模擬田面水、滅菌田面水及び滅菌蒸留水に、[ben-¹⁴C]PBM を 1.01 mg/L または [pyr-¹⁴C]PBM を 0.992 mg/L となるように添加した後、太陽光に 55 日間暴露して水中光分解試験が実施された。

模擬田面水では、照射 0 時間において *E* 体及び *Z* 体はそれぞれ 75.3～90.8 及び 8.0～11.4% TAR 検出されたが、照射 55 日後には、*E* 体は 18.9～19.2% TAR に減衰し、*Z* 体は 20.6～21.0% TAR に増加した。照射 0 時間の *E* 体/*Z* 体比は約 1 : 0.1 であったが、模擬田面水では、照射 55 日後の *E* 体/*Z* 体比は約 1 : 1.1 となり、*Z* 体量比の増加がみられた。推定半減期は 33～57 日であった。分解物として、[ben-¹⁴C]PBM では M-4、M-5、M-6 及び M-25、[pyr-¹⁴C]PBM では M-2、M-5、M-6 及び M-25 が 0.2～1.6% TAR 検出された。滅菌蒸留水では光異性化及び分解は少なかった。（参照 14）

(5) 太陽光及び高圧水銀灯による水中光分解試験

ピリミノバックメチルの 4.94 mg/L 溶液を太陽光に 224 時間（8 時間/日）暴露、または 5.2 mg/L 溶液に高圧水銀灯（光強度：130～140 W/m²）を 18 時間照射して水中光分解試験が実施された。

太陽光照射により光異性化が起こり、4.5 時間後に平衡に達した（*E* 体 : *Z* 体 ≒ 1 : 1.35）。分解率は照射 224 時間後で 8.7% であり、ピリミノバックメチルは水中で太陽光に安定であると考えられた。高圧水銀灯照射においても光異性化が起こり、照射 1 時間後で異性化は平衡に達した（*E* 体 : *Z* 体 ≒ 1.37 : 1）。分解率は照射 18 時間後で 4.5% であり、水中で安定であると考えられた。（参照 15）

5. 土壌残留試験

洪積火山灰土・軽埴土（茨城）、洪積土・埴壤土（大阪）、沖積土・埴壤土（北海道）及び沖積火山灰土・軽埴土（茨城）を用いて、ピリミノバックメチル *E* 体、*Z*

体、分解物 M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表 15 に示されている。

洪積土・埴壌土（大阪）を用いた圃場試験では、処理 7 日後以降の残留値は定量限界未満となり、半減期の推定はできなかった。分解物 M-5 及び M-6 は容器内試験で検出され、処理 7～14 日後に最大値（約 0.1 mg/kg）に達し、その後漸減した。圃場試験では、M-5 は処理 7 日後に最大で 0.01 mg/kg 検出されたが、ほとんどの時点で定量限界未満（<0.005 mg/kg）であり、M-6 はすべての時点で定量限界未満（<0.005 mg/kg）であった。（参照 17）

表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）
			ピリミノバックメチル
容器内試験	0.149 mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	133 （E体）
	0.137 mg/kg	洪積土・埴壌土	2.0 （E体）
	0.151mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	62.9 （Z体）
		洪積土・埴壌土	3.6 （Z体）
圃場試験	30 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	7.6
		洪積土・埴壌土	推定不可
	30 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	11.6
		洪積土・埴壌土	推定不可
	150 g ai/ha	沖積火山灰土・軽埴土	9
		沖積土・埴壌土	21

¹⁾：容器内試験では純品、圃場試験では粒剤を使用。

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

水稻を用いて、ピリミノバックメチル E体、Z体、代謝物 M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

ピリミノバックメチルの最大残留値は、散布 61 日後に収穫した稲わらで認められた E体の 0.03 mg/kg であった。稲わらにおける Z体、代謝物 M-5 及び M-6 の残留値は、いずれも定量限界未満であった。玄米中の残留値はすべて定量限界未満であった。（参照 18）

（2）魚介類における最大推定残留値

ピリミノバックメチルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ピリミノバックメチルの水産 PEC は E体で 0.052 µg/L、Z体で 0.028 µg/L、BCF は E体で 74、Z体で 44（いずれも計算値）、魚介類における最大推定残留値は E体で 0.019 mg/kg、Z体で 0.006 mg/kg であった。（参照 99）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ピリミノバックメチルを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 16 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、ピリミノバックメチルが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中より摂取されるピリミノバックメチル(E体+Z体)の推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1～6 歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.025	94.1	2.35	42.8	1.07	94.1	2.35	94.1	2.35
合計			2.35		1.07		2.35		2.35

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 96～98）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたピリミノバックメチル（E体+Z体）の推定摂取量（μg/人/日）

7. 一般薬理試験

ピリミノバックメチルのマウス、ラット及びヒト（赤血球）を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 19）

