

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄：500 mg/kg 体重/日、雌：617 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

なお、本試験は再試験として実施されたものである。当初、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験は 0、1,500、9,000 及び 18,000 ppm の用量で実施されたが、試験 28 日までに 9,000 ppm 以上投与群で多くを切迫殺したため、その時点で全例がと殺された。切迫殺したイヌにはいずれも尿路系に結石が存在し、1,500 ppm 投与群の雄でも血尿がみられたことから、本再試験では高用量は 1,000 ppm に設定された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3	17	40
	雌	3	17	33

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄：40 mg/kg 体重/日、雌：33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、500、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 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 22 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 (ppm)		500	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.3	166	345
	雌	41.9	216	416

5,000 ppm 投与群の雌雄の多数例、2,500 ppm 投与群の雌 2 例及び 500 ppm 投与群の雄 2 例に黄色尿または黄褐色尿が観察されたが、この尿色調の変化は本検体そのものの排泄に由来しており、その他尿路系に異常は認められなかったことから、この所見を毒性とは考えなかった。

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったため、

無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm (雄: 345 mg/kg 体重/日、雌: 416 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 28)

#### (5) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M5、ラット)

植物体における主要代謝物である M5 の Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M5 : 0、1,200、4,800 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M5、ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,200	4,800	12,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	73.2	306	769
	雌	93.1	371	952

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 12,000 ppm (雄: 769 mg/kg 体重/日、雌: 952 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

## 1.2. 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) を用いた混餌 (原体: 0、250、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		250	1,000	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	34	101
	雌	9	33	93

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

全投与群において着色尿 (褐色または赤褐色) が認められたが、検体そのものの尿排泄によるもので、この所見自体を毒性とは考えなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄に尿細管拡張が、3,000 ppm 投与群の雌に肝絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雄で 250 ppm (7 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 25 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性/中間帯肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性/中間帯肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿細管拡張</li> </ul>	毒性所見なし
250 ppm	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）

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 55 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、25、250、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 26 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 26 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 (ppm)		25	250	1,000	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	10	41	104
	雌	1.4	14	57	140

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27 に示されている。

全投与群の雌雄において、甲状腺ろ胞細胞の褐色色素沈着の発生頻度が有意に増加した。これは通常に加齢ラットでもみられるリポフスチンであった。

腫瘍性病変として、2,500 ppm 投与群の雄において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が各 1 例観察された。角膜の腫瘍は自然発生として極めて珍しいこと、高用量投与群のみにみられたこと、また角膜においては、肉眼的には混濁として、組織学的には持続的な角膜炎症やそれに続く再生過程としての過形成が高頻度にみられたことから、これらの腫瘍は検体投与に関連したものであると考えられた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：1.0 mg/kg 体重/日、雌：1.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31、32）

表 27 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol、TG 増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎表面粗、退色、腫大</li> <li>・腎集合管過形成</li> <li>・膵臓腺房び慢性変性/萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿ケトン体増加</li> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜浮腫</li> <li>・角膜炎症</li> <li>・角膜過形成（再生）</li> </ul>

250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・尿 pH 低下</li> <li>・尿ケトン体増加</li> <li>・尿蛋白増加</li> <li>・肝絶対及び比重量、対脳重量比増加</li> <li>・腎絶対及び比重量、対脳重量比増加</li> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜浮腫</li> <li>・スノーフレーク様角膜混濁</li> <li>・角膜炎症</li> <li>・角膜過形成（再生）</li> <li>・角膜血管新生</li> <li>・角膜萎縮</li> <li>・限局性網膜萎縮</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺コロイド変化</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制傾向</li> <li>・尿 pH 低下</li> <li>・スノーフレーク様角膜混濁</li> <li>・角膜血管新生</li> <li>・限局性網膜萎縮</li> <li>・甲状腺コロイド変化</li> </ul>
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

C57BL 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、100、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、雌の高用量を当初 6,000 ppm として試験が開始されたが、10 週時に死亡率が 12%に達したため、試験 71 日以降、雄と同じ用量の 4,000 ppm に下げて試験が継続された。

表 28 18 カ月間発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	4,000 <sup>a</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.6	161	643
	雌	16.7	168	713

