

## (2) 土壤吸着試験

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、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 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、 $[\text{ben-}^{14}\text{C}]\text{PBM-}E$ 及び $Z$ 並びに $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]\text{PBM-}E$ 及び $Z$ を4 mg/L [*E*体:約3.4 mg/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、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で5日間(120時間)キセノン光(光強度:59 W/m<sup>2</sup>、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、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]\text{PBM-}E$ 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* 体又は *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/m<sup>2</sup>、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-<sup>14</sup>C]PBM を 1.01 mg/L 又は [pyr-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]PBM では M-4、M-5、M-6 及び M-25、[pyr-<sup>14</sup>C]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）暴露し、又は 5.2 mg/L 溶液に高圧水銀灯（光強度：130～140 W/m<sup>2</sup>）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)
	0.151 mg/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 PEC 及び 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 105~107) 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) <sup>a</sup>	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> ) <sup>b</sup>	0.3 (mg/mL)	1.0 (mg/mL)	弱い溶血作用

注) 溶媒として、<sup>a</sup>はコーン油を、<sup>b</sup>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 <sub>50</sub> (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 (E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 (Z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 <sub>50</sub> (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 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) 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 <sub>50</sub> (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、縮腫 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 <sub>50</sub> (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、鼻物の着色、眼分 泌物の着色、流涎、体温低下、円背位、 削瘦、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、口腔又は尿道周辺の汚れ、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)

## 1.0. 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又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 <sup>2</sup> 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 ・腎系球体硝子滴沈着 ・腎系球体硬化症	・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 ・腎系球体硝子滴沈着
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

<sup>2</sup> 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・消瘦、立毛、耳介蒼白、自発運動低下、呼吸促拍</li> <li>・無機リン、T.Bil、LAP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・LAP 増加</li> <li>・皮膚肉芽巢</li> <li>・腎蛋白円柱</li> </ul>
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・Ht、Hb、RBC、MCV、MCH 減少</li> <li>・PLT、網状赤血球数、BUN、カルシウム、T.Chol、GGT、TP 増加</li> <li>・尿量増加、電解質濃度低下</li> <li>・高タンパク尿動物数増加</li> <li>・肝褐色化、肝肥大</li> <li>・腎嚢胞、腎肥大</li> <li>・肝、腎、副腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・肝臓：小葉中心性肝細胞肥大、海綿状変性、限局性血管拡張</li> <li>・腎臓：慢性腎症<sup>1)</sup>、移行上皮過形成</li> <li>・副腎髓質過形成</li> <li>・唾液腺細胞変性</li> <li>・皮膚毛嚢萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・消瘦、立毛、耳介蒼白、自発運動低下、呼吸促拍</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・Ht、Hb、MCV、MCH 減少</li> <li>・PLT、BUN、カルシウム、無機リン、T.Chol、T.Bil、GGT、TP 増加</li> <li>・高タンパク尿動物数増加</li> <li>・肝褐色化、肝肥大</li> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・肝臓：小葉中心性肝細胞肥大、泡沫細胞出現</li> <li>・腎臓：慢性腎症<sup>1)</sup></li> <li>・皮膚毛嚢萎縮</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 肝褐色化、肝黒色化</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾絶対重量減少</li> <li>・ 腎線維化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝褐色化、肝結節</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝変異細胞巣、肝細胞肥大</li> <li>・ 腎尿蛋白円柱</li> </ul>
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC、PLT 増加</li> <li>・ 腎尿細管好塩基性化</li> <li>・ 甲状腺ろ胞細胞過形成</li> <li>・ 胃扁平上皮過形成</li> </ul>
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)

## 1.2. 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 <sub>1</sub> 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 雄及び F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄：34 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（P 雌：2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄：34 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	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/7 <sup>+</sup> イタ (-S9) 136~4,350 µg/7 <sup>+</sup> イタ (+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/7 <sup>+</sup> レト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP 2uvrA 株) 156~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レト (+/-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/7 <sup>+</sup> レト (+/-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/7 <sup>+</sup> レト (+/-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
<i>in vivo</i>	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) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA株)	156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-S9)	陰性
			156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-1 (+/-S9)	陰性
M-8	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 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-S9)	陰性
			156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-S9)	陰性
			78.1~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-1 (+/-S9)	陰性
M-25	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 <sup>°</sup> V-1 (+/-S9)	陰性
			78.1~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>°</sup> V-1 (+/-S9)	陰性
M-35	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535株) <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA株)	78.1~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-1 (+/-S9)	陰性
			156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-1 (+/-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 <sup>o</sup> V-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 <sup>o</sup> V-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 <sup>o</sup> V-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 <sup>o</sup> V-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 <sup>o</sup> V-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 <sup>o</sup> V-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 <sup>o</sup> V-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 <sup>o</sup> V-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、NDEM 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 NDEM 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)