表 17 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢・ 末梢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、500、1,000、 5,000 (経口) ^a	500	1,000	運動抑制、驚愕及 び体緊張低下
	運動協調性 (Rota-Rod 法)	ICR マウス	雌 10	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	300	1,000	持続時間減少
	胃腸管炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	100	300	炭末輸送能減少
呼吸 循環 器系	呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	Wistar ラット	雄 3	0、1,000 (十二指腸) ^a	1,000	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
血液系	抗凝固作用 (PT、APTT、 全血凝固時間)	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	1,000	—	影響なし
	溶血作用	ヒト 赤血球	3 人	0、0.03、0.1、 0.3、1.0 (mg/mL) (<i>in vitro</i>) ^b	0.3 (mg/mL)	1.0 (mg/mL)	弱い溶血作用

注) 溶媒として、^aはコーン油を、^bは生理食塩液を用いた。

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

ピリミノバックメチル原体 (*E*体：*Z*体≒5：1の混合体) 及びピリミノバックメチル異性体 (*E*体及び*Z*体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 20～25)

表 18 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、腹臥位、流涙、眼瞼下垂、褐色眼分泌物、軟便、タール便、下痢、5,000 mg/kg 体重で雌 2 例死亡
経口	B6C3F1 マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、腹臥位 死亡例なし
経口 (<i>E</i> 体)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、失調性歩行、立毛 死亡例なし
経口 (<i>Z</i> 体)	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,850	2,370	嗜眠、自発運動低下、失調性歩行、 腹臥、蒼白、不規則呼吸、筋弛緩、 立毛、流涎、体温低下、うずくまり、 閉眼、口周囲汚れ、眼からの分泌物、 舌の腫れ
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻周囲及び眼周囲の赤着色 死亡例なし
		>5.5	>5.5	

代謝物 (M-1、M-2、M-5、M-6、M-7、M-8、M-19、M-20、M-22、M-24、M-25、M-30、M-35) 及び原体混在物 (IP-1、IP-2、IP-3、IP-4、IP-5、IP-6、IP-7、IP-8) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 26～46)

表 19 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
M-1	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便、自発運動低下、被毛汚れ、鼻出血 死亡例なし
M-2	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	5,150	運動量低下、よろめき歩行、流涙、疼痛 反応の欠如、顔面の赤色斑、泌尿生殖器 周囲の黄色汚れ、軟便、衰弱、縮瞳、5,000 mg/kg 体重で雌 2 例、5,500 mg/kg 体重 で雌 4 例死亡
M-5	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、呼吸数増加、筋肉性振戦、間 代性痙攣、立毛、円背位、閉眼、5,000 mg/kg 体重投与群で雌 2 例死亡
M-6	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、活動亢進、呼吸数増加、立毛、 鼻吻部の汚れ、円背位、閉眼 死亡例なし
M-7	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、自発運動抑制、呼吸緩徐、うずく まり姿勢、よろめき歩行 死亡例なし
M-8	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、身づくろい、身ぶるい、腹這い歩 行、自発運動抑制、呼吸緩徐、うずくま り姿勢、よろめき歩行 死亡例なし
M-19	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎 死亡例なし
M-20	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動抑制、呼吸緩徐 死亡例なし
M-22	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M-24	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M-25	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鼻出血、軟便、被毛の汚れ、自発運動低 下 死亡例なし
M-30	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鼻出血、軟便、被毛の汚れ、自発運動低 下 死亡例なし
M-35	経口	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	引きずり歩行、爪先歩行、流涙、自発運 動低下、軟便、円背位 死亡例なし
IP-1	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位、腹臥位、不規則呼吸 死亡例なし
IP-2	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	流涎、自発運動抑制、呼吸緩徐、紅涙、 うずくまり姿勢、立毛、よろめき歩行、 体温低下、肛門周囲の汚れ、糞量減少 死亡例なし

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
IP-3	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	流涎、自発運動抑制、振戦、呼吸緩徐、 泡沫液の口腔からの漏出、紅涙、腹臥位、 散瞳、水様性粘液便、よろめき歩行、肛 門周囲の汚れ、白色物質混入糞、糞量減 少、軟便 死亡例なし
IP-4	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,860	3,050	嗜眠、活動低下、腹臥位、蒼白、発赤、 失調性歩行、筋線維束痙攣、筋肉性振戦、 呼吸緩徐、呼吸数増加、過呼吸、身づく ろい動作消失、立毛、鼻吻の着色、眼分 泌物の着色、流涎、体温低下、円背位、 消瘦、眼球突出、閉眼
IP-5	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,030	908	流涎、呼吸緩徐、自発運動抑制、うずく まり姿勢、立毛、紅涙、よろめき歩行、 振戦、四肢強直、散瞳、口腔からの泡沫 液漏出、横臥位、腹臥位、体温低下、蒼 白、口腔または尿道周辺の汚れ、肛門周 囲の汚れ、糞量減少、軟便、水様性粘液 便、泥状便
IP-6	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,790	2,180	嗜眠、活動低下、腹臥位、蒼白、失調性 歩行、筋肉性振戦、不規則な呼吸動作、 立毛、眼分泌物の着色、流涎、円背位、 眼球突出、下痢、筋線維束痙攣、閉眼
IP-7	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
IP-8	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、立毛、円背位 死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。(参照 47、48)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であり、軽度の感作性が認められた。(参照 49、50)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹、4 週間回復試験群：雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、500、5,000、20,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.8	37.8	378	1,550	4,110
	雌	4.1	42.1	413	1,680	4,300

