

(案)

## 農薬評価書

# ピラフルフェンエチル

2007年11月7日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
審議の経緯.....	3
食品安全委員会委員名簿.....	3
食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
要約.....	4
評価対象農薬の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 開発の経緯.....	5
安全性に係る試験の概要.....	6
1. 動物体内運命試験.....	6
(1) 薬物動態.....	6
(2) 排泄(単回経口).....	6
(3) 排泄(反復経口).....	7
(4) 胆汁排泄.....	7
(5) 体内分布.....	7
(6) 代謝物同定・定量.....	8
2. 植物体内運命試験.....	8
(1) 小麦.....	8
(2) みかん.....	9
(3) ばれいしょ.....	10
(4) 水稻.....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	11
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	11
(3) 土壌吸着試験.....	12
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水).....	13
5. 土壌残留試験.....	13
6. 作物残留試験.....	14

7.	一般薬理試験.....	14
8.	急性毒性試験.....	15
9.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	16
10.	亜急性毒性試験.....	16
	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	16
	(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	17
	(3) 28日間反復経皮毒性試験(ラット).....	17
11.	慢性毒性試験及び発がん性試験.....	17
	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	17
	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	18
	(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス).....	18
12.	生殖発生毒性試験.....	19
	(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	19
	(2) 発生毒性試験(ラット).....	20
	(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	20
13.	遺伝毒性試験.....	20
14.	その他の試験.....	22
	(1) ラットにおける肝障害性の検討.....	22
	(2) ラットにおける肝脂質過酸化、 $\beta$ 酸化能、カタラーゼ活性及び8-OH-dG 生成に及ぼす影響.....	23
	(3) マウス肝における薬物代謝酵素活性.....	23
	(4) 肝におけるPCNA免疫染色.....	24
	(5) マウスにおける肝障害性の検討.....	24
	(6) 臓器・組織中ポルフィリン濃度に対する影響.....	25
	(7) マウスにおける肝脂質過酸化、 $\beta$ 酸化能、カタラーゼ活性及び8-OH-dG 生成に及ぼす影響.....	25
	食品健康影響評価.....	27
	別紙1:代謝物/分解物略称.....	31
	別紙2:検査値等略称.....	32
	別紙3:作物残留試験成績.....	33
	参照.....	36

< 審議の経緯 >

- 1999年 4月 19日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照 1)
- 2007年 3月 5日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大: だいず、えだまめ、茶)
- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第 0305020 号)(参照 5)
- 2007年 3月 6日 同接受
- 2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会(要請事項説明)(参照 6)
- 2007年 8月 28日 第 8 回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照 7)
- 2007年 11月 7日 第 30 回農薬専門調査会幹事会(参照 8)

< 食品安全委員会委員名簿 >

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

\* : 2007 年 4 月 1 日から

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

- |           |         |      |
|-----------|---------|------|
| 鈴木勝士(座長)  | 三枝順三    | 西川秋佳 |
| 林 真(座長代理) | 佐々木有    | 布柴達男 |
| 赤池昭紀      | 代田真理子** | 根岸友恵 |
| 石井康雄      | 高木篤也    | 平塚 明 |
| 泉 啓介      | 玉井郁巳    | 藤本成明 |
| 上路雅子      | 田村廣人    | 細川正清 |
| 臼井健二      | 津田修治    | 松本清司 |
| 江馬 眞      | 津田洋幸    | 柳井徳磨 |
| 大澤貫寿      | 出川雅邦    | 山崎浩史 |
| 太田敏博      | 長尾哲二    | 山手丈至 |
| 大谷 浩      | 中澤憲一    | 與語靖洋 |
| 小澤正吾      | 納屋聖人    | 吉田 緑 |
| 小林裕子      | 成瀬一郎*   | 若栗 忍 |

\* : 2007 年 6 月 30 日まで

\*\* : 2007 年 7 月 1 日から

## 要 約

ピラゾール系除草剤である「ピラフルフェンエチル」(CAS No. 129630-19-9)について、各種評価書等(農薬抄録、EPA レポート)を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

試験結果から、ピラフルフェンエチル投与による影響は主に肝及び腎に認められた。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、マウスに肝細胞腺腫の軽度な増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ、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。

各試験の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 17.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピラフルフェンエチル

英名：pyraflufen-ethyl (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：エチル 2-クロロ-5-(4-クロロ-5-ジフルオロメトキシ-1-メチルピラゾール-3-イル)-4-フルオロフェノキシアセタート

英名：ethyl 2-chloro-5-(4-chloro-5-difluoromethoxy-1-methylpyrazol-3-yl)-4-fluorophenoxyacetate

#### CAS (No. 129630-19-9)

和名：エチル [2-クロロ-5-[4-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル]-4-フルオロフェノキシ]アセタート

英名：ethyl [2-chloro-5-[4-chloro-5-(difluoromethoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl]-4-fluorophenoxy]acetate

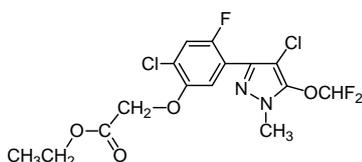
### 4. 分子式

$C_{15}H_{13}Cl_2F_3N_2O_4$

### 5. 分子量

413.18

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ピラフルフェンエチルは、1999年に日本農薬株式会社によって開発されたピラゾール系除草剤であり、麦畑の一般的な一年生広葉雑草に対する防除効果を有する。本剤はクロロフィル合成経路中のProtoxを阻害し、蓄積したProto-IXが植物内で一重項酸素を生成させ、植物を枯死させることが確認されている。諸外国ではヨーロッパ諸国及び米国等で農薬登録されており、日本では、1999年4月19日に初回農薬登録されている。今般、日本農薬株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請(だいず、えだまめ、茶)がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

## II . 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2007 年) EPA Federal Register 等 (2002 年、2003 年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~4)

各種運命試験 (II. 1~4) は、ピラフルフェンエチルのピラゾール環 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([pyr- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチル)及びフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの ([phe- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチル)を用いて実施された。また、土壌吸着試験 [3.(3)] 及び水中光分解試験 [4.(3)] は、分解物 B、C 及び D のピラゾール環 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([pyr- $^{14}\text{C}$ ]-分解物 B、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]-分解物 C 及び[pyr- $^{14}\text{C}$ ]-分解物 D)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピラフルフェンエチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1 . 動物体内運命試験

#### (1) 薬物動態

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチルを低用量及び高用量 (5 及び 500 mg/kg 体重) で単回経口投与及びピラフルフェンエチルの非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復投与後、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与 (一群雄 5 匹) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。低用量群では、投与 3.0~4.8 時間後に最高濃度 ( $C_{\max}$ ) に達した後、減衰を示した。高用量群では、投与 4.2~7.8 時間後に  $C_{\max}$  に達した後、減衰を示した。反復投与群では、投与 3.8 時間後に  $C_{\max}$  に達した後、減衰を示した。(参照 2、4)

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	[pyr- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチル				[pyr- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチル
	低用量		高用量		反復投与
性別	雄	雌	雄	雌	雄
$T_{\max}$ (時間)	4.8	3.0	7.8	4.2	3.8
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	2.84	2.67	100	108	2.69
$T_{1/2}$ (時間)	3.5	3.0	7.0	3.0	6.1