<sup>a</sup>：雌は試験 70 日までは 6,000 ppm、それ以降は 4,000 ppm

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29 に示されている。

4,000 ppm 投与群の雌雄の腎臓及び膀胱において、検体の尿中析出による結石形成、それに起因した上皮過形成、線維化、炎症性細胞浸潤が高頻度にみられた。また、前立腺部尿道及び尿管においても低頻度ながら同様の所見が認められた。4,000 ppm 投与群における死亡率の増加は、尿路系の障害によるものと考えられた。

全投与群の雌雄において胆石の出現頻度が増加した。この胆石はコレステロール由来のものであると報告されている。本試験に用いたマウスの系統（C57BL）

は、高コレステロール食などで胆石を形成しやすいことで知られていることから、検体投与によってコレステロールの胆汁中排泄が亢進した可能性が考えられた。

腫瘍性病変として、4,000 ppm 投与群の雌雄に、膀胱の移行上皮細胞癌（雄：8/50、雌：2/49）及び移行上皮乳頭腫（雄：3/50、雌：2/49）が、同群の雄に前立腺部尿道の移行上皮細胞癌（1/50）が認められた。いずれの腫瘍とも低頻度ではあるが通常はみられないものであること、高用量投与群のみにみられたこと、同群において尿路系の結石により誘発された二次的な炎症や過形成変化が高頻度にみられていることから、これらの腫瘍は検体投与に関連したものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄に胆石が認められたので、無毒性量は得られなかった。（参照 33）

表 29 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,000 ppm <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・被毛汚れ、活動性低下</li> <li>・腹部膨満</li> <li>・RBC 減少</li> <li>・Hb、Ht 減少傾向</li> <li>・腎絶対及び比重量、対脳重量比増加</li> <li>・肝臓グリソン氏鞘周囲細胞浸潤</li> <li>・腎臓：腎盂結石、腎盂拡張、腎盂上皮過形成、集合管過形成、集合管凝集物、乳頭部線維化/萎縮、皮質/髓質の萎縮/線維化/癒痕、尿路上皮下細胞浸潤、間質内出血、ボーマン囊拡張、尿細管拡張、動脈炎</li> <li>・膀胱：結石、尿路上皮過形成、膨満、筋性出血/壊死、尿管うっ血、間質性浮腫、筋層内炎症性細胞浸潤、間質細胞浸潤、漿膜細胞浸潤</li> <li>・前立腺部尿道上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・被毛汚れ、活動性低下</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・腎臓：腎盂結石、腎盂拡張、腎盂上皮過形成、集合管過形成、集合管凝集物、乳頭部線維化/萎縮、皮質/髓質の萎縮/線維化/癒痕、尿路上皮下細胞浸潤、間質内出血、ボーマン囊拡張、尿細管拡張、動脈炎</li> <li>・膀胱：結石、尿路上皮過形成、膨満、筋性出血/壊死、尿管うっ血、間質性浮腫、筋層内炎症性細胞浸潤、間質細胞浸潤、漿膜細胞浸潤</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胆石</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胆石</li> </ul>

<sup>a</sup>：雌は試験 70 日までは 6,000 ppm、それ以降は 4,000 ppm

### 1 3. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000

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		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.56	26.3
		雌	3.09	32.6
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.68	34.1
		雌	4.18	38.9

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

P 及び F<sub>1</sub> 両世代の全投与群において、甲状腺のコロイド変化及び色素沈着の発生頻度が増加し、特に雄で顕著であった。これらの変化については、いずれもラットに特異的なものであり、ろ胞細胞肥大との関連性がみられないことから、毒性変化ではないと考えられた。

F<sub>2</sub> 児動物について出生日に実施された肛門生殖突起間距離の測定では、300 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で有意な増加がみられたが、その差の程度が小さいこと、明らかな用量相関性がみられないこと、出生時体重がいずれも対照群に比してやや大きい傾向にあったことから、本所見の毒性学的意義は乏しいと考えられた。