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で血液生化学的検査値の変化（TP、Alb、A/G 比、T.Chol 及び GGT 増加）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.8 mg/kg 体重/日、雌：42.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。なお、4 週間回復試験群では、投与終了時にみられた変化のほとんどが回復あるいは回復傾向を示した。（参照 51）

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・ 副腎絶対重量増加	・ MCHC 増加 ・ 尿比重低下 ・ 子宮萎縮
20,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ RBC、MCV 減少 ・ MCHC、PLT 増加 ・ T.Bil、BUN 増加 ・ 肝、腎絶対及び比重量 ² 増加 ・ 副腎比重量増加 ・ 骨髓巨核球増生 ・ 甲状腺ろ胞過形成 ・ 肝細胞肥大 ・ 腎糸球体硝子滴沈着 ・ 腎糸球体硬化症	・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Bil、BUN 増加 ・ 尿量増加 ・ 肝肥大 ・ 腎比重量増加 ・ 骨髓巨核球増生 ・ 甲状腺ろ胞過形成 ・ 肝細胞肥大 ・ 腎糸球体硝子滴沈着
5,000 ppm 以上	・ Ht、Hb、MCH 減少 ・ TP、Alb、A/G 比、T.Chol、GGT 増加 ・ 肝褐色化、肝肥大 ・ 膵臓腺房細胞好酸性化	・ TP、Alb、A/G 比、T.Chol、GGT 増加 ・ 肝褐色化 ・ 肝絶対及び比重量、腎絶対重量増加 ・ 膵臓腺房細胞好酸性化
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、12.5、50 及び 200 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

すべての投与群の雄で前立腺絶対及び比重量減少が観察されたが、予備試験において 1,600 mg/kg 体重/日を 2 週間投与しても同様の変化が認められないことから、この減少は対照群以外の全ての投与群に前立腺が未成熟な個体が存在した

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

ためと考えられ、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群以上の雌雄で肝細胞質変性（すり硝子様細胞質）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 52）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日		・ ALP 増加
50 mg/kg 体重/日 以上	・ 肝絶対重量増加 ・ 肝細胞質変性（すり硝子様細胞質）	・ T.Chol、PL 減少 ・ 肝細胞質変性（すり硝子様細胞質）
12.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、20 及び 200 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 53）

表 23 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大（すり硝子様細胞質）	・ ALP 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大（すり硝子様細胞質）
20 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	4.7	295	627
	雌	1.2	5.9	372	777

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 25 に、腫瘍性病変〔大顆粒性リンパ球（LGL）白血病、肝細胞腺腫及び子宮腺癌〕の発生頻度は表 26 に示されている。

腫瘍性病変として、12,000 ppm 投与群の雌雄で LGL 白血病、雌で子宮腺癌、6,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、6,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で死亡率増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.7 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 54）

（肝細胞腺腫の発生機序に関しては[14. (1)～(6)]、子宮腺癌の発生機序に関しては[14. (7)]を参照）

表 25 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
12,000 ppm	・死亡率増加 ・消瘦、立毛、耳介蒼白、自発運動低下、呼吸促拍 ・無機リン、T.Bil、LAP 増加	・網状赤血球数増加 ・LAP 増加 ・皮膚肉芽巢 ・腎蛋白円柱
6,000 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Ht、Hb、RBC、MCV、MCH 減少 ・PLT、網状赤血球数、BUN、カルシウム、T.Chol、GGT、TP 増加 ・尿量増加、電解質濃度低下 ・高タンパク尿動物数増加 ・肝褐色化、肝肥大 ・腎嚢胞、腎肥大 ・肝、腎、副腎、脾絶対及び比重量増加 ・肝臓：小葉中心性肝細胞肥大、海綿状変性、限局性血管拡張 ・腎臓：慢性腎症¹⁾、移行上皮過形成 ・副腎髓質過形成 ・唾液腺細胞変性 ・皮膚毛嚢萎縮	・死亡率増加 ・消瘦、立毛、耳介蒼白、自発運動低下、呼吸促拍 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Ht、Hb、MCV、MCH 減少 ・PLT、BUN、カルシウム、無機リン、T.Chol、T.Bil、GGT、TP 増加 ・高タンパク尿動物数増加 ・肝褐色化、肝肥大 ・肝、腎絶対及び比重量増加 ・副腎比重量増加 ・肝臓：小葉中心性肝細胞肥大、泡沫細胞出現 ・腎臓：慢性腎症¹⁾ ・皮膚毛嚢萎縮
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾ 本剤投与により増加した慢性腎症は、糸球体硬化、糸球体硝子滴沈着及び線維化の進行が重度である。

表 26 LGL 白血病、肝細胞腺腫及び子宮腺癌の発生頻度

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
最終と殺動物	検査動物数	42	39	39	38	25	41	39	42	35	35
	LGL 白血病	6	2	9	9	12**	6	3	4	8	12*
	肝細胞腺腫	0	0	2	5*	4*	0	0	1	0	0
	子宮腺癌						0	0	0	2	5*
全動物	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	LGL 白血病	7	7	10	11	25***	9	10	9	13	20*
	肝細胞腺腫	0	0	2	5*	4	0	0	1	0	1
	子宮腺癌						0	0	0	4	7**