#### (2) 排泄 (単回経口)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチルを低用量及び高用量 (5 及び 500 mg/kg 体重) で単回経口投与、[phe- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]-ピラフルフェンエチルの排泄は速やかであり、雌雄及び投与量に関わらず投与後 24 時間に総投与放射能 (TAR) の 90%以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間に雄で 66.8~90.0%TAR、雌で 69.7~88.6%TAR

が排泄された。また、高用量群では低用量群に比べ尿中への排泄率が大きく低下した(投与後 24 時間 低用量群: 28.0~32.5%TAR、高用量群: 3.7~6.3%TAR)。呼気への排泄は低用量群での予備試験の結果、雌雄とも 0.05%TAR 以下であった。

[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルの排泄も[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルと同様に速やかであり、雌雄に関わらず投与後 24 時間に 95%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間に雄で 78.9%TAR、雌で 78.9%TAR が排泄された。呼気への排泄は雌雄とも検出限界未満であった。(参照 2、4)

### (3) 排泄(反復経口)

SD ラット(一群雄各 5 匹)にピラフルフェンエチルの非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間連続投与後、[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを同じ用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間に 90%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間で 61.6%TAR が排泄され、尿中への排泄は 25.8%TAR であった。(参照 2、4)

### (4) 胆汁排泄

胆管カニュレーション処理した SD ラット(一群雄 6 匹)に[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量(5 mg/kg 体重)で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中に 36.1%TAR、尿中に 19.7%TAR が排泄されたことから、消化管からの吸収は 56%TAR と推定された。(参照 2、4)

### (5) 体内分布

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量及び高用量(5 及び 500 mg/kg 体重)で単回経口投与及び[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量反復経口投与 [1.(1)] [phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量単回経口投与 [1.(2)] した SD ラットの投与 96 時間後の臓器・組織内の放射能濃度が測定された。

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量及び高用量で単回経口投与した試験では、臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与量でも  $T_{max}$  時点での血漿中放射能濃度を超える臓器・組織は消化管及び肝であり、親化合物及び代謝物の臓器・組織への移行は低いものと推察された。投与 96 時間後においては検出限界付近の放射能しか認められず、特異的に排泄の遅延する臓器・組織は認められなかった。

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル反復投与群でも同様の傾向が見られたが、 $T_{max}$  時点での血漿中放射能を越える臓器・組織は、消化管、肝の他に腎であった。

[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル低用量単回経口投与群では[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル低用量単回経口投与群と同様の傾向が見られ、標識位置の違いによ

る差は見られなかった。また、全投与群において性差は見られなかった。(参照 2、4)

## (6) 代謝物同定・定量

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量及び高用量(5及び500 mg/kg 体重)で単回経口投与及び[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量反復経口投与 [1.(1)] [phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量単回経口投与 [1.(2)] 胆管カニュレーション処理後に[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与した [1.(3)] SD ラットの投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル高用量投与群において、糞中から認められた成分の大部分は親化合物であった(78.2~78.7% TAR)。一方、低用量投与群では、親化合物よりも B の方が多かった(親化合物: 14.4~17.9% TAR、B: 28.1~38.1% TAR)。他には低用量群で E が比較的多く検出された(低用量群: 12.1~17.9% TAR、高用量群: 1.9~4.9% TAR)。尿中では、E が多く検出され(低用量群: 22.1~24.0% TAR、高用量群: 4.0~4.4% TAR)、性差は見られなかった。

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル低用量反復投与群では、低用量単回投与群と同様な傾向が認められた。糞中では親化合物(4.4% TAR)、B(43.6% TAR)及び E(15.6% TAR)が多く存在した。その他には C 及び F が僅かに認められた(1.0% TAR 未満)。尿中の主要代謝物は B 及び E であり(B: 2.5% TAR、E: 23.5% TAR)、性差は見られなかった。

[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル低用量投与群では、[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル低用量投与群と同様な傾向が認められた。糞中では親化合物(20.0~27.4% TAR)、B(34.8~36.4% TAR)及び E(12.7~18.7% TAR)が多く存在した。その他には C 及び F が僅かに認められた(1.5% TAR 未満)。尿中の主要代謝物は B 及び E であり(B: 1.8% TAR、E: 14.0~14.7% TAR)、性差は見られなかった。

胆汁中の主要代謝物は B 及び E で(B: 3.4% TAR、E: 27.1% TAR)、尿中代謝物と類似した傾向が認められた。

ピラフルフェンエチルのラット体内における推定代謝経路は、主にエステル加水分解及びピラゾール環 1 位の脱メチル化であった。少量であるがフェニル環のエーテル結合の加水分解によるフェノール誘導体の生成、更には O-メチル化を受けて代謝された。また、ピラフルフェンエチル及び代謝物の臓器・組織への残留は認められなかった。(参照 2、4)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦

小麦(品種: Baldus)に[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル及び[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフ

ルフェンエチルをそれぞれ 20 g ai/ha の施用量で第 4 葉期に茎葉散布し、小麦における植物体内運命試験が実施された。

処理後の各部における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

処理 23 日後では、主成分として親化合物が、総残留放射能 (TRR) の 54~55% (0.017~0.020 mg/kg) 検出され、他には B が 8~12%TRR (0.003~0.004 mg/kg)、E が 3~5%TRR 検出された。標識位置による差は見られなかった。処理 84 日後では両標識体ともに種実から 0.0002 mg/kg 検出され、また B、C、D 及び E の 4 種類の代謝物が同定された (B : 10~14%TRR [0.002 mg/kg]、C、D 及び E はいずれも 7%TRR 未満 [0.001 mg/kg 未満])。

小麦におけるプラフルフェンエチルの主要代謝経路は、主にエステルの加水分解 (カルボン酸の生成) を経て、フェニル環のエーテル結合の加水分解によるフェノール誘導体が生成し、更には O-メチル化を受けると考えられた。また、微量ではあるが、エステル加水分解の後に N-脱メチル反応が起こる経路が推定された。(参照 2)

表 2 茎葉処理後の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

採取時期	[pyr- <sup>14</sup> C]-プラフルフェンエチル					[phe- <sup>14</sup> C]-プラフルフェンエチル				
	茎葉部	種実	籾殻	麦藁	土壌	茎葉部	種実	籾殻	麦藁	土壌
処理 23 日後	0.031	/	/	/	0.015	0.038	/	/	/	0.016
成熟期 (処理 84 日後)	/	0.0002	0.0019	0.020	0.014	/	0.0002	0.0027	0.015	0.016

/ : 試料採取せず

## (2) みかん

みかん (品種 : 宮川早生、3 年生) に [pyr-<sup>14</sup>C]-プラフルフェンエチルを 15.6 g ai/ha の施用量で土壌表面に処理し、みかんにおける植物体内運命試験が実施された。

処理後の各部における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

処理 28 日後及び 61 日後において、果実 (果肉及び果皮) から放射能は検出されず、果実内への吸収移行は極めて低いと考えられた。また、葉、木部及び根部からは放射能は検出されたが濃度は 0.01 mg/kg 以下であり、代謝物分析は行われなかった。90.7~106.6% TAR が土壌から回収された。(参照 2)