F<sub>1</sub> 児動物における性成熟の観察では、300 ppm 以上投与群の雄で包皮分離の遅延が、3,000 ppm 投与群の雌で膣開口の遅延がみられた。包皮分離の遅延については、分離日の体重が増加傾向にあるものの、明らかな用量相関性がみられないこと、内分泌への影響がみられないこと、精子検査や繁殖成績にも明らかな影響がみられないことから、一般発育の遅延に関連した変化によるものと考えられた。膣開口の遅延については、開口日における各群の体重に差がみられなかったことから、発育遅延に伴った変化と考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の親動物 (P 及び F<sub>1</sub> 雌雄) 及び児動物 (F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児動物) に角膜混濁等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 30 ppm (P 雄 : 2.56 mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.09 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 3.68 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 4.18 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 34)

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	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対重量増加</li> <li>腎絶対重量増加</li> <li>甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>腎比重量増加</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>

	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・び慢性角膜混濁</li> <li>・網状角膜混濁</li> <li>・角膜炎</li> <li>・角膜上皮過形成</li> <li>・角膜血管新生</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・下垂体好酸性封入体増加</li> <li>・肝細胞質変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・び慢性角膜混濁</li> <li>・網状角膜混濁</li> <li>・角膜炎</li> <li>・角膜上皮過形成</li> <li>・角膜血管新生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・び慢性角膜混濁</li> <li>・網状角膜混濁</li> <li>・角膜炎</li> <li>・角膜上皮過形成</li> <li>・角膜血管新生</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>・下垂体好酸性封入体増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞質変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・び慢性角膜混濁</li> <li>・網状角膜混濁</li> <li>・角膜炎</li> <li>・角膜上皮過形成</li> <li>・角膜血管新生</li> </ul>
	30 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	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚温降下</li> <li>・低体重</li> <li>・陰開口遅延</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・死産児数増加</li> <li>・生存率（生後4日）低下</li> <li>・低体重</li> </ul>	
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜血管新生</li> <li>・包皮分離遅延</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜血管新生</li> </ul>	
	30 ppm	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 25 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 400 水溶液) 投与して、発生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 32 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に体重増加抑制等が、胎児に低体重及び骨格変異の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 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 35)

表 32 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・膣分泌物、肛門及び会陰部の汚れ</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・腎黄色沈着物</li> <li>・膀胱内砂状内容物</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重（雌）</li> <li>・第 14 胸椎過剰骨化点付着</li> <li>・第 5 中手骨不完全骨化</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重（雄）</li> <li>・第 7 頸椎体未骨化</li> <li>・第 5/6 胸骨分節の不完全骨化</li> <li>・第 14 肋骨（短小）</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、75 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 400 水溶液）投与して、発生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 33 に示されている。

75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において、黄色またはベージュ色尿が観察されたが、この尿の着色については本検体そのものに由来しているものであり、毒性的意義はないと考えられた。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が、胎児では 75 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 36）

表 33 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝小葉構造明瞭</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・矮小児</li> <li>・恥骨不完全骨化</li> </ul>
75 mg/kg 体重/日 以上	75 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・第 13 肋骨を伴う第 27 前仙椎骨</li> <li>・環椎体未骨化</li> <li>・環椎骨・軸椎骨間過剰骨化</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

### (4) 発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌（原体：0、45、450 及び 4,500 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与して、発達神経毒性試験が実施された。



表 34 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	45 ppm	450 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	3.8	37.1	354

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

4,500 ppm 投与群で児動物の雄に包皮分離の遅延が認められ、450 ppm 投与群でもその傾向がみられた。この変化は低体重にみられる発育遅延による二次的影響であると考えられた。また、450 ppm 以上投与群の児動物では、脳絶対重量の減少や脳形態測定値（大脳及び小脳全長、頭頂葉及び海馬回の厚さ、小脳高）の減少が認められたが、いずれも低体重に伴った二次的な変化であると考えられた。

本試験において、450 ppm 以上投与群の母動物及び児動物に角膜混濁等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物で 45 ppm (3.8 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 37)

表 35 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
4,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁（雄）</li> <li>・網膜変性（雄）</li> <li>・包皮分離遅延（雄）</li> <li>・脳絶対重量減少（雄）</li> <li>・受動的回避の試行回数増加、保持試行潜時減少（雄）</li> </ul>
450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁（雌）</li> <li>・網膜変性（雌）</li> <li>・低体重</li> <li>・脳絶対重量減少（雌）</li> <li>・脳形態計測値減少</li> </ul>
45 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 発生毒性試験（代謝物 M5、ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に、代謝物 M5 を強制経口（0、75、250 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に流涎、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、胎児に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 75 mg/kg 体重/日、胎児で 750 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 38)