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ (Fisher の直接確率計算法)

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (主群 : 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、50、3,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	8.1	592	1,200
	雌	1.9	9.3	641	1,290

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 28 に、肝細胞腺腫の発生頻度は表 29 に示されている。

腫瘍性病変として、7,000 ppm 投与群の雌において肝細胞腺腫の有意な増加が認められた。また、最終と殺動物では、7,000 ppm 投与群の雄及び 3,500 ppm 投与群の雌においても、同腫瘍の発生頻度に有意差がみられた。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、雌で肝細胞腺腫増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 8.1 mg/kg 体重/日、雌 : 9.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 55)

(肝細胞腺腫の発生機序に関しては[14. (1) ~ (6)]を参照)

表 28 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ PLT 増加 ・ 肝褐色化、肝黒色化 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 脾絶対重量減少 ・ 腎線維化	・ 肝褐色化、肝結節 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝変異細胞巣、肝細胞肥大 ・ 腎尿蛋白円柱
3,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ Ht、Hb、RBC、PLT 増加 ・ 腎尿細管好塩基性化 ・ 甲状腺ろ胞細胞過形成 ・ 胃扁平上皮過形成
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 29 肝細胞腺腫の発生頻度

性別		雄					雌				
投与量（ppm）		0	10	50	3,500	7,000	0	10	50	3,500	7,000
最終と殺動物	検査動物数	41	39	45	42	42	36	37	38	36	37
	肝細胞腺腫	13	9	12	16	22*	5	3	7	13*	30**
全動物	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫	18	10	13	19	25	8	4	8	16	39**

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ （Fisher の直接確率計算法）

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、400 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	400 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2	31	618
		雌	2	36	627
	F ₁ 世代	雄	2	34	721
		雌	2	38	738

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、親動物では 8,000 ppm 投与群の P 雄、F₁ 雌雄及び 400 ppm 以上投与群の P 雌で体重増加抑制等が、児動物では 8,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ で低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 400 ppm (P 雄：31 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：34 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (P 雌：2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2 mg/kg 体重/日)、児動物では 400 ppm (P 雄：31 mg/kg 体重/日、P 雌：36 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：34 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 56）

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	8,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝絶対重量増加 ・ 腎糸球体硬化/ 尿細管変性	・ 肝絶対重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝絶対重量増加 ・ 腎糸球体硬化/ 尿細管変性	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝絶対重量増加
	400 ppm 以上	400 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	400 ppm 以下 毒性所見なし	400 ppm 以下 毒性所見なし
	20 ppm		毒性所見なし		
児動物	8,000 ppm	低体重（哺育 4 日以降）		低体重（哺育 4 日以降）	
	400 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22～25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群でラ音が観察され、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流涎、体表面の汚れ及び摂餌量の減少が認められた。胎児には投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群でラ音が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 57）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16～18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、5、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween 80 0.1%混入 1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡（2 例）、早産（2 例）、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児には投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 58）

1 3. 遺伝毒性試験

ピリミノバックメチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた染色体異常

試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス及びラットを用いた小核試験、ピリミノバックメチル異性体（*E*体及び*Z*体）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 32 に示されている。

CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で構造的異常及び倍数体の誘発が認められたが、DNA 損傷性は認められず、*in vivo* におけるマウス及びラットの小核試験を含め、その他の試験ではすべて陰性であったことから、ピリミノバックメチルには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 59～67）

表 32 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株) 272~8,700 µg/ディスク (-S9) 136~4,350 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) 100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP 2uvrA 株) 156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
	復帰突然変異試験 (<i>E</i> 体)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株) 50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (<i>Z</i> 体)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株) 50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) 168~2,500 µg/mL (+/-S9) (6 時間処理) 25.0~250 µg/mL (-S9) (24、48 時間処理)	+S9 で陽性 -S9 で陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) 50~1,500 µg/mL (-S9) 5~300 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) 0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 6 匹) 0、650、1,300、2,600 mg/kg 体重 (腹腔内投与、1 日 1 回、2 日間)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 (M-1、M-2、M-5、M-6、M-7、M-8、M-19、M-20、M-22、M-24、M-25、M-30、M-35) 及び原体混在物 (IP-1、IP-2、IP-3、IP-4、IP-5、IP-6、IP-7、IP-8) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は、表 33 に示されているとおりすべて陰性であった。（参照 68～88）

表 33 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M-1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	100~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-6	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-7	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
			156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-8	復帰突然変異試験	<i>S. thphimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-19	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
			156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-20	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-22	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-24	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-25	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	78.1~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-30	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M-35	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	78.1~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IP-1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IP-2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IP-3	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IP-4	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IP-5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IP-6	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IP-7	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
IP-8	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

ピリミノバックメチル投与により、雄ラット及び雌雄マウスにおいて肝細胞腺腫の増加が、雌ラットで子宮腺癌の増加が認められたため、これらの腫瘍の発生メカニズム解明の一環として、以下の試験が実施された。

