

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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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、副腎及び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 皮膚毛囊萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> 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 肝及び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⁾ 皮膚毛囊萎縮
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	投与量 (ppm)	雄					雌				
		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)	1.6	8.1	592	1,200
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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝褐色化、肝結節 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝変異細胞巢、肝細胞肥大 ・腎尿蛋白円柱
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	投与量 (ppm)	雄					雌				
		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

平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	投与群	20 ppm			400 ppm			8,000 ppm		
		P 世代	F ₁ 世代	F ₂ 世代	P 世代	F ₁ 世代	F ₂ 世代	P 世代	F ₁ 世代	F ₂ 世代
	雄	2	2	2	31	31	31	618	618	618
		2	2	2	36	36	36	627	627	627
	雌	2	2	2	34	34	34	721	721	721
		2	2	2	38	38	38	738	738	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 雄及び F₁ 雌雄並びに 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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/日投与群で流産、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)

13. 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 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来培養細胞を用いた染色体異

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並びに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
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17, M-45 株) 272~8,700 µg/ℓ (-S9) 136~4,350 µg/ℓ (+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/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP 2uvrA 株) 156~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	
	復帰突然変異試験 (E体)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株) 50~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (Z体)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株) 50~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来培養細胞 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
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (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 (骨髓細胞) (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 及び M-35) 及び原体混在物 (IP-1, IP-2, IP-3, IP-4, IP-5, IP-6, IP-7 及び 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)	156~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	100~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-6	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-7	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	313~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
M-8	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	313~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-19	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	313~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
M-20	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	313~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-22	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	50~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-24	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-25	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	78.1~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
M-30	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	156~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)		
M-35	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	78.1~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 µg/ℓ (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
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 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 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 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 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 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 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 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 ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. 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、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 及び 7,000 ppm 投与群並びに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、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、灌水処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-[(E)-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-[(E)-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-[(Z)-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-[(E)-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-[(Z)-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-[(E)-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-[(Z)-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-(E)-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[8]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-[(E)-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-[(E)-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[8]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	4,6-ジメトキシ-2-[3-[(E)-1-(メトキシイミノ)エチル]フェノキシ]ピリミジン
IP-2	メチル 2-[(E)-1-(メトキシイミノ)エチル]-6-[[4-メトキシ-6-[2-メトキシカルボニル-3-[(E)-1-メトキシイミノ]エチル]フェノキシ]ピリミジン-2-イル]オキシ]安息香酸エステル
IP-3	メチル 2-[(E)-1-(メトキシイミノ)エチル]-6-[[4-メトキシ-6-[2-メトキシカルボニル-

(混合物)	3-[(E)-1-メトキシイミノ]エチル]フェノキシ]ピリミジン-2-イル]オキシ]安息香酸エステル 及び メチル 2-[(E)-1-(メトキシイミノ)エチル]-6-[[4-メトキシ-6-[2-メトキシカルボニル-3-[(E)-1-メトキシイミノ]エチル]フェノキシ]ピリミジン-2-イル]オキシ]安息香酸エステル
IP-4	4,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノピリミジン
IP-5	ブチル 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]安息香酸エステル
IP-6	4,6-ジメトキシ-2-メチルスルフォニルピリミジン
IP-7	4-[[4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル]オキシ]-(RS)-1-メチルイソインドリン-3-オン
IP-8	7-[[4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル]オキシ]-(RS)-3-メトキシ-3-メチルフタリド

<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 (active ingredient)
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	N-エチル-N-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ペプチダーゼ (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
NDEM	アミノピリン N-デメチラーゼ
P450	チトクローム P450
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-O-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 au/ha)	回 数 (回)	PHI (%)	残留値 (mg/kg)				M-5		M-6		
					E体		Z体		合計 E体+Z体	平均値	最高値	平均値	最高値
					最高値	平均値	最高値	平均値					
水稲 (玄米) 1993年	2	30 G	1	92	<0.004	<0.003	<0.004	<0.003	<0.006	<0.004	<0.004		
				106	<0.004	<0.003	<0.004	<0.003	<0.006	<0.004	<0.004		
水稲 (稲わら) 1993年	2	30 G	1	92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01		
				106	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01		
水稲 (玄米) 1995年	2	60 G	1	97	<0.004	<0.003	<0.004	<0.003	<0.006				
				108	<0.004	<0.003	<0.004	<0.003	<0.006				
水稲 (稲わら) 1995年	2	60 G	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
水稲 (玄米) 1998年	2	150 G	2	74~	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
				75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
水稲 (稲わら) 1998年	2	150 G	2	74~	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
水稲 (玄米) 2006年	2	120 G	2	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
				60-61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
水稲 (稲わら) 2006年	2	120 G	2	45	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				
				60-61	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*				
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				

注) G: 粒稲
 ……一部に定置型採集器を含むデータは平均を計算する場合は、定置型採集器を抽出したものととして計算し、*印を付した。
 ……すべてのデータが定置型採集器未備の場合は定置型採集器の平均に<を付して記載した。

＜参照＞

- 1 農業抄録 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稲における代謝試験: 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): Pharmaco 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): Pharmaco 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): Pharmaco 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): Pharmaco 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): Pharmaco 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): Pharmaco 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): Pharmaco 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): Pharmaco 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: 財団法人食品農薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
- 96 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
- 97 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>)
- 98 第 215 回食品安全委員会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/tinkai/i-dai215/index.html>)
- 99 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)
- 100 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

- 101 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)
- 102 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)
- 103 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)
- 104 第 61 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_dai61/index.html)
- 105 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 106 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 107 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年