

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）を用いた混餌（原体：0、100、500、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.7	33.5	343	672
	雌	7.6	37.9	381	748

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で PT 延長等が、雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33.5 mg/kg 体重/日、雌：37.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 15 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 延長 ・ TG 減少、TP 増加 ・ α_2-グロブリン分画比率及び濃度増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量²増加 ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少 ・ GGT、T.Chol、PL、TP 増加、アルブミン分画比率、A/G 比減少 ・ α_2-グロブリン濃度増加、β-グロブリン分画比率及び濃度増加 ・ 尿量減少、尿浸透圧増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 延長 ・ BUN 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ α_2-グロブリン分画比率増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大
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、10、50 及び 250 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 16 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、甲状腺絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞拡張等の統計学的に有意な変化が認められ、検体投与の影響である可能性が考えられたが、ろ胞上皮には異常が認められず、2 回実施された 1 年間慢性毒性試験

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

[11. (1) (2)]においては甲状腺の変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対重量増加、肝細胞好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 32)

表 16 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
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、振戦、異常歩行、呼吸数増加、腹臥位、側臥位、嗜眠 (2 例) ・Alb 減少 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、振戦、異常歩行、呼吸数増加、腹臥位、側臥位、嗜眠 (1 例) ・TP、Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大、好酸性化
50 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.8	333	673
	雌	37.7	377	753

10,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

一般状態、FOB、神経系の病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雌雄とも 5,000 ppm (雄 : 333 mg/kg 体重/日、雌 : 377 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 33)

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、10、50 及び 250 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 18 に示されている

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡例 (雄 4 例、雌 3 例)、

一般状態の変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 34)

表 18 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
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (4 例) ・自発運動低下、よろめき歩行、間代性痙攣、強直性痙攣、流涎、呼吸促進、腹臥位、側臥位、座位、嗜眠、尿失禁 ・ALP 増加、Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (3 例) ・自発運動低下、よろめき歩行、間代性痙攣、強直性痙攣、流涎、呼吸促進、腹臥位、側臥位、座位、嗜眠、尿失禁 ・ALP 増加 (1 例) ・び慢性肝細胞肥大、好酸性化 (1 例)
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ : 追加試験)

ビーグル犬を用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]において、250 mg/kg 体重/日投与群の雄 4 例及び雌 3 例が死亡したので、追加試験として、ビーグル犬 (一群雌 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0 及び 150 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。

投与群で死亡例はなく、1 例で流涎及び振戦が、別の 1 例で流涎、側臥位、振戦あるいは間代性痙攣が認められた。また、投与群では RBC、Ht 及び Hb の軽度な減少、ALP 増加、Alb 減少、アルブミン分画比率及び A/G 比減少、肝絶対及び比重増加が認められた。

本試験の結果、150 mg/kg 体重/日は毒性量であると考えられた。(参照 35)

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 20 匹、26 及び 52 週で各群 10 匹を計画殺³、発がん性試験群 : 一群雌雄各 60 匹、78 週で各群 10 匹を計画殺、104 週で最終と殺) を用いた混餌 (原体 : 0、25、500、2,500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 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 19 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		25 ppm	500 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	23.2	117	236
	雌	1.4	29.4	145	294

³ 5,000 ppm 投与群のみ一群雌雄各 30 匹とし、52 週に雌雄各 20 匹をと殺した。

対照群と各投与群間で、死亡率に有意差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は、表 20 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の軽度な増加が認められたが、生化学的検査項目及び病理組織学的検査項目に肝機能に関する変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

5,000 ppm 投与群の雌で、肝細胞腺腫が 3 例認められたが、対照群 (0 例) と統計学的に有意な差は認められず、発生頻度 (6%) は背景データの範囲内 (0~8%) であった。その他対照群と比較して、投与群で発生率の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、雄で検体投与の影響が認められず、5,000 ppm 投与群の雌で Ht、Hb、RBC 等の減少が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 5,000 ppm (236 mg/kg 体重/日)、雌で 2,500 ppm (145 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 36)

表 20 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
5,000 ppm	5,000 ppm 以下毒性所見なし	・ Ht、Hb、RBC、MCV、Neu 減少
2,500 ppm 以下		毒性所見なし