(1) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 8 匹）に、原体を 0、50 及び 7,000 ppm の濃度で 4 週間連続混餌（検体摂取量：雄；12.1 及び 1,670 mg/kg 体重/日、雌；13.2 及び 1,930 mg/kg 体重/日）投与して、肝薬物代謝酵素への影響が調べられた。

7,000 ppm 投与群の雌雄で肝肥大が認められた。同群の雌では、総 P450 量の増加、N-DEM 及び AH 活性の有意な上昇（対照群の 1.4~2.1 倍）が、雄では総

P450 量の増加及び *N*-DEM 活性の上昇が認められたが、雌に比してその程度は低かった。50 ppm 投与群の雌雄では影響は認められなかった。(参照 89)

(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

Fischer ラット（一群雄 4 匹）に、原体及び異性体（*E* 体及び *Z* 体）を 0 及び 12,000 ppm の濃度で 4 週間連続混餌（検体摂取量；原体：1,100 mg/kg 体重/日、*E* 体：1,130 mg/kg 体重/日、*Z* 体：1,100 mg/kg 体重/日）投与して、肝薬物代謝酵素活性が測定された。

原体、*E* 体及び *Z* 体のいずれの投与群においても肝肥大がみられ、総 P450 量の増加及び *N*-DEM 活性の上昇が認められた。原体、*E* 体及び *Z* 体の肝薬物代謝酵素誘導能に量的な差はほとんど認められず、本質的には同じ作用と考えられた。(参照 90)

(3) チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) を用いた細胞間代謝共同阻害試験

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）の 6TG 感受性及び耐性株を用いて、*in vitro* 細胞間代謝共同阻害作用が検討された（処理濃度：9.4、18.8、37.5、75 及び 150 µg/mL）。陽性対照として TPA が用いられた。

37.5 µg/mL から 6TG 耐性株細胞の回収率が上昇し、75 µg/mL で最高値を示した。無処理区との回収率の差は、検体では 17%、陽性対照の TPA では 36%と算出され、検体には軽度な細胞間代謝共同阻害作用があるものと考えられた。(参照 91)

(4) ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験

ピリミノバックメチルのギャップ結合を介する細胞間連絡に及ぼす影響を明らかにするために、Fischer ラット（雌）の初代肝細胞を用いて、色素移行法により細胞間連絡阻害作用が検討された（処理濃度：15.6、62.5、250、1,000 及び 4,000 µg/mL）。陽性対照として PB が用いられた。

検体処理群では 15.6 µg/mL から細胞間の連絡阻害が認められた。細胞間連絡阻害率は、検体及び PB とともに処理濃度及び処理時間に依存して上昇し、検体の最高濃度（4,000 µg/mL）では 76%の阻害率を示した。(参照 92)

(5) マウス及びラットを用いた肝臓内 P450 測定試験

マウスを用いた発がん性試験[11. (3)]における 0、50、7,000 ppm 投与群及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]における 0、100、12,000 ppm 投与群の 52、78 及び 104 週時の保存肝臓標本（一群雌雄各 3 匹）を用いて、免疫抗体法により肝臓中 P450（CYP3A2）含量が測定された。

マウスでは、7,000 ppm 投与群の雌雄において、投与の長期化に伴い P450 陽性を示す肝臓部位は小葉中心帯から中間帯、周辺帯に拡大する傾向が示された。

染色程度及び分布の拡大は、雌でより明らかであった。ラットにおいても 12,000 ppm 投与群の雌雄で同様の傾向が認められた。このことから、検体の高用量投与群では、マウス及びラットいずれにおいても肝 P450 (CYP3A2) 含量を増加させる可能性が示唆された。(参照 93)

(6) マウスを用いたアルカリ溶出法 DNA 損傷試験

ピリミノバックメチルの変異原性試験結果のほとんどが陰性であったが、CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で陽性を示したことから、二次的に DNA の損傷性を示すことも考えられたため、その可能性が検討された。

B6C3F1 マウス (雌 1 匹) に、ピリミノバックメチル原体 5,000 mg/kg 体重を単回強制経口投与して、アルカリ溶出法による肝細胞 DNA 損傷試験が実施された。陽性対照として ENU が用いられた。

ENU 投与群では DNA 溶出程度が大きく、顕著な DNA 損傷性を示したが、ピリミノバックメチル投与群の DNA 溶出は無処理群と同程度であり、検体が肝細胞に直接作用して DNA を損傷する可能性はないものと考えられた。(参照 94)

(7) ラットを用いた血清中エストロゲン及びプロゲステロン測定試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]における 0、100 及び 12,000 ppm 投与群の 52 及び 104 週時の保存血清 (一群雌 10 匹) を用いて、血清中エストロゲン (17 β エストラジオール) 及びプロゲステロン濃度が測定された。