表 3 土壌処理後の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

採取時期	果実		葉	木部		根部
	果肉	果皮		3 cm	5 cm	
0 日	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0002	<0.0002	0.0049
処理 28 日後	<0.0001	<0.0003	0.0004	<0.0002	<0.0002	0.0017
処理 61 日後	<0.0001	<0.0003	0.0010	0.0006	0.0003	0.0024

### (3) ばれいしょ

ばれいしょ(品種: Cal White)に[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル及び[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルをそれぞれ 34.3 及び 35.0 g ai/ha の施用量で植付け後 113 日の成熟したばれいしょに散布処理し(枯凋剤として使用) ばれいしょにおける植物体内運命試験が実施された。

処理 7 日後の各部における放射能の分布は表 4 に示されている。

処理 7 日後において、葉部では比較的多くの放射能が確認され、親化合物及び主要代謝物として B の残留が認められたが、塊茎での残留濃度は、総放射能量として 0.0009 mg/kg と僅かであったことから、処理された葉部から塊茎への移行は極めて少ないと考えられた。(参照 2)

表 4 処理 7 日後の各部における放射能の分布

試料	放射能の画分	放射能濃度(ピラフルフェンI当量 mg/kg)		
		塊茎 <sup>1)</sup>	塊茎 <sup>2)</sup>	葉部
[pyr- <sup>14</sup> C]-ピラフルフェンエチル	総放射能	0.0009	0.0009	6.54
	抽出性放射能	0.0003	0.0003	4.92
	非抽出性放射能	-	0.0001	-
[phe- <sup>14</sup> C]-ピラフルフェンエチル	総放射能	0.0009	0.0009	7.05
	抽出性放射能	0.0002	0.0003	4.39
	非抽出性放射能	-	0.0001	-

- : 分析せず、1) : アセトニトリル/1 M 塩酸抽出、2) : アセトン/1 M 塩酸抽出

### (4) 水稲

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを土壤中濃度が 0.012 mg/kg (熊本土壌及び大阪土壌)となるように土壌処理し、処理 7 日後に蒸留水を水深 2 cm となるように加え、処理 14 日後に土壌を攪拌後、2 葉期の水稲(品種: 日本晴)を移植して、水稲における植物体内運命試験が実施された。

土壌処理後の各部における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

試験期間中の回収放射能は、熊本土壌で 90.5~97.7% TAR、大阪土壌で 86.7~96.1% TAR であった。大部分の放射能は土壤中に存在し、水稲中では大阪土壌に移植された水稲根部から最大で 2.8% TAR が検出されたが、他の水稲試料では 1% TAR 未満であった。移植後 14 日の水稲での放射能濃度はピラフルフェンエチル当量で、根部では 0.005~0.017 mg/kg、地上部では 0.002~0.003 mg/kg であった。

水田耕起前に土壌処理されたピラフルフェンエチルは、土壤中でカルボン酸体(B)、フェノール体(C)、メトキシ体(D)、N-脱メチル/カルボン酸体(E)等へ代謝を受け、主にこれら代謝物の一部が水稲根部に吸収されるが、地上部への移行は極めて僅かであると考えられた。(参照 2)

表 5 土壌処理後の各部における残留放射能濃度

土壌	試料	放射能濃度 (ピラフルフェン相当量 mg/kg)			
		処理後 0 日	処理 14 日後 (移植前)	処理 28 日後 (移植 14 日後)	処理 42 日後 (移植 28 日後)
熊本土壌	水稻地上部			0.0002	<0.001
	水稻根部			0.0052	0.0034
	土壌	0.0112	0.0107	0.0107	0.0113
	水	0.0006	0.00046	0.00026	0.00011
大阪土壌	水稻地上部			0.0034	0.0011
	水稻根部			0.0169	0.0074
	土壌	0.01	0.00862	0.0105	0.0111
	水	0.00138	0.00192	0.00058	0.00021

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル及び[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを、それぞれ砂壤土(英国)に 20 もしくは 200 g ai/ha の濃度で添加し、20、178 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル及び[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルのいずれにおいても主要な分解物としてカルボン酸体(B)、フェノール体(C)及びメトキシ体(D)が検出された。また N-脱メチル/カルボン酸体(E)及び構造未同定の 2 種類の未知分解物が認められた。標識位置における、分解のプロフィールに差は見られなかった。親化合物の減衰に対応して加水分解物である B が生成し、処理 3 日後に最も多くなり(78.8~82.2% TAR)、以後減少した。その後 C が増加し、処理 28 日後に最大 15.6~16.5% TAR 存在し、以後減衰した。D は徐々に増加し 100~178 日後に 61.1~69.0% TAR であった。また、両標識体のいずれにおいても 178 日後には 10% TAR 程度の未知物質の生成が認められた。滅菌土壌では、100 日後に親化合物は 2% TAR 以下であり、B が 80~93% TAR を占め、非生物的な加水分解が示唆された。どちらの濃度の処理群においても放射能の分布、推移及び分解物の生成は同様な傾向が認められた。

ピラフルフェンエチルの好氣的土壌における主要分解経路は、速やかにエステルの加水分解を受け、カルボン酸体(B)の生成、また B はフェニル環 5 位のエーテル結合が開裂してフェノール体(C)へ、そしてメチル化を受けてメトキシ体(D)に分解される経路と考えられた。また、分解物の一部はフミン、フミン酸画分へ取り込まれ、さらに CO<sub>2</sub> まで無機化されることが明らかとなった。(参照 2)

#### (2) 嫌氣的土壌中運命試験

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル及び[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを、それ

ぞれ砂壤土（英国）に 20 及び 200 g ai/ha の濃度で添加し、20、101 日間インキュベートし、湛水条件下における嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

処理直後において、88.6~90.8%TAR が水中より、3.97~7.13%TAR が土壌より検出された。101 日での水中の放射能は 24.9~25.8%TAR に減少し、土壌中の抽出性放射能が 68.7~73.3%TAR に増加した。非抽出性放射能は、試験期間中 2%TAR 未満とわずかであった。

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル及び[phe-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルのいずれにおいても主要な分解物としてカルボン酸体（B）及びフェノール体（C）が検出された。その他に *N*-脱メチル/カルボン酸体（E）が検出されたがわずかであった。標識位置における、分解のプロフィールに差は見られなかった。親化合物の減衰に対応して加水分解物である B が生成し、処理 1 日後に最も多くなり（97.6~99.0%TAR）、以後減少した。その後 C が 7 日後以降徐々に増加した。D はほとんど見られなかった。どちらの濃度の処理群においても、放射能の分布、推移及び分解物の生成は同様な傾向が認められた。

ピラフルフェンエチルの嫌氣的土壌における主要分解経路は、速やかにエステルの加水分解を受け、カルボン酸体（B）を生成し、B はフェニル環 5 位のエーテル結合が開裂してフェノール体（C）へ分解される経路と考えられた。CO<sub>2</sub> への分解もわずかながら認められたが、好氣的土壌で見られた D は、本条件下ではほとんど認められなかった。（参照 2）

### （3）土壌吸着試験

ピラフルフェンエチルの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌（埴壤土：福島、愛知、和歌山、砂質埴壤土：茨城）を用いて実施された。また、分解物 B、C 及び D の土壌吸着試験が 3 種類の英国土壌（2 種類の砂壤土及び埴壤土）を用いて実施された。