(4) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

先に実施した 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において、ラット雄における毒性量が明らかでなかったため、Fischer ラット (対照群：一群雌雄各 20 匹、26 及び 52 週で各群 10 匹を計画殺、投与群：一群雌雄各 30 匹、26 週で各群 10 匹、52 週で各群 20 匹を計画殺) を用いた混餌 (原体：0 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	532
	雌	624

死亡例はなかった。投与群で認められた毒性所見は、表 22 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。このほか、雌では尿蛋白 (+/-) 及び尿沈渣の血漿 (+) を示す個体が増加する傾向が認められた。また、検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、雌雄とも 10,000 ppm は明らかな毒性量であると考えられた。2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (4)] と併せ、雄の無毒性量は 5,000 ppm (236 mg/kg 体重/日) で

あると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 37)

表 22 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・ Ht、Hb、RBC、MCV 減少、PLT 増加 ・ BUN、カリウム増加、TG、FFA 減少 ・ 尿浸透圧増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・ Ht、Hb、RBC、MCV、Neu 減少、PLT 増加 ・ PL、T.Chol、F.Chol、カリウム増加、 ・ 尿浸透圧増加、尿量減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大

(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 50 匹、衛星群雌雄各 20 匹 : 52 及び 78 週で各群 10 匹を計画殺) を用いた混餌 (原体 : 0、35、350、1,800 及び 3,500 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		35 ppm	350 ppm	1,800 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.04	49.3	258	523
	雌	6.66	67.3	350	665

対照群と各投与群間で、死亡率に有意差は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は、表 24 に示されている。

検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で Ht、Hb 及び RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 350 ppm (雄 : 49.3 mg/kg 体重/日、雌 : 67.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 38)

表 24 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、RBC、MCHC 減少、網状赤血球率増加 ・ 副腎束状帯細胞好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 増加、MCHC 減少 ・ 脾随外造血亢進
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Neu 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC 減少、網状赤血球率増加 ・ 副腎束状帯細胞好酸性化
350 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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 26 匹）を用いた混餌（原体：0、625、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			625 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	35.2	144	572
		雌	39.4	156	606
	F ₁ 世代	雄	43.6	169	740
		雌	45.7	180	759

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、表 26 に示されている。

親動物では、2,500 ppm 以上投与群（P、F₁）の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、10,000 ppm 投与群（P、F₁）の雌雄で摂餌量減少を伴った体重増が抑制、同群の雌で肝腫大が認められた。

10,000 ppm 投与群（P、F₁）の雌で、離乳時に卵巢絶対及び比重量減少、卵巢の萎縮が認められ、さらに卵巢の変化が原因と考えられる子宮及び膈の萎縮が認められた。しかし、同群の雌で、交配前の性周期には異常が認められなかった。

児動物については、10,000 ppm 投与群（F₁、F₂）の雌雄で、脾絶対及び比重量減少が、雄で包皮分離遅延が、雌で膈開口遅延が認められたが、これらはいずれも発育抑制に関連した変化と考えられた。

本試験において、親動物では 2,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が、児動物では 10,000 ppm 以上投与群の雌雄で出生時低体重等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 625 ppm（P 雄：35.2 mg/kg 体重/日、P 雌：39.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：43.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：45.7 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 2,500 ppm（P 雄：144 mg/kg 体重/日、P 雌：156 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：169 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：180 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 39）

表 26 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	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・肝腫大 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・卵巣、子宮及び膣の萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・肝腫大 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・卵巣、子宮及び膣の萎縮
	2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	625 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時低体重及び体重増加抑制 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時低体重及び体重増加抑制 ・膣開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時低体重及び体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時低体重及び体重増加抑制
	2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	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 23～25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、400 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少が認められた。

胎児では、400 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節の未骨化数の増加及び頸椎椎体の骨化数の減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 100 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 40）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20～22 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、30、120 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1 例）、流産（4 例）及び早産（2 例）が認められた。これらの個体では、摂餌量の減少または廃絶に起因した母体衰弱により、妊娠の維持が不可能となった。同群で泌乳・生殖器出血、体重増加抑制傾向及び摂餌量減少が認められた。

胚あるいは胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で着床前胚死亡が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物及び胚あるいは胎児で 120 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 41)

1.3. 遺伝毒性試験

ピリミルスルファン、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺由来 (CHL/IU) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び BDF₁ マウスを用いた小核試験が実施された。結果はすべて陰性であり (表 27)、ピリミルスルファンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 42~44)