血清中エストロゲン濃度には投与による影響は認められなかったが、プロゲステロン濃度は 12,000 ppm 投与群の 52 週時血清中では有意に減少し、その結果、E/P 比が有意に上昇した。104 週時では一貫した変化はみられなかった。この結果から、高用量群では試験期間内のある時期において、性ホルモンの不均衡状態が生体内で生じている可能性が示唆された。(参照 95)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリミノバックメチル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したピリミノバックメチルのラットを用いた動物体内運命試験において、ピリミノバックメチルは速やかに吸収され、糞尿中に排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、ほとんどの組織で投与 6 時間後に最高濃度となり、消化管、肝及び腎で高かったが、減衰は速やかで蓄積性は認められなかった。尿及び糞中の主要代謝物は M-19 及び M-22 であり、主要代謝経路は、メチルエステルの加水分解、ピリミジン環メトキシ基のモノ脱 O-メチル化及びベンゼン環-ピリミジン環間のエーテル結合の切断及び抱合化であると考えられた。

¹⁴C で標識したピリミノバックメチルの水稻を用いた植物体内運命試験において、湛水处理されたピリミノバックメチルは、収穫期において大部分 (62~90% TAR) が土壌表層に残存した。稲体における残留値は 8~17% TAR で、その大部分が稲わらに残留し、玄米中への移行は 0.4% TAR 以下と少なかった。稲体における主要代謝物は M-5 及び M-6 であった。

ピリミノバックメチル E 体及び Z 体、代謝物 M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした水稻における作物残留試験の結果、玄米中のピリミノバックメチル及び代謝物の残留値はいずれも定量限界未満であった。また、魚介類におけるピリミノバックメチルの最大推定残留値は E 体で 0.019 mg/kg、Z 体で 0.006 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ピリミノバックメチル投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び血液（貧血、ラットのみ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄ラットで LGL 白血病、雄ラットで肝細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。

肝細胞腺腫については、ピリミノバックメチル投与により、ラット及びマウスにおいて有意な肝薬物代謝酵素誘導及び肝内 P450 量増加が認められ、ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験及びチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) を用いた細胞間代謝共同阻害試験において有意な阻害効果が観察されたことから、本腫瘍発生頻度の増加は、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞間の連絡阻害が関与している可能性が考えられた。また、マウスを用いたアルカリ溶出法による肝細胞 DNA 損傷試験では陰性であったことから、検体が肝細胞に直接作用して DNA を損傷する可能性はないものと考えられた。

子宮腺癌の増加の原因については不明であるが、高用量群の雌において、52 週時の血清中プロゲステロン濃度が顕著に低下し、E/P 比が有意に上昇していたことから、卵巣からのホルモンがアンバランスな時期が存在し、相対的エストロゲン高値状態の持続が本腫瘍発生に関連している可能性が示唆された。

脾臓原発の LGL 白血病はラットに特異的な腫瘍であり、特に Fischer ラットに好発し、加齢に伴って発生率が増加することが知られている。ヒトにおいて同様の

白血病の発生は報告されていない。したがって、本剤によって LGL 白血病の増加が認められたが、本腫瘍はヒトに外挿することはできない腫瘍であると考えられる。また、本剤によって生体に影響となる遺伝毒性及び造血器系細胞への障害は認められていない。

以上のことから、ラット及びマウスにおいて認められたこれらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をピリミノバックメチル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 34 に示されている。

表 34 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：37.8 雌：42.1	雄：378 雌：413	雌雄：血液生化学的検査値の 変化（TP、Alb、A/G 比、 T.Chol、GGT 増加）等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：4.7 雌：5.9	雄：295 雌：372	雄：体重増加抑制等 雌：死亡率増加等 LGL 白血病(雌雄)、肝細胞腺 腫(雄)、子宮腺癌(雌)発生頻度 増加
	2 世代 繁殖試験	親動物 P 雄：31 F ₁ 雄：34 P 雌：2 F ₁ 雌：2 児動物 P 雄：31 F ₁ 雄：34 P 雌：36 F ₁ 雌：38	親動物 P 雄：618 F ₁ 雄：721 P 雌：36 F ₁ 雌：38 児動物 P 雄：618 F ₁ 雄：721 P 雌：627 F ₁ 雌：738	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認 められない)
	発生毒性 試験	母動物：5 胎児：1,000	母動物：100 胎児：－	母動物：ラ音 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2 年間 発がん性 試験	雄：8.1 雌：9.3	雄：592 雌：641	雄：体重増加抑制 雌：肝細胞腺腫増加等 肝細胞腺腫(雌)発生頻度増加
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：100 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雌雄：12.5	雌雄：50	雌雄：肝細胞質変性（すり硝 子様細胞質）等

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	1 年間 慢性毒性 試験	雌雄：20	雌雄：200	雌雄：ALP 増加等