#### 14. 遺伝毒性試験

ピラスルホトール（原体）の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肺線維芽細胞（V79）を用いた染色体異常試験、遺伝子突然変異試験（HPRT 前進突然変異試験）、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 36 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 39～42）

表 36 遺伝毒性試験概要（原体及び代謝物 M5）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)	500~2,000 µg/mL (-S9, 4 時間処理) 500~2,500 µg/mL (+S9, 4 時間処理) 200~1,000 µg/mL (-S9, 18 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験)	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)	30~960 µg/7 <sup>+</sup> レット (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄 : 0, 125, 250, 500 mg/kg 体重 雌 : 0, 250, 500, 1,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与、24 時間間隔で 2 回)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M5 の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卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 37 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 43～45）

表 37 遺伝毒性試験概要（代謝物 M5）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	100~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	931~2,710 µg/mL (+/-S9, 3 時間処理) 924~2,700 µg/mL (-S9, 17.8 時間処理) 924~2,700 µg/mL (+S9, 3 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

#### 15. その他の試験

##### (1) チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差

SD ラット、Brown Norway (BN) ラット及び ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に、L-チロシンを 14 日間混餌（0、2 及び 5%）投与して、眼科学的検査及び血中チロシン濃度測定を実施し、チロシン血症における種差及び性差について検討

された。なお、血中チロシン濃度については、雄は全動物、雌はSDラットのみを分析対象とした。

5%チロシン投与群では、SDラットの雄全例に浮腫や血管新生を伴う角膜混濁が観察され、BNラットの雄1例に軽度の角膜混濁が認められた。両系統ラットの雌及びマウスの雌雄には、角膜の変化は観察されなかった。

血中チロシン濃度については、SDラットの雄では2%投与群で3倍、5%投与群で5倍の増加がみられた。SDラットの雌及びBNラットの雄においても5%投与群で同様の増加がみられたが、実測濃度は雄のSDラットより低かった。雄マウスでは血中チロシン濃度の増加は認められなかった。

以上のことから、血中チロシン濃度と角膜混濁の出現頻度に相関があること、またその程度に動物種差、系統差、性差があることが支持された。本試験では雄のSDラットが最も感受性が高いことが示された。(参照46)

## (2) チロシン代謝における HPLA 産生能の動物種差

Wistarラット(雄)、ICRマウス(雄)、ビーグル犬(雄)、NZWウサギ(雄)及びヒト(女性)由来の各凍結肝細胞(Liverbeads™)の培養系を用いて、4-HPPDase活性阻害の結果生じるチロシン代謝物4-ヒドロキシフェニル乳酸(4-HPLA)産生能の動物種差について検討された。培養液にHPPDase阻害剤である2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-ジオン(NTBC)(30µM)及びチロシン(100mg/L)を単独または併用添加し、培養0、2及び4時間後に培養液中のチロシン濃度及び4-HPLA濃度を測定することで、動物間の本酵素阻害時のチロシン代謝効率が比較された。試験群の構成は次のとおりであった。①基礎培養群、②基礎培養+NTBC群、③チロシン添加群、④チロシン添加+NTBC群。

培養液中のチロシン濃度は、マウスを除くいずれの動物種の試験群においてもほぼ一定であった。マウスでは、NTBC非添加群(①及び③)で培養期間に比例してチロシン濃度の減少傾向がみられたが、NTBC添加群(②及び④)では、この減少傾向はみられなかった。

4-HPLA濃度については、ラット、イヌ及びウサギでは基礎培養にNTBCを添加(②群)しても4-HPLAは産生されなかったが、マウス及びヒトでは産生がみられ、培養4時間後にはマウスで培養開始時の3.8倍(0.69µg/mg蛋白)、ヒトで定量限界の5.4倍(0.54µg/mg蛋白)に増加した。

チロシンを過剰に負荷(③群)すると、マウスでは培養4時間後に開始時の1.5倍の4-HPLAが検出されたが、ヒトでは痕跡程度であり、他の動物では定量限界未満であった。

チロシン負荷に加えNTBCを添加(④群)すると、培養4時間後の4-HPLA濃度はラットで定量限界の2.3倍、イヌで痕跡程度、ウサギで定量限界の3.6倍に増加したが、マウスでは培養開始時の約11倍に、ヒトでも定量限界の約11倍