表 27 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA98、TA100 : 0.762~556 µg/7° レト (+/-S9) TA1535 : 0.254~185 µg/7° レト (+/-S9) TA1537 : 0.0847~61.7 µg/7° レト (+/-S9) WP2 <i>uvrA</i> : 61.7~5000 µg/7° レト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL/IU) 細胞	①1,050~4,200 µg/mL (+/-S9、6 時間) ②525~4,200 µg/mL (-S9、24 時間) ③263~2,100 µg/mL (-S9、48 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF ₁ マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	経口投与 (1 日 1 回、2 日間) : 500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物及び原体混在物の、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果はすべて陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。(表 28) (参照 45~56)

表 28 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	結果
代謝物 M-1	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
M-14		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
M-15		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
M-16		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 IM-2		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
IM-5		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.5~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
IM-6		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
IM-15		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
IM-25		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
IM-27		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
IM-28		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/ℓ ^o V-ト (+/-S9)	陰性
IM-29		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/ℓ ^o V-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

(1) 肝における *in vitro* 代謝試験 (ラット、イヌ及びヒトの種間比較)

イヌを用いた1年間慢性毒性試験の追加試験[11. (2)]では150 mg/kg 体重/日で振戦、間代性痙攣等の神経症状が認められたのに対し、ラットにおける神経症状発現に関しては、一般薬理試験[7.]の一般状態に関する試験の400 mg/kg 体重/日で音に対する反応亢進が認められたのが、最小作用量であった。

ラット及びイヌの神経症状発現の種差を検討し、ヒトにおける外挿性を考察するために、Fischer ラット (雄)、ビーグル犬 (雄) 及びヒト (男性4例、女性6例の混合) のそれぞれの肝 S9 を、[ben-¹⁴C]ピリミルスルファン存在下で37°C、60分インキュベートする試験が実施された。

試験終了時、ラット及びヒトでは[ben-¹⁴C]ピリミルスルファンがそれぞれ71.2及び47.4%TARに減少していたが、イヌでは100%TAR存在していた。

代謝物は、ラットではM-1が経時的に増加し、試験終了時に28.8%TAR存在した。ヒトでは試験終了時にM-1が47.0%TAR、M-5が5.6%TAR存在した。

ピリミルスルファンの、動物における代謝経路の第一段階はピリミジン環メトキシ基の脱メチル化であり、反応速度は動物種によって異なることが示唆された。(参照60)

(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

ラットを用いた急性神経毒性試験[8. (3)]では、780 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、音に対する反射亢進及び振戦といった神経症状が認められたが、90日間亜急性神経毒性試験[10. (3)]では、同等の用量群においても神経症状が認められなかった。この原因として、神経症状発現と肝薬物代謝酵素誘導との関連を検討するために、SD ラット (一群雄10匹) に、ピリミルスルファンを14日間混餌 (原体:0及び10,000 ppm、平均検体摂取量は1,180 mg/kg 体重/日) 投与する肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

死亡例は認められず、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

投与群の肝臓に肉眼的病理所見は認められず、肝絶対及び比重量ならびにCYPタンパク量は対照群との間に差は認められなかった。

CYPの発現では、投与群でCYP3A1及びCYP4A1が対照群に対し有意に増加(対照群に対し1.43及び1.84倍)し、また、CYP2B1が有意差はなかったものの、対照群に比べ増加傾向を示した(対照群に対し1.68倍)。

ピリミルスルファンの14日間混餌投与により、肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたが、程度が非常に軽度であったことから、神経症状発現と関係があるとは考えにくく、短期投与と長期投与における神経症状発現の差は、投与方法による血中濃度の違いが一因である可能性が示唆された。(参照60)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピリミスルファン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したピリミスルファンのラットを用いた動物体内運命試験において、投与後 120 時間に 96~99% TAR が排泄された。排泄経路は糞中及び尿中でほぼ同程度であり、糞中排泄の大部分は胆汁を介した排泄であった。投与 120 時間後には、肝臓、腎臓及び大腸に比較的残留濃度が高かった。尿及び糞中の主要代謝物は M-1 で、糞中では M-16 も存在した。未変化のピリミスルファンは不検出か、ごく少量が検出されたにすぎなかった。ラットにおける主要代謝経路は、ピリミジン環側鎖の O-脱メチル化による M-1 の生成、それに続く水酸化による M-14 の生成と考えられた。また、架橋部分の開裂によって M-16 が生成する経路も考えられた。