ピラフルフェンエチル及び分解物の土壌吸着係数は表 6 に示されている。（参照 2）

表 6 プラフルフェンエチル及び分解物の土壌吸着係数

検体	土壌吸着係数 (K <sub>F<sup>ads</sup></sub> )	有機炭素含有率による補正吸着係数(K <sub>F<sup>ads</sup><sub>oc</sub></sub> )
ピラフルフェンエチル	35.9~106	2,700~5,210
分解物 B	2.21~3.02	81~197
分解物 C	26.2~52.7	1,420~2,180
分解物 D	52.2~115	3,100~4,350

## 4．水中運命試験

### （1）加水分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチルを用い、50、pH 4 (フタル酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) 及び 25、pH 7 の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

ピラフルフェンエチルの 50 における推定半減期は pH に依存し、アルカリ性側で速やかであり (pH 4 : 120 時間超、pH 7 : 2.4~120 時間、pH 9 : 2.4 時間未満)、25 での推定半減期は 13.1 日であった。(参照 2)

## (2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

[pyr-<sup>14</sup>C]-ピラフルフェンエチル、[pyr-<sup>14</sup>C]-分解物 B、[pyr-<sup>14</sup>C]-分解物 C 及び [pyr-<sup>14</sup>C]-分解物 D を滅菌蒸留水及び自然水 (河川水 : 大阪府 石川) に 0.06 µg/mL の濃度で添加し、キセノンアークランプ光 (光強度 : 85.8 W/m<sup>2</sup>、波長 : 280~800 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

ピラフルフェンエチル及び分解物の水中光分解半減期は表 7 に示されている。

ピラフルフェンエチルを用いた試験では、自然水での主分解物は B であったが、滅菌蒸留水では 10% TAR を超える分解物は確認されなかった。(参照 2)

表 7 ピラフルフェンエチル及び分解物の水中光分解推定半減期

検体	推定半減期 (時間)	
	蒸留水	自然水
ピラフルフェンエチル	61.5 [53.4]	33.2 [28.8]
分解物 B	22.1 [19.2]	17.2 [14.9]
分解物 C	8.7 [7.6]	1.3 [1.1]
分解物 D	29.1 [25.3]	30.1 [26.1]

[ ] 内は東京春 (4~6 月) の太陽光換算半減期

## 5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土 (青森)、沖積・埴壤土 (秋田、福岡)、火山灰・軽埴土 (茨城) 及び洪積・埴壤土 (福岡) を用い、ピラフルフェンエチル、分解物 B、C 及び D を分析対象化合物とした畑地状態及び湛水状態における土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。推定半減期は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			ピラフルフェンエチル	ピラフルフェンエチル + 分解物
圃場試験	40 g ai/ha	火山灰・埴壤土	約 1 日	約 18 日
		沖積・埴壤土	1 日以内	約 23 日
	40 g ai/ha	火山灰・軽埴土	約 1 日	約 78 日

験	春処理		沖積・埴壌土	1 日以内	約 12 日
	水田	57 g ai/ha	火山灰・軽埴土	約 1 日	約 42 日
沖積・埴壌土			約 2 日	約 78 日	
容器内試験	堪水条件	0.02 mg/kg	火山灰・埴壌土	約 1 日	約 304 日
			洪積・埴壌土	約 1 日	約 202 日
	畑地条件	0.02 mg/kg	火山灰・軽埴土	約 1 日	約 256 日
			沖積・埴壌土	約 1 日	約 213 日

圃場試験の畑地は 2.0%フロアブル剤、水田は 0.19%フロアブル剤、容器内試験は純品を使用

## 6. 作物残留試験

水稲、麦類、野菜などにおける、ピラフルフェンエチル及び代謝物 B、C 及び D 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 に示されており、全て定量限界未満であった。(参照 2)

## 7. 一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 2)

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス 雌雄 3	0、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	313	1,250	認知力の低下、運動性の低下、姿勢の異常、運動失調、筋緊張の低下、反射の低下、自律神経系の異常、死亡
	一般状態 (多元観察)	日本白色種 ウサギ 雄 3	0、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	自発運動低下、四肢伸張
	呼吸・循環器 (睡眠作用)	日本白色種 ウサギ 雄 3	0、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	呼吸、血圧低下

溶媒には 1%Tween80 を用いて実施された。

## 8. 急性毒性試験

ピラフルフェンエチル、原体混在物 (DEC、4,4-DCP、4,5-DCP 及び DIM)、代

謝物（B、C 及び D）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 及び 11 に示されている。（参照 2、3）

表 10 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 <sup>1)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与後 6 時間から被毛粗剛、自発運動の低下が見られた。 剖検所見では胸腺萎縮等が見られた。 死亡例なし
経口 <sup>1)</sup>	ddY マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 <sup>2)</sup>	ddY マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌 1 例に流涙、雄で体重低下等の症状が発現 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸数の減少、呼吸深大、被毛湿潤 死亡例なし
		>5.03	>5.03	

\* : 1)では溶媒にコーン油を使用し、2)では 0.5%CMC を使用して、油性及び水溶媒とした場合の急性経口毒性を比較検討している。

表 11 急性毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物）

検体	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
DEC (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、黄褐色尿及び眼周囲の赤色分泌物、雌で生殖器周囲の被毛汚染 死亡例なし
4,4-DCP (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、下痢、軟便、肛門/生殖器の被毛及び黄褐色尿 死亡例なし
4,5-DCP (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、下痢、軟便及び肛門周囲の被毛汚染 死亡例なし

DIM (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、黄褐色尿及び下痢 死亡例なし
B (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,000~3,000	3,000	流涎、自発運動の低下、被毛汚染、眼周囲の赤色分泌物、削瘦、脱水症状 死亡例の剖検所見では胸腺の赤色点状斑、肝の黄色化または黄白色化、胃の出血斑、腸管内容物の黒色化または黄色化、回腸の出血斑、精囊萎縮
C (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、流涎、軟便、脱毛、眼周囲及び肛門/生殖器周囲に被毛汚染 3,000 mg/kg 体重投与群の雄 1 例で死亡例があり、その剖検では回腸の軽度出血及び精囊萎縮
D (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	3,000~5,000	自発運動の低下、歩行異常、流涎、肛門/生殖器周囲の被毛汚染、眼周囲の赤色分泌物、横臥、伏臥、流涎、削瘦、脱水症状 雌の死亡例の剖検で、肝小葉の明瞭化、胸腺の萎縮及び赤色化または赤色斑

## 9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験、Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験で軽度の刺激性が認められたが、他は陰性であった。(参照 2、3)

## 10 . 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、200、1,000、5,000 及び 15,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、15,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、Hb、Ht、血漿 TP 及び Alb 減少、脾絶対重量の増加、雄で死亡、AST、ALT 及び ALP 上昇、腎絶

対重量の増加、肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm (雄：456 mg/kg 体重/日、雌：499 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4)

## (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)を用いた混餌(原体:0、40、200 及び 1,000 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。

死亡例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量等においても検体投与に関連した変化は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群雄で投与 7 週後に PT の延長が認められたが、一過性であった。また、全投与群雄で投与 7 週後に APTT の短縮が認められたが、投与前の値と同程度であり、用量相関性が無いことから、検体投与に関連した影響では無いと考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄で Glu の増加、雄でリンの減少、雌で ALP 及び塩素の増加が見られたが、用量相関性が無く、投与開始前の値と同等であるため、検体投与に関連した影響では無いと考えられた。