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

－：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
M-1	2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-(1-メトキシイミノエチル)安息香酸
M-2	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン
M-3	6-(1-メトキシイミノエチル)サリチル酸
M-4	メチル 6-[(<i>E</i>)-1-メトキシイミノエチル]サリチル酸エステル
M-5	メチル 2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-[(<i>E</i>)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-6	メチル 2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-[(<i>Z</i>)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-7	メチル 2-(4-β-D-グルコピラノシルオキシ-6-メトキシピリミジン)-6-[(<i>E</i>)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-8	メチル 2-(4-β-D-グルコピラノシルオキシ-6-メトキシピリミジン)-6-[(<i>Z</i>)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-11	メチル 2-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-[(<i>E</i>)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-12	メチル 2-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-[(<i>Z</i>)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-13	8-ヒドロキシ-[4-(<i>E</i>)-メトキシイミノ]イソクロマン-1-オン
M-15	メチル 6-(1-ヒドロキシイミノエチル)サリチル酸エステル
M-17	メチル 6-アセチル-2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)安息香酸エステル
M-19	8-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)-4-メチルベンゾ[δ]オキサジン-1-オン
M-20	メチル 2-(1-ヒドロキシイミノエチル)-6-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)ベンゾエート
M-22	2,4-ジヒドロキシ-6-メトキシピリミジン
M-23	メチル 2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-(1-ヒドロキシイミノエチル)安息香酸エステル
M-24	メチル 2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-(1-ヒドロキシイミノエチル)安息香酸エステル
M-25	2-アセチル-6-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)安息香酸
M-26	メチル 6-[(<i>Z</i>)-1-メトキシイミノエチル]サリチル酸エステル
M-27	8-ヒドロキシ-4-[(<i>Z</i>)-メトキシイミノ]イソクロマン-1-オン
M-29	6-アセチルサリチル酸
M-30	6-アセチル-2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)安息香酸
M-33	8-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-4-メチル-ベンゾ[δ]オキサジン-1-オン
M-35	7-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-3-ヒドロキシ-3-メチルイソインドリン-1-オン
IP-1	(原体混在物)
IP-2	(原体混在物)
IP-3	(原体混在物)
IP-4	(原体混在物)

IP-5	(原体混在物)
IP-6	(原体混在物)
IP-7	(原体混在物)
IP-8	(原体混在物)

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALS	アセト乳酸合成酵素
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ENU	<i>N</i> -エチル・ <i>N</i> -ニトロソ尿素
E/P 比	17β-エストラジオール/プロゲステロン比
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LAP	ロイシン アミノペプチダーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LGL	ラージ・グラニューラー・リンフォサイティック (大顆粒リンパ球)
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
<i>N</i> -DEM	アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ
P450	チトクローム P 450
PB	フェノバルビタール
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン

略称	名称
T.Chol	総コレステロール
6TG	6-チオグアニン
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TPA	12- <i>O</i> -テトラデカノイルホルボール-13-アセテート
TRR	総残留放射能

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					ピリミバクメチル E体		ピリミバクメチル Z体		合計 (E体+Z体)	M-5		M-6	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1993 年	2	30 G	1	92	< 0.004	<0.003	< 0.004	< 0.003	< 0.006	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
106				106	< 0.004	< 0.003	< 0.004	< 0.003	< 0.006	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
水稻 (稲わら) 1993 年	2	30 G	1	92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
106				106	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (玄米) 1995 年	2	60 G	1	97	< 0.004	<0.003	< 0.004	< 0.003	< 0.006				
108				108	< 0.004	< 0.003	< 0.004	< 0.003	< 0.006				
水稻 (稲わら) 1995 年	2	60 G	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
108				108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
水稻 (玄米) 1998 年	2	150 G	2	74~	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
75				75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
水稻 (稲わら) 1998 年	2	150 G	2	74~	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
75				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
水稻 (玄米) 2006 年	2	120 G	2	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
60~61				60~61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
75	2	120 G	2	75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
水稻 (稲わら) 2006 年				45	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				
60~61	2	120 G	2	60~61	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*				
75				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、G：粒剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜参照＞

- 1 農薬抄録 ピリミノバックメチル（除草剤）（平成 19 年 8 月 10 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表予定
- 2 ¹⁴C-標識ピリミノバックメチルを用いたラットにおける吸収、排泄及び組織内分布：第一化学薬品株式会社、1995 年、未公表
- 3 ¹⁴C-標識ピリミノバックメチルを用いたラット尿、糞、肝、腎、血漿中の代謝物分布：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
- 4 ¹⁴C-標識ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体投与ラット血中濃度試験：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
- 5 ¹⁴C-標識ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体のラット肝細胞における *in vitro* 代謝試験：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
- 6 ¹⁴C-標識ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体のラット胆汁中の代謝試験：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
- 7 ¹⁴C-標識ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体のラット尿糞排泄及び代謝物分析：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
- 8 ¹⁴C-標識ピリミノバックメチルを用いた水稻における代謝試験：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
- 9 ¹⁴C-標識ピリミノバックメチルを用いた土壌における好氣的湛水及び好氣的代謝試験：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
- 10 加水分解性及び加水分解運命試験：株式会社ケイ・アイ研究所、1994 年、未公表
- 11 自然水及び蒸留水を用いた水中光分解運命試験：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2006 年、未公表
- 12 自然水及び蒸留水を用いた水中光分解運命試験－光分解生成物の同定：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2007 年、未公表
- 13 ブラックライトによる光分解：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
- 14 模擬田面水における太陽光分解試験：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
- 15 太陽光及び高圧水銀灯による光分解試験：(株) ケイ・アイ研究所、1994 年、未公表
- 16 土壌吸着性試験：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
- 17 土壌残留試験成績：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1993 年/1994 年、未公表
- 18 作物残留試験成績：財団法人 残留農薬研究所、1995 年/2006 年、未公表
- 19 生体機能への影響に関する試験 原体における一般薬理試験（GLP 対応）：Huntigndon Research Center（英国）、1994 年、未公表
- 20 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1991 年、未公表
- 21 ピリミノバックメチル *E* 体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmacology LSR（英国）、1994 年、未公表