¹⁴C で標識したピリミスルファンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は M-14-glu であり、植物体内における代謝経路は、ピリミジン環側鎖の O-脱メチル化に続くピリミジン環の水酸化による M-14 の生成であり、さらにグルコース抱合化を受けるものと考えられた。

水稻を用いて、ピリミスルファンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。可食部において、ピリミスルファンは定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ピリミスルファン投与による影響は、主に中枢神経(イヌ)、血液学的指標及び肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリミスルファン(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量等は表 29 に示されている。

表 29 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 ⁴
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：33.5 雌：37.9	雄：343 雌：381	雄：肝比重量増加等 雌：肝細胞肥大等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：333 雌：377	雄：673 雌：753	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量 減少 (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試 験	雄：236 雌：145	雄：— 雌：294	雄：毒性所見なし 雌：Ht、Hb、RBC 等の減少 (発がん性は認められない)
	1 年間慢性毒性 試験(追加試験)	雄：— 雌：—	雄：532 雌：624	雌雄：体重増加抑制等
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：35.2 P 雌：39.4 F ₁ 雄：43.6 F ₁ 雌：45.7 児動物 P 雄：144 P 雌：156 F ₁ 雄：169 F ₁ 雌：180	親動物 P 雄：144 P 雌：156 F ₁ 雄：169 F ₁ 雌：180 児動物 P 雄：572 P 雌：606 F ₁ 雄：740 F ₁ 雌：759	親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 雌雄：出生時低体重等 (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：100 胎児：100	母動物：400 胎児：400	母動物：摂餌量減少 児動物：胸骨分節の未骨化数の 増加等 (催奇形性は認められない)
マウス	2 年間発がん性 試験	雄：49.3 雌：67.3	雄：258 雌：350	雄：体重増加抑制等 雌：Ht、Hb 及び RBC 減少等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：120 胎児：120	母動物：500 胎児：500	母動物：死亡、早産等 胎児：着床前胚死亡 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：50 雌：50	雄：250 雌：250	雌雄：肝絶対重量増加、肝細胞 好酸性化等
	1 年間慢性毒性 試験	雄：50 雌：50	雄：250 雌：250	雌雄：死亡例、一般状態の変化 等
	1 年間慢性毒性 試験(追加試験)	雌：—	雌：150	雌：流涎、振戦等

—：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

⁴：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量が 33.5 mg/kg 体重/日、より長期の試験である 2 世代繁殖試験における無毒性量が 35.2 mg/kg 体重/日であったが、この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量は 35.2 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。