本試験において、最高投与量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも影響が見られなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4)

## (3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

ラットを用いた経皮(原体:0、100、300 及び 1,000mg/kg 体重/日)投与による 28 日間(一日 6~7 時間、週 7 日)亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、投与に関連した毒性所見は見られなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

## 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、40、200 及び 1,000 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。

死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び摂水量等においても検体投与に関連した変化は認められなかった。40 mg/kg 体重/日投与群雌で血液学的検査においていくつかの指標に統計学的に有意な変化が認められたが、用量相関性が無いことから、検体投与に関連した影響では無いと考えられた。血液生化学的検査では、全投与群雌でカルシウムの減少、1,000 mg/kg 体重/日投与群で Glu の増加等が見られ、これらは統計学的に有意であったが、変化の程度がわずかであること、一過性であること、片方の性に見られた変化であることにより検体投与に関連した影響では無いと考えられた。

本試験において、最高投与量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも影響が見られな

かったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4)

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 70 匹)を用いた混餌(原体:0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm)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。

10,000 ppm 投与群雌雄では、腎移行上皮過形成、乳頭の壊死・脱落、急性乳頭炎、肝臓での胆管増生があり、雄のみに膀胱の移行上皮過形成が認められた。同群雌で生殖器周辺部の汚れが見られ、投与期間が長くなることに伴い、2,000 ppm 投与群雌及び 10,000 ppm 投与群雄でも増加した。10,000 ppm 投与群雄で低体重が認められ、雌でも減少傾向であった。10,000 ppm 投与群雄で Hb、Ht、MCV 及び MCH の減少が認められた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群雄で尿量増加、尿比重減少及び腎絶対重量増加、10,000 ppm 投与群雌で腎移行上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (17.2 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (112 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 2)

### (3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:0、200、1,000 及び 5,000 ppm)投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 12、肝及び肺における腫瘍性病変の発生頻度は表 13 に示されている。

5,000 ppm 投与群雌雄及び 1,000 ppm 投与群雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄:21.0 mg/kg 体重/日、雌:19.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2~4)

表 12 18ヶ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>・肝退色、小葉像明瞭、斑状病変の増加、腫瘍形成の増加、表面粗造増加</li> <li>・小肉芽腫、限局性肝細胞壊死、間質線維化、小葉中心性肝細胞脂肪化</li> <li>・副腎皮髄境界部褐色色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝退色、小葉像明瞭、斑状病変の増加、腫瘍形成の増加</li> <li>・変異肝細胞巣、肝細胞空胞化、星細胞褐色色素沈着増加、小肉芽腫、アミロイド沈着</li> <li>・副腎皮髄境界部褐色色素沈着増加</li> </ul>
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞</li> </ul>

<sup>1</sup>体重比重量を比重量という(以下同じ)。

以上	・小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巣、星細胞褐色色素沈着増加、肝細胞空胞化	壊死
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 13 肝及び肺における腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				雌			
投与量		0	200	1,000	5,000	0	200	1,000	5,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	59 <sup>1)</sup>	60
肝	肝細胞腺腫	6	12	24 <sup>2)</sup>	31**	1	0	1	16**
	腺腫	17	13	7*	10	8	8	9	5
肺	癌	6	4	4	0*	2	3	2	2

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fischer の直接確率法)

1) : 1 例が投与 47 週で事故死したため評価から除外した。

2) : 雄 1,000 ppm 投与群における肝細胞腺腫の発生頻度は、78 週解剖時では有意差が見られた。

## 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 24 匹)を用いた混餌(原体:0、100、1,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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それぞれ表 14 に示されている。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群雌雄に肝単細胞壊死及び肝炎細胞浸潤等が認められ、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄に低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 1,000 ppm( P 雄 : 70.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 80.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 82.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 91.2 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 2~4)

表 14 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
親への影響	10,000 ppm	・低体重 ・肝絶対重量低下 ・肝単細胞壊死、炎症細胞浸潤、星細胞褐色色素沈着増加、胆管增生 ・腎近位尿細管好酸性小体消失、近位尿細管上皮褐色色素沈着	・肝比重量増加 ・腎絶対重量増加 ・肝単細胞壊死、炎症細胞浸潤、星細胞褐色色素沈着増加、胆管增生 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着増加	・低体重 ・摂餌量減少 ・肝腫大 ・腎絶対・比重量増加 ・副腎絶対重量・比重量減少 ・肝単細胞壊死、炎症細胞浸潤、星細胞褐色色素沈着増加、胆	・低体重、体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・副腎絶対重量減少 ・肝単細胞壊死、炎症細胞浸潤、星細胞褐色色素沈着増加、胆

		増加		管増生、小葉中心性 肝細胞肥大 ・腎近位尿細管好酸性 小体消失、近位尿細 管上皮褐色色素沈着 増加	管増生 ・腎近位尿細管上皮褐 色素沈着増加
	1,000 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
児 への 影 響	10,000 ppm	・低体重	・低体重	・低体重	・低体重
	1,000 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 22 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% MC) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

胎児の 100 mg/kg 体重/日投与群で胎盤重量増加が認められたが、用量相関性がなく、投与に関連した変化ではないと考えられた。内臓検査において、全投与群で出血性心膜液、腎乳頭の短縮、一側性及び両側性水尿管の頻度が背景データの範囲を超えたが、対照群と同程度の発生頻度であったため、投与に関連した変化では無いと考えられた。

本試験では、母動物及び胎児ともに、いずれの投与量においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 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 2~4)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、20、60 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% MC) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で 3 匹の流産が見られた。60 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡が見られた。これらの動物では摂餌量及び排糞量の減少、胃腸管に障害が見られた。

胎児では投与に関連した毒性所見は見られなかった。

本試験において、母動物では 60 mg/kg 体重/日投与群で死亡が見られ、胎児では投与に関連した毒性所見が見られなかったことから、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児では 150 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 2~4)

## 1.3. 遺伝毒性試験

ピラフルフェンエチル、原体混在物 (DEC、4,4-DCP、4,5-DCP 及び DIM)

及び代謝物（B、C 及び D）を用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 15 及び 16 に示されている。

ピラフルフェンエチルでは、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ICR マウス骨髄細胞を用いた小核試験、SD ラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施され、マウスリンパ腫由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験の薬物代謝酵素系（S9）存在下で陽性が見られたがその陽性反応の再現性は見られなかった。*in vivo* の ICR マウスを用いた小核試験を含む他の試験が陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性は無いものと考えられた。

原体混在物及び代謝物では、復帰突然変異試験が実施され、全て陰性であった。（参照 2、4）

表 15 遺伝毒性試験結果概要（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> (H17、M45 株)	344~5,500 µg/plate (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウス リンパ腫由来 培養細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	10~100 µg/mL (-S9) 20~200 µg/mL (+S9)	-S9 では陰性、+S9 では弱い陽性
	遺伝子突然変異試験	マウス リンパ腫由来 培養細胞 (L5178Y/TK <sup>+/+</sup> 3.7.2C)	10~50 µg/mL (-S9) 150~350 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	650~2,600 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雌雄各 5 あるいは 15 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	SD ラット肝細胞 (一群雄 4 匹)	600、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