に増加した。

以上の結果から、4-HPLA 産生能については、マウス及びヒトのグループと、ラット、イヌ及びウサギのグループに分けられ、前者は4-HPPDase 活性阻害に対して4-HPLA 産生のバイパスが効果的に機能するが、後者はチロシンの負荷、非負荷にかかわらずその産生能が劣ることが示された。したがって、4-HPLA 産生のバイパス機能を有するヒトではチロシンが体内に蓄積しにくく、角膜混濁に代表される二次的変化が生じにくいことが示唆された。(参照 47)

### (3) ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、L-チロシン添加飼料 (2%) を 4 週間摂取させ、さらに十分に高い血中チロシン濃度を得るために、試験期間中毎日 NTBC (10 µg/kg 体重/日) を強制経口投与して、ラットの特定臓器 (眼、腎臓、肝臓、膵臓及び甲状腺) に及ぼす影響について検討された。

チロシン添加飼料摂取下での NTBC 投与の結果、角膜炎 (角膜混濁) (雄 5 例、雌 1 例)、血中チロシン濃度の増加 (雄では溶媒対照の 24 倍、雌で 18 倍)、肝比重量増加 (雌)、軽微～軽度の甲状腺ろ胞のコロイド変化 (雄 3 例)、膵臓腺房細胞変性 (雄 3 例、雌 5 例) が認められた。これらの結果はいずれも慢性毒性/発がん性試験[12.(2)]でみられた結果と類似していた。

以上の結果から、ピラスルホトールのラットの各種毒性試験でみられた甲状腺や膵臓の形態学的変化も、角膜変化と同様にチロシン濃度の増加に関連することが示唆された。したがって、チロシン蓄積が生じにくいヒトにおいては、ラットの長期試験でみられるこれらの所見の毒性学的意義は低いと考えられた。(参照 48)

### (4) チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6～21 日に、L-チロシン添加飼料 (2%) を摂取させ、さらに十分に高い血中チロシン濃度を得るために、妊娠 6～20 日に NTBC (10 µg/kg 体重/日) を強制経口投与して、ラット胎児への影響について検討された。

チロシン添加飼料摂取下での NTBC 投与の結果、母動物では体重増加量及び摂餌量の減少傾向、血中チロシン濃度の増加 (溶媒対照の約 63 倍) が、胎児では低体重及び骨格変異 (第 7 頸椎体及び第 5 胸骨体の未骨化、第 14 胸椎の骨化点過剰) の有意な増加が認められた。

以上の結果から、ピラスルホトールのラットの発生毒性試験[13.(2)]においてみられた胎児の低体重や骨格変異の増加は、チロシン濃度の上昇に関連することが示唆された。したがって、チロシン濃度上昇が生じにくいヒトにおいて、ラット胎児と同様の影響が生ずる可能性は低いと考えられた。(参照 49)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピラスルホトール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたピラスルホトールの吸収及び排泄は速やかであり、投与後 72 時間ではほぼ完全に糞尿中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。投与 72 時間後には殆どの臓器・組織で放射能は検出されず、蓄積性は認められなかった。尿及び糞中の主要成分は親化合物であり、代謝物として M1、M4 及び M5 が微量検出された。主要代謝経路は、脱メチルであると考えられた。

泌乳期ヤギを用いた動物体内運命試験において、乳汁中では投与直後に少量の放射能が検出されたが、その濃度は 3 日間の連続投与でもほとんど変化しなかった。残留放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓であり、筋肉及び脂肪では低かった。可食部における残留放射能の主要成分は親化合物であった。

小麦を用いた植物体内運命試験において、分けつ期に散布処理されたピラスルホトールは処理後速やかに減少し、親化合物は処理直後の試料のみから検出され、玄麦からは検出されなかった。玄麦及びわら中の主要代謝物は M5 及び M2 であり、主要代謝経路は、①脱メチル化による M1 の生成、その後のグルコースとの抱合化による M2 の生成、②ピラゾール環-カルボニル結合の開裂による M5 の生成であると考えられた。