以上より、食品安全委員会は、各動物種における無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 35.2 mg/kg 体重/日であると考え、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.35 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.35 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)	35.2 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	(<i>RS</i>)-2'-(4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-2	(<i>RS</i>)-2'-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-hydroxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-5	(<i>RS</i>)-2'-(4,6-dihydroxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-5-glucu	(M-5のグルクロン酸抱合体)
M-6	(<i>RS</i>)-2'-(4,6-dimethoxy-5-hydroxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-9	(<i>RS</i>)-2'-(4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-hydroxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-14	(<i>RS</i>)-2'-(4,5-dihydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-hydroxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-14-glucu	(M-14のグルクロン酸抱合体)
M-14-glu	(M-14のグルコース抱合体)
M-15	2'-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-carbonyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
M-16	2-formyl-6-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide
uk-A	(ピリミルスルファンの水酸化物)
uk-C	(uk-Aのグルクロン酸抱合体)
IM-2	(原体混在物)
IM-5	(原体混在物)
IM-6	(原体混在物)
IM-15	(原体混在物)
IM-25	(原体混在物)
IM-27	(原体混在物)
IM-28	(原体混在物)
IM-29	(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
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	放射能最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450
FFA	遊離脂肪酸
F.Chol	遊離コレステロール
FOB	機能観察総合検査
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
Neu	好中球数
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
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	放射能最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 農薬抄録ピリミスルファン (除草剤) (平成 19 年 9 月 14 日改訂) : クミアイ化学工業株式会社、2007 年、一部公表予定
- 2 ピリミスルファンのラット体内における代謝試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英)、2005 年、未公表
- 3 ピリミスルファンの水稻における代謝運命試験 (ベンゼン環標識体) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 4 ピリミスルファンの水稻における代謝運命試験 (ピリミジン環標識体) (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 5 ピリミスルファンの好氣的湛水土壌中運命試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 6 ピリミスルファンの土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : クミアイ化学工業 (株)、2003 年、未公表
- 7 ピリミスルファンの加水分解性試験 (GLP 対応) : (株) ケイ・アイ研究所、2004 年、未公表
- 8 ピリミスルファンの水中光分解運命試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 9 土壌残留試験成績 : クミアイ化学工業 (株)、2005 年、未公表
- 10 作物残留試験成績 : クミアイ化学工業 (株)、2004 年、未公表
- 11 ピリミスルファン的一般薬理試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
- 12 ピリミスルファンのラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2004 年、未公表
- 13 ピリミスルファンのラットにおける急性経皮毒性試験 (限界試験) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2004 年、未公表
- 14 ピリミスルファンのラットにおける急性吸入毒性試験 (限界試験) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2003 年、未公表
- 15 ピリミスルファン代謝分解物 M-1 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006 年、未公表
- 16 ピリミスルファン代謝分解物 M-14 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006 年、未公表
- 17 ピリミスルファン代謝分解物 M-15 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006 年、未公表
- 18 ピリミスルファン代謝分解物 M-16 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006 年、未公表
- 19 ピリミスルファン原体混在物 IM-2 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005 年、未公表
- 20 ピリミスルファン原体混在物 IM-5 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005 年、未公表
- 21 ピリミスルファン原体混在物 IM-6 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対

- 応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 22 ピリミスルファン原体混在物 IM-15 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 23 ピリミスルファン原体混在物 IM-25 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 24 ピリミスルファン原体混在物 IM-27 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 25 ピリミスルファン原体混在物 IM-28 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 26 ピリミスルファン原体混在物 IM-29 のラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法) (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 27 ピリミスルファンのラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2005年、未公表
- 28 ピリミスルファンのウサギにおける皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2004年、未公表
- 29 ピリミスルファンのウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2004年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス国)、2004年、未公表
- 31 ピリミスルファンのラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2002年、未公表
- 32 ピリミスルファンのイヌを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2004年、未公表
- 33 ピリミスルファンのラットにおける 90 日間反復投与神経毒性試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2005年、未公表
- 34 ピリミスルファンのビーグル犬を用いる 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
- 35 ピリミスルファンのビーグル犬を用いる 1 年間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2006年、未公表
- 36 ピリミスルファンのラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2006年、未公表
- 37 ピリミスルファンのラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2006年、未公表
- 38 ピリミスルファンのマウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2006年、未公表
- 39 ピリミスルファンのラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、2006年、未公表
- 40 ピリミスルファンのラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価

- センター、2003年、未公表
- 41 ピリミスルファンのおウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2003年、未公表
- 42 ピリミスルファンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2004年、未公表
- 43 ピリミスルファンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2004年、未公表
- 44 ピリミスルファンのマウスを用いる小核試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2003年、未公表
- 45 ピリミスルファン代謝分解物 M-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006年、未公表
- 46 ピリミスルファン代謝分解物 M-14 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006年、未公表
- 47 ピリミスルファン代謝分解物 M-15 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006年、未公表
- 48 ピリミスルファン代謝分解物 M-16 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2006年、未公表
- 49 ピリミスルファン原体混在物 IM-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 50 ピリミスルファン原体混在物 IM-5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
- 51 ピリミスルファン原体混在物 IM-6 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 52 ピリミスルファン原体混在物 IM-15 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
- 53 ピリミスルファン原体混在物 IM-25 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
- 54 ピリミスルファン原体混在物 IM-27 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
- 55 ピリミスルファン原体混在物 IM-28 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2005年、未公表
- 56 ピリミスルファン原体混在物 IM-29 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英)、2006年、未公表
- 57 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyrimisulfan-191030.pdf>)
- 58 第 213 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai213/index.html>)
- 59 第 20 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_dai20/index.html)

60 ピリミルスルファンの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：クミアイ化学工業（株）、2008年、未公表

61 第26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_dai26/index.html)

62 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)