表 16 遺伝毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物/分解物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
DEC (原体混在物)	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
4,4-DCP (原体混在物)	復帰突然変異 試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
4,5-DCP (原体混在物)	復帰突然変異 試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
DIM (原体混在物)	復帰突然変異 試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
B (代謝物/分解 物)	復帰突然変異 試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
C (代謝物/分解 物)	復帰突然変異 試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
D (代謝物/分解 物)	復帰突然変異 試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

#### 14. その他の試験

##### (1) ラットにおける肝障害性の検討

SD ラット (一群雄各 4 匹) にピラフルフェンエチルを 0、500、10,000 及び 50,000 ppm の用量で 14 日間混餌投与し、肝障害性の検討試験が実施された。

本試験において、50,000 ppm 投与群で低体重、Hb、Ht の減少、網状赤血球数、AST 及び ALT が増加した。10,000 ppm 以上投与群では Hb、Ht の減少及び T. Bil が増加した。病理組織学的にはクッパー細胞、尿細管上皮細胞及び赤脾髄のヘモジデリン沈着及び脾での髄外造血が認められた。従って、本剤の毒性発

現の主たる標的臓器は血液系及び肝と考えられた。(参照 2)

## (2) ラットにおける肝脂質過酸化、 $\beta$ 酸化能、カタラーゼ活性及び 8-OH-dG 生成に及ぼす影響

SD ラット(一群雄各 5 匹)にプラフルフェンエチルを 0、5,000 及び 10,000 ppm (過酸化脂質測定群及び 8-OH-dG 測定群)あるいは 0、400、2,000 及び 10,000 ppm ( $\beta$ 酸化能測定群及びカタラーゼ活性測定群)の用量で 7 日間混餌投与し、肝脂質過酸化、 $\beta$ 酸化能、カタラーゼ活性及び 8-OH-dG 生成に及ぼす影響を検討する試験が実施された。

10,000 ppm 投与群で肝絶対重量及び 8-OH-dG 濃度の有意な増加が見られた。5,000 ppm 以上投与群で肝比重量増加、8-OH-dG 濃度及び過酸化脂質濃度の増加傾向が見られた。

10,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量、 $\beta$ 酸化能の有意な増加が見られた。カタラーゼ活性は 2,000 ppm 投与群で有意な減少が見られ、10,000 ppm 投与群では減少傾向が見られた。

プラフルフェンエチルによる、雄ラットを用いた 7 日間混餌投与試験における影響として、肝の細胞障害性を支持する脂質過酸化が誘発され、細胞障害に起因すると考えられる酸化的 DNA 障害が認められた。従って、プラフルフェンエチルを高濃度で投与すると肝障害を惹起する事が推察された。(参照 2)

## (3) マウス肝における薬物代謝酵素活性

ICR マウス(一群雄各 12 匹)のミクロソーム分画にプラフルフェンエチル及び代謝物 B を 0、10、100 及び 1,000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように添加する *in vitro* 試験、ICR マウス(一群雄各 5 匹)に 0、5,000 及び 10,000 mg/kg 体重を単回強制経口投与して肝薬物代謝酵素に対する影響を調べる試験、ICR マウス(一群雄各 5 匹)に 0、200、1,000 及び 5,000 ppm ならびに陽性対照のフェノバルビタール 1,200 ppm を 28 日間混餌投与して肝薬物代謝酵素に対する影響を調べる試験が実施された。

では、プラフルフェンエチル及び代謝物 B の添加により P-450 濃度に変化は見られなかった。EROD 及び AMND 活性に低下傾向が見られたが、統計学的に有意差は見られなかった。

では、投与後 6、24 及び 48 時間に肝を採取した結果、いずれの採取時においても肝絶対及び比重量、ミクロソーム蛋白質量に変化は見られなかった。P-450 濃度に用量依存的な低下傾向が見られたが、いずれの採取時においても有意差は見られなかった。薬物代謝酵素活性は用量依存的な低下傾向が見られ、投与 6 時間後では EROD が 5,000 及び 10,000 mg/kg 体重投与群で有意に低下した。投与 24 時間後では 10,000 mg/kg 体重投与群で AMND、AN-OH 及び ECOD は有意に低下し、48 時間後で 10,000 mg/kg 体重投与群の EROD が有意に低下した。

では 5,000 ppm 投与群で肝比重量が有意に増加した。5,000 ppm 投与群で薬物代謝酵素活性の EROD、PROD、AMND、AN-OH 及び ECOD 活性が有意に低下した。AMND は 1,000 ppm 群でも有意に低下した。P-450 濃度に低下傾向が見られたが、有意差は見られなかった。フェノバルビタール(陽性対照)1,200 ppm 投与群では、肝絶対重量及び肝比重量が有意に増加した。ミクロソーム蛋白質質量に変化は無かったが、P-450 濃度及び全ての薬物代謝酵素活性が有意に増加した。

以上の結果から、ピラフルフェンエチルの単回投与及び 28 日間混餌投与で P-450 濃度は低下傾向にあり、その結果と考えられる薬物代謝酵素活性の有意な低下が認められた。*in vitro* 試験においても EROD 及び AMND に低下傾向が見られた。(参照 2)

#### (4) 肝における PCNA 免疫染色

[11.(3)]のマウスを用いた 18 ヶ月間発がん性試験(混餌投与 原体:0、200、1,000 及び 5,000 ppm)で得られた肝組織標本について PCNA に対する免疫組織染色を行い、肝細胞の増殖に及ぼすピラフルフェンエチル投与の影響を検討する試験が実施された。

5,000 ppm 投与群雌雄の 13 週間途中及び 78 週間最終、1,000 ppm 投与群雌雄の 13 週間途中及び同群雄の 78 週間最終におけるそれぞれのと殺動物で、PCNA の平均標識率が有意に増加した。1,000 ppm 投与群雌の 78 週間最終と殺動物では統計学的に有意ではなかったが増加傾向が見られた(対照群の 8 倍)。200 ppm 投与群雌雄ではいずれの検査時においても対照群と差が無かった。

以上の結果より、マウスにおける発がん性試験の動物の肝では、投与が長期化するにつれて肝細胞の変性・壊死性変化が強くなるとともに、肝細胞の増殖活性が上昇することが明らかになった。本試験(肝細胞増殖活性)における無毒性量は、200 ppm 投与群雌雄では本活性が対照群と同等であったことから、200 ppm (雄:21.0 mg/kg 体重/日、雌:19.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2)

#### (5) マウスにおける肝障害性の検討

ICR マウス(一群雄各 20 匹)にピラフルフェンエチルを 0、3,000、5,000 及び 10,000 ppm の用量で 4 週間混餌投与し、2 週間の回復期間を設けた肝障害性の検討試験が実施された。

本試験において、10,000 ppm 投与群では多くの死亡が見られた。3,000 ppm 以上投与群では肝の小葉明瞭化、肝比重量、AST 及び ALT の増加が認められた。病理組織学的検査では、肝細胞において壊死、肥大、細胞質の透明化、細胞分裂像及び緑褐色色素の沈着が見られた。従って、ピラフルフェンエチルはマウス肝に壊死を惹起し、肝細胞分裂を誘導していると考えられた。(参照 2)