- 22 ピリミノバックメチル Z 体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1994 年、未公表
- 23 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1991 年、未公表
- 24 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1991 年、未公表
- 25 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、1992 年、未公表
- 26 ラットにおける代謝物 M-1 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
- 27 ラットにおける代謝物 M-2 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1991 年、未公表
- 28 ラットにおける代謝物 M-5 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 29 ラットにおける代謝物 M-6 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 30 ラットにおける代謝物 M-7 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 31 ラットにおける代謝物 M-8 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 32 ラットにおける代謝物 M-19 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 33 ラットにおける代謝物 M-20 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 34 ラットにおける代謝物 M-22 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 35 ラットにおける代謝物 M-24 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 36 ラットにおける代謝物 M-25 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
- 37 ラットにおける代謝物 M-30 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
- 38 代謝物 M-35 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社 SRD 生物センター、2008 年、未公表
- 39 ラットにおける代謝物 IP-1 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 40 ラットにおける代謝物 IP-2 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表

- 41 ラットにおける代謝物 IP-3 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 42 ラットにおける代謝物 IP-4 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 43 ラットにおける代謝物 IP-5 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 44 ラットにおける代謝物 IP-6 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 45 ラットにおける代謝物 IP-7 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 46 ラットにおける代謝物 IP-8 の急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 47 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Safepharma (英国)、1992 年、未公表
- 48 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Safepharma (英国)、1992 年、未公表
- 49 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Safepharma (英国)、1992 年、未公表
- 50 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 財団法人動物繁殖研究所、1996 年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1992 年、未公表
- 52 ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : International Research & Development Co. Ltd. (米国)、1994 年、未公表
- 53 ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : International Research & Development Co. Ltd. (米国)、1995 年、未公表
- 54 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
- 55 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
- 56 ラットを用いた二世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、1995 年、未公表
- 57 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、1992 年、未公表
- 58 ウサギにおける催奇形性 (GLP 対応) : 財団法人動物繁殖研究所、1993 年、未公表
- 59 細菌を用いた DNA 損傷性試験 (rec-assay) (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
- 60 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1991 年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1994 年、未公表

- 62 ピリミノバックメチル *E* 体の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmacol LSR (英国)、1994 年、未公表
- 63 ピリミノバックメチル *Z* 体の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmacol LSR (英国)、1994 年、未公表
- 64 チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1993 年、未公表
- 65 マウスリンパ腫細胞 (MLA) を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1991 年、未公表
- 66 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1993 年、未公表
- 67 ラットを用いた小核試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1994 年、未公表
- 68 代謝物 M-1 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
- 69 代謝物 M-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1991 年、未公表
- 70 代謝物 M-5 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmacol LSR (英国)、1995 年、未公表
- 71 代謝物 M-6 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmacol LSR (英国)、1995 年、未公表
- 72 代謝物 M-7 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ①富士バイオメディックス、1995 年、未公表／②財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
- 73 代謝物 M-8 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 74 代謝物 M-19 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ①富士バイオメディックス、1995 年、未公表／②財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
- 75 代謝物 M-20 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 76 代謝物 M-22 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmacol LSR (英国)、1995 年、未公表
- 77 代謝物 M-24 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmacol LSR (英国)、1995 年、未公表
- 78 代謝物 M-25 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
- 79 代謝物 M-30 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
- 80 代謝物 M-35 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 、株式会社 SRD 生物センター、2008 年、未公表
- 81 混在物 IP-1 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmacol LSR (英国)、1995

- 年、未公表
- 82 混在物 IP-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 83 混在物 IP-3 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 84 混在物 IP-4 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 85 混在物 IP-5 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 富士バイオメディックス、1995 年、未公表
- 86 混在物 IP-6 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 87 混在物 IP-7 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 88 混在物 IP-8 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmaco LSR (英国)、1995 年、未公表
- 89 マウスを用いた肝薬物代謝酵素活性試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
- 90 ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
- 91 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) を用いた細胞間代謝共同阻害試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
- 92 ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1996 年、未公表
- 93 マウス発がん性及びラット慢性毒性/発がん性併合試験における保存肝臓標本を用いた肝内 P450 測定試験 : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
- 94 マウスを用いたアルカリ溶出法 DNA 損傷試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
- 95 ラット慢性毒性/発がん性併合試験における保存血液の血清中エストロゲン及びプロゲステロン濃度測定 : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
- 96 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2000 年
- 97 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2001 年
- 98 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2002 年
- 99 ピリミノバックメチルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 100 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyriminobacmethyl-191112.pdf>)
- 101 第 215 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai215/index.html>)
- 102 第 18 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai18/index.html)

103 ピリミノバックメチル 食品健康影響評価に係る追加資料:クミアイ化学工業株式会社、
2008 年、未公表

104 第 25 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai25/index.html)

105 第 51 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai51/index.html)

106 第 57 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai57/index.html)