ピラスルホトール及び M1 を分析対象化合物とした小麦、大麦及びえん麦における作物残留試験の結果、小麦及び大麦中のピラスルホトール及び M1 の残留値はいずれも定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。えん麦からはピラスルホトール及び M1 が合計で最大 0.2 mg/kg 検出された。

各種毒性試験結果から、ピラスルホトール投与による影響は主に角膜及び尿路系に認められた。特に角膜混濁は、本検体の 4-HPPDase 阻害作用によるチロシン蓄積に起因するものと考えられ、ラットで感受性が高かった。神経毒性、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。

発がん性試験において、雄ラットで角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、雌雄マウスで膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮細胞癌、雄マウスで前立腺部尿道の移行上皮細胞癌が低頻度に発生した。

ラットの角膜腫瘍については、角膜炎症とそれに続く再生過程としての過形成が、マウスの膀胱及び前立腺腫瘍については、尿路系の結石とそれによって誘発された二次的な炎症や過形成変化が高頻度に見られていること、一方で本検体の変異原性を示す結果が得られていないことから、これらの腫瘍は非遺伝性の増殖メカニズムの結果として生じたものと考えられた。したがって、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピラスルホトール(親化合物)及び代謝物 M1 と設定した。

各試験における無毒性量等は表 38 に示されている。

表 38 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 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：1.96 雌：2.32	雄：66 雌：77	雌雄：尿 pH 低下等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：345 雌：416	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし  (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：1.0 雌：1.4	雄：10 雌：14	雌雄：体重増加抑制等  角膜の扁平上皮乳頭腫、扁平 上皮癌（雄）
	2世代 繁殖試験	親動物、児動物 P 雄：2.56 F <sub>1</sub> 雄：3.68 P 雌：3.09 F <sub>1</sub> 雌：4.18	親動物、児動物 P 雄：26.3 F <sub>1</sub> 雄：34.1 P 雌：32.6 F <sub>1</sub> 雌：38.9	親動物、児動物：角膜混濁等  (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：10 胎児：10	母動物：100 胎児：100	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等  (催奇形性は認められない)
	発達神経 毒性試験	母動物：3.8 児動物：3.8	母動物：37.1 児動物：37.1	母動物、児動物：角膜混濁等  (神経毒性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：500 雌：617	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし
	18カ月間 発がん性 試験	雌雄：－	雄：13.6 雌：16.7	雌雄：胆石  膀胱の移行上皮細胞癌、移行 上皮乳頭腫（雌雄） 前立腺部尿道の移行上皮細 胞癌（雄）
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：75 胎児：10	母動物：250 胎児：75	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異発生頻度増加  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：40 雌：33	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	雄：7 雌：33	雄：34 雌：93	雄：尿細管拡張 雌：肝絶対及び比重量増加

<sup>1)</sup>：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

－：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

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 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.0 mg/kg 体重/日であった。マウスを用いた発がん性試験では無毒性量を設定できなかったが、ラットに比してマウス及びヒトではチロシン蓄積が生じにくく、ヒトのリスクアセスメントの観点から、チロシン蓄積に対して感受性の高いラットで得られた無毒性量を一日摂取許容量 (ADI) 設定の根拠にすることは、ヒトの安全性をより担保できると考えられた。したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 1.0 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	脱メチル	(5-ヒドロキシ-3-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-イル)[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン
M2	脱メチルグルコシド	3-メチル-4-{[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}-1 <i>H</i> ピラゾール-5-イル D-グルコピラノシド
M3	スルフィニル乳酸	2-ヒドロキシ-3-({5-[(5-ヒドロキシ-3-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-イル)カルボニル]-4-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル}スルフィニル)プロパン酸
M4	ヒドロキシメチル	5-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-イル)-(2-メタンスルホニル-4-トリフルオロメチルフェニル)メタノン
M5	カルボン酸	2-メチル-4-トリフルオロメチル安息香酸