## (6) 臓器・組織中ポルフィリン濃度に対する影響

F344 ラット初代培養肝細胞試験にピラフルフェンエチルを 0.1~313  $\mu\text{M}$  となるように添加して 48 時間後にポルフィリン濃度を測定する試験、ICR マウス(一群雄各 5 匹)にピラフルフェンエチルを 0、3,000、5,000 及び 10,000 ppm の用量で 28 日間混餌投与し、14 日間の回復期間を設けた後、主要臓器及び組織中のポルフィリン濃度を測定する試験、SD ラット(一群雄各 4 匹)にピラフルフェンエチルを 0、400、2,000 及び 10,000 ppm の用量で 28 日間混餌投与し、投与 1、2 及び 4 週目に肝、赤血球、脾、腎及び骨髓細胞中のポルフィリン濃度を測定する試験が実施された。

では、0.5  $\mu\text{M}$  以上投与群において、ラット初代培養肝細胞中のポルフィリン濃度が用量依存的に、有意に増加する傾向が見られた。

では、肝、血液、血漿、腎、肺、脾、脂肪及び骨髓細胞では投与期間中のいずれの検査時期においてもポルフィリン濃度の有意な増加、または増加傾向を示した。肝では投与期間中経時的に増加したが、その他の臓器・組織では 2 週後と 4 週後を比較すると、4 週後の増加は明瞭でなかった。2 週間回復期間後の検査では、3,000 ppm 投与群の血液、5,000 ppm 投与群の肝、血液、脾及び腎では対照群と比較して有意な増加が見られたが、4 週後の値と比較すると明らかに回復した。その他の臓器・組織については完全に回復した。

肺、脾、脂肪及び精巣で 3,000 ppm 以上投与群でポルフィリン濃度の有意な増加が見られ、5,000 ppm 投与群の副腎及びハーダー腺でも増加が見られたが、有意ではなかった。皮膚では投与の影響は見られなかった。回復期間終了後では、肺の 5,000 ppm 投与群で有意であったが、その他の臓器・組織では完全に回復した。

では、2,000 ppm 以上投与群において、いずれの臓器・組織においてもポルフィリン濃度が有意に増加した。腎においては、投与 4 週目の 400 ppm 投与群でも有意な増加が見られたが、その程度は僅かであった。いずれの臓器・組織も投与量に関係なく、1 週間後にポルフィリン濃度が増加したが、2 週時及び 4 週時の増加は顕著ではなかった。骨髓細胞では 2 週時にピークを示し、4 週時に低下した。

以上の結果より、本試験条件下のラットにおける無影響量は 400 ppm 付近であると考えられた。(参照 2)

## (7) マウスにおける肝過酸化脂質濃度、 $\beta$ 酸化能、カタラーゼ活性及び 8-OH-dG 生成に及ぼす影響

ICR マウス(一群雄各 5 匹)にピラフルフェンエチルを 0、200、1,000、5,000 及び 10,000 ppm(過酸化脂質濃度測定群及び 8-OH-dG 濃度測定群)あるいは 0、200、1,000 及び 5,000 ppm( $\beta$ 酸化能測定群及びカタラーゼ活性測定群)の用

量で 7 日間混餌投与し、肝過酸化脂質濃度、 $\beta$  酸化能、カタラーゼ活性及び 8-OH-dG 生成に及ぼす影響を検討する試験が実施された。

10,000 ppm 投与群で低体重、5,000 ppm 以上投与群で肝絶対重量及び比重量の増加が見られた。細胞障害性の指標である過酸化脂質濃度は 5,000 ppm 以上投与群で有意に増加した。脂質の $\beta$  酸化能は 5,000 ppm 投与群で有意に増加し、カタラーゼ活性は 5,000 ppm 投与群で有意に低下した。また、酸化的 DNA 障害の指標である 8-OH-dG 濃度は 10,000 ppm 投与群で増加した。

ピラフルフェンエチルによる、雄マウスを用いた 7 日間混餌投与試験における影響として、5,000 ppm 以上投与群で肝の細胞障害性を指示する脂質過酸化が誘発され、細胞障害に起因すると考えられる酸化的 DNA 障害が見られた。また、5,000 ppm 投与群では肝障害性も認められた。(参照 2)

### III . 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プラフルフェンエチル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、経口投与されたプラフルフェンエチルは低用量群では、投与 3.0~4.8 時間後、高用量群では、投与 4.2~7.8 時間後に  $C_{max}$  に達した後、減衰を示した。主要排泄経路は糞中であつた。組織内残留は消化管及び肝で高かつた。糞中から認められた成分の大部分は親化合物であつた。一方、低用量投与群では、親化合物よりも B の方が多かつた。他には低用量群で E が比較的多く検出された。反復投与群では低用量群と同様な傾向が認められた。主要代謝経路は、エステル加水分解及びピラゾール環 1 位の N-脱メチル化と考えられた。

小麦、みかん、ばれいしょ及び水稻を用いて植物体内運命試験が実施され、いずれにおいても可食部への移行は僅かであつた。小麦、ばれいしょ及び水稻での主要成分は親化合物と B であり、小麦及び水稻ではその他に C、D 及び E も検出された。小麦及び水稻における主要代謝経路は、エステル加水分解、フェニル環のエーテル結合の加水分解、更にはメチル化の経路が考えられた。各部位における主要成分の残留量は、ばれいしょの葉部では比較的高かつたが、他では低かつた。

プラフルフェンエチル、B、C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、結果は全て定量限界未満であつた。

各種毒性試験結果から、プラフルフェンエチル投与による影響は主に肝及び腎に認められた。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つた。発がん性試験において、マウスに肝細胞腺腫の軽度な増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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、食品中の暴露評価対象物質をプラフルフェンエチル(親化合物のみ)と設定した。

各試験の無毒性量等は表 17 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 17.2 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.17 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)	17.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 17 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			農薬抄録	米国
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、200、1,000、5,000、 15,000 ppm ----- 雄：0、17.8、85.6、 456、1,490 雌：0、19.4、95.4、 499、1,500	雄：456 雌：499  雌雄：体重増加抑制等	雄：456 雌：499  脾絶対重量増加等
	2 年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験	0、80、400、2,000、 10,000 ppm ----- 雄：0、3.4、17.2、86.7、 468 雌：0、4.4、21.8、112、 579	雄：17.2 雌：112  雄：尿量増加等 雌：腎移行上皮過形成 (発がん性は認められな かった)	雄：86.7 雌：579  体重増加抑制等 (発がん性は認められな かった)
	2 世代 繁殖試験	0、100、1,000、10,000 ppm ----- P 雄：0、6.84、70.8、 721 P 雌：0、7.78、80.1、 813 F <sub>1</sub> 雄：0、8.10、82.3、 844 F <sub>1</sub> 雌：0、9.06、91.2、 901	親動物及び児動物 P 雄：70.8 P 雌：80.1 F <sub>1</sub> 雄：82.3 F <sub>1</sub> 雌：91.2  親動物：肝単細胞壊死、肝炎 症性細胞浸潤等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認 められなかった)	親動物及び児動物 P 雄：70.8 P 雌：80.1 F <sub>1</sub> 雄：82.3 F <sub>1</sub> 雌：91.2  親動物及び児動物：体重増加 抑制等 (繁殖能に対する影響は認 められなかった)
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000  母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められな かった)	雄：1,000 雌：1,000  母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められな かった)
マウス	18 ヶ月 間発がん 性試験	0、10、200、1,000、 5,000 ppm ----- 雄：0、21.0、110、 547 雌：0、19.6、98.3、 524	雄：21.0 雌：19.6  小葉中心性肝細胞肥大等 (肝細胞腺腫増加)	雄：21.0 雌：19.6  肝細胞腺腫等
ウサギ	発生毒性 試験	0、20、60、150	母動物：20 胎児：150  母動物：死亡 胎児：毒性所見なし	母動物：20 胎児：150  母動物：死亡 胎児：毒性所見なし