<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
C <sub>max</sub>	最高濃度
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
4-HPLA	4-ヒドロキシフェニル乳酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-ジオン
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 ピラスルホトール（除草剤） 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエル  
クロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
- 2 高用量単回投与後の吸収、排泄及び代謝（ラット）（GLP 対応）：Bayer CropScience（フ  
ランス）、2002年、未公表
- 3 低用量単回投与後の吸収、排泄及び代謝（ラット）（GLP 対応）：Bayer CropScience（米国）、  
2005年、未公表
- 4 家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（ベンゼン環標識）  
（GLP 対応）：Bayer CropScience（米国）、2006年、未公表
- 5 家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（ピラゾール環標識）  
（GLP 対応）：Bayer CropScience（米国）、2006年、未公表
- 6 小麦における代謝（ベンゼン環標識）（GLP 対応）：Bayer CropScience Frankfurt（ドイツ）、  
2004年、未公表
- 7 小麦における代謝（ピラゾール環標識）（GLP 対応）：Bayer CropScience Frankfurt（ドイ  
ツ）、2004年、未公表
- 8 小麦における代謝－薬害軽減剤の影響（ベンゼン環標識）（GLP 対応）：Bayer CropScience  
Monheim（ドイツ）、2004年、未公表
- 9 ピラスルホトールの好気土壌中における分解（壤質砂土）（GLP 対応）：Bayer CropScience  
Frankfurt（ドイツ）、2004年、未公表
- 10 ピラスルホトールの好気土壌中における分解（シルト質壤土）（GLP 対応）：Bayer  
CropScience Frankfurt（ドイツ）、2004年、未公表
- 11 ピラスルホトールの好気土壌中における分解（砂壤土）（GLP 対応）：Bayer CropScience  
Frankfurt（ドイツ）、2005年、未公表
- 12 ピラスルホトールの嫌気土壌中における分解（壤質砂土）（GLP 対応）：Bayer CropScience  
Stilwell（米国）、2005年、未公表
- 13 滅菌緩衝液中における加水分解（GLP 対応）：Bayer CropScience Stilwell（米国）、2004  
年、未公表
- 14 滅菌緩衝液中における水中分解（GLP 対応）：Bayer CropScience Stilwell（米国）、2005  
年、未公表
- 15 作物残留試験：米国及びカナダ、2004～2005年、未公表
- 16 乳牛における残留試験：Bayer CropScience（米国）、2006年、未公表
- 17 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare（ドイツ）、2004年、  
未公表
- 18 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare（ドイツ）、2004年、  
未公表
- 19 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare（ドイツ）、2004年、  
未公表
- 20 代謝物 M5 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc（フランス）、

1995年、未公表

- 21 ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2005年、未公表
- 22 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、未公表
- 23 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Product Safety Laboratories (米国)、2006年、未公表
- 24 モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、未公表
- 25 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) : Bayer CropScience (フランス)、2003年、未公表
- 26 マウス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) : Bayer CropScience (フランス)、2003年、未公表
- 27 イヌ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) : Bayer CropScience LP (米国)、2005年、未公表
- 28 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2005年、未公表
- 29 代謝物 M5 の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) : Rhone-Poulenc (フランス)、1998年、未公表
- 30 イヌ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) : Bayer CropScience LP (米国)、2006年、未公表
- 31 ラット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及び発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006年、未公表
- 32 ピアレビュー：ラット 1 年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験において甲状腺に生じた病理組織変化の再評価 (GLP 対応) : 実験病理ラボラトリー社 (米国)、2005年、未公表
- 33 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) : Bayer CropScience (フランス)、2006年、未公表
- 34 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2005年、未公表
- 35 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006年、未公表
- 36 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006年、未公表
- 37 ラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2006年、未公表
- 38 代謝物 M5 のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (フランス)、1999年、未公表
- 39 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、未公表

- 40 チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004 年、未公表
- 41 哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験) (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004 年、未公表
- 42 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2003 年、未公表
- 43 代謝物 M5 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (フランス)、1994 年、未公表
- 44 代謝物 M5 のチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (米国)、1998 年、未公表
- 45 代謝物 M5 のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (米国)、1998 年、未公表
- 46 チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (フランス)、1995 年、未公表
- 47 チロシン代謝における HPLA 産生能の動物種差 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006 年、未公表
- 48 ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006 年、未公表
- 49 チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響 (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2006 年、未公表
- 50 食品健康影響評価について  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyrasulfotole\\_190828.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyrasulfotole_190828.pdf))
- 51 第 204 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai204/index.html>)
- 52 第 15 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai15/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai15/index.html))
- 53 第 43 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\\_dai43/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai43/index.html))