			(催奇形性は認められなかった)	(催奇形性は認められなかった)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000	雄：1,000 雌：1,000  雌雄：毒性所見なし	雄：1,000 雌：1,000  雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0、40、200、1,000	雄：1,000 雌：1,000  雌雄：毒性所見なし	雄：1,000 雌：1,000  雌雄：毒性所見なし
ADI			NOAEL：17.2 ADI：0.17 SF：100	NOAEL：19.6 cRfD：0.20 UF：100
ADI 設定根拠資料			ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験	マウス 18ヶ月間発がん性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

## &lt; 別紙 1 : 代謝物/分解物等 &gt;

記号	略称	化学名
B	カルボン酸体	2-クロロ-5-(4-クロロ-5-ジフルオロメトキシ-1-メチルピラゾール-3-イル)-4-フルオロフェノキシ酢酸
C	フェノール体	2-クロロ-5-(4-クロロ-5-ジフルオロメトキシ-1-メチルピラゾール-3-イル)-4-フルオロフェノール
D	メトキシ体	4-クロロ-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-5-ジフルオロメトキシ-1-メチルピラゾール
E	<i>N</i> -脱メチル/カルボン酸体	2-クロロ-5-(4-クロロ-5-ジフルオロメトキシ-1 <i>H</i> ピラゾール-3-イル)-4-フルオロフェノキシ酢酸
F	<i>N</i> -脱メチル/フェノール体	2-クロロ-5-(4-クロロ-5-ジフルオロメトキシ-1 <i>H</i> ピラゾール-3-イル)-4-フルオロフェノール
	DEC	(原体混在物)
	4,4-DCP	(原体混在物)
	4,5-DCP	(原体混在物)
	DIM	(原体混在物)

## &lt; 別紙 2 : 検査値等略称 &gt;

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (= グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [GPT])
AMND	アミノピリン <i>N</i> -脱メチル化活性
AN-OH	アニリン水酸化活性
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (= グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ [GOT])
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -脱エチル化活性
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -脱エチル化活性
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
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
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
8-OH-dG	8-hydroxydeoxyguanosine
P-450	チトクローム P-450
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -脱ペンチル化活性
Proto-IX	プロトポルフィリン IX
Protox	プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ
PT	プロトロンビン時間
RET	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

## &lt; 別紙 3 : 作物残留試験成績 &gt;

作物名 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ピラフルフェン		B		C		D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1995年度	2	12 <sup>FL</sup>	3	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				14	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				21	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
水稲 (稲わら) 1995年度	2	12 <sup>FL</sup>	3	7	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				14	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				21	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
水稲 (玄米) 1999年度	2	11.4 <sup>FL</sup>	4	6-8	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 (稲わら) 1999年度	2	11.4 <sup>FL</sup>	4	6-8	<0.05	<0.05	<0.06	<0.06	<0.07	<0.07	<0.06	<0.06
小麦 (玄麦) 1996年度	2	20 <sup>FL</sup>	3	42-45	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				58-67	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				92-99	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
大麦 (脱穀した 種子) 1996年度	2	20 <sup>FL</sup>	3	43-45	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				60	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				90-93	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
たけ (乾燥子 実) 2004年	2	16 <sup>FL</sup>	4	1	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
えだまめ (さや) 2004年	2	16 <sup>FL</sup>	4	1	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
ばれいしょ (塊茎) 2000年度	2	20 <sup>EC</sup>	2	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
ばれいしょ (塊茎) 2002年度	2	20-40 畝 面散布 2 回 + 20 雑草 茎葉散布 2回	3	3 7 14 21	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
こんにゃく (球茎) 2002年	1	20 <sup>FL</sup>	1	115	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/

作物名 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ピラフルフェン		B		C		D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こんにゃく (球茎) 2002年	1	20 <sup>FL</sup>	2	119	<0.01	<0.01						
こんにゃく (球茎) 2003年	1	20 <sup>FL</sup>	2	125	<0.01	<0.01						
だいこん (根部) 2000年度	2	22.8 <sup>FL</sup>	1	56-57	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
だいこん (葉部) 2000年度	2	22.8 <sup>FL</sup>	1	56-57	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
だいこん (つまみ な) 2000年度	2	22.8 <sup>FL</sup>	1	56-57	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
だいこん (まき な) 2000年度	2	22.8 <sup>FL</sup>	1	56-57	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
はくさい (茎葉) 2000年度	2	22.8 <sup>FL</sup>	1	60-66	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
キャベツ (葉球) 2000年度	2	22.8 <sup>FL</sup>	1	71	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
温州かん (果肉) 1995年度	2	12 <sup>FL</sup>	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006	<0.007 <0.007 <0.007	<0.007 <0.007 <0.007	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
温州かん (果皮) 1995年度	2	12 <sup>FL</sup>	3	7 14 20-21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
りんご (果実) 1995年度	2	12 <sup>FL</sup>	3	7 14 21-22	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006	<0.007 <0.007 <0.007	<0.007 <0.007 <0.007	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
なし (果実) 1995年度	2	12 <sup>FL</sup>	3	7 14	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006	<0.007 <0.007	<0.007 <0.007	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006

作物名 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ピラフルフェン		B		C		D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果肉) 1997年度	2	15.2 <sup>FL</sup>	3	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
もも (果皮) 1997年度	2	15.2 <sup>FL</sup>	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.014*	<0.014*	<0.02	<0.02
うめ (果実) 1996年度	2	15.2 <sup>FL</sup>	3	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
ぶどう (果実) 1996年度	2	15.2 <sup>FL</sup>	3	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
かき (果実) 1996年度	2	15.2 <sup>FL</sup>	3	7-9	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
くり (果実) 1996年度	2	15.2 <sup>FL</sup>	3	6-7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
茶 (荒茶) 2005年	2	9.6 <sup>FL</sup>	2	1	<0.01	<0.01						

FL：フロアブル剤、EC：乳剤

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

< 参照 >

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録ピラフルフェンエチル（除草剤）平成 19 年 1 月 24 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表予定
3. US EPA : Pyraflufen-ethyl. Human Health Risk Assessment for Pyraflufen-ethyl on Cotton and Potatoes. (2002)
4. US EPA : Federal Register / Vol. 68, No. 98 / Wednesday, May 21, 2003 / Rules and Regulations (2003)
5. 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 181 回会合資料 1 - 1  
( URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryoku1-1.pdf> )
6. 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 181 回会合資料 1 - 4  
( URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryoku1-4.pdf> )
7. 食品安全委員会第 8 回農薬専門調査会確認評価第一部会  
( URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai8/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai8/index.html) )
8. 食品安全委員会第 30 回農薬専門調査会幹事会  
( URL :