

令和3年6月21日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬第三専門調査会

座長 松本 清司

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和3年2月9日付け厚生労働省発生食 0209 第4号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピラフルフェンエチルに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

ピラフルフェンエチル (第3版)

2021年6月

食品安全委員会農薬第三専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) 吸収.....	10
(2) 体内分布.....	11
(3) 代謝物同定・定量.....	11
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 小麦.....	13
(2) みかん.....	13
(3) ばれいしょ.....	14
(4) 水稻.....	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	15
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	16
(3) 土壌吸着試験.....	16
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）.....	17
5. 土壌残留試験.....	17
6. 作物等残留試験.....	18
(1) 作物残留試験.....	18

(2) 推定摂取量	18
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	19
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	22
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	24
(4) マウス発がん性試験(追加病理組織学的検査)	25
12. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 発生毒性試験(ラット)	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	26
13. 遺伝毒性試験	27
14. その他の試験	29
(1) ラットにおける肝障害性の検討	29
(2) ラットにおける肝脂質過酸化、 β 酸化能、カタラーゼ活性及び8-OH-dG生成に及ぼす影響	30
(3) マウス肝における薬物代謝酵素活性	30
(4) 肝におけるPCNA免疫染色	31
(5) マウスにおける肝障害性の検討	32
(6) 臓器・組織中ポルフィリン濃度に対する影響	32
(7) マウスにおける肝脂質過酸化、 β 酸化能、カタラーゼ活性及び8-OH-dG生成に及ぼす影響	33
(8) ラットを用いた反復経口投与による肝細胞ミトコンドリアの呼吸機能及び形態に及ぼす影響	33
III. 食品健康影響評価	35
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	41
・別紙2：検査値等略称	42
・別紙3：国内作物残留試験成績	43
・別紙4：海外作物残留試験成績	46
・参照	47

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 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 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ及び茶）
- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣から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 関係書類の接受（参照2～5）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 8月 28日 第8回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2007年 11月 7日 第30回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 11月 15日 第215回食品安全委員会（報告）
- 2007年 11月 15日 から12月14日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 12月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 12月 20日 第220回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照6）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照7）

－第2版関係－

- 2011年 2月 17日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：たまねぎ及びねぎ）
- 2011年 3月 22日 厚生労働大臣から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0322第8号）
- 2011年 3月 25日 関係書類の接受（参照8～12）
- 2011年 4月 28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 5月 9日 インポートトレランス設定の要請（ホップ）
- 2011年 5月 13日 関係書類の接受（参照13、14）
- 2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 2月 16日 第419回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照15）
- 2013年 3月 12日 残留農薬基準告示（参照16）

－第3版関係－

- 2020年 8月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：オクラ、ししとう等）

- 2021年 2月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0209 第4号）
- 2021年 2月 9日 関係書類の接受（参照 17～20）
- 2021年 2月 16日 第805回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2021年 4月 12日 第9回農薬第三専門調査会
- 2021年 5月 11日 第815回食品安全委員会（報告）
- 2021年 5月 12日 から6月10日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 6月 21日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2012年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	山本茂貴 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	川西 徹
野村一正	野村一正	吉田 緑
畑江敬子	畑江敬子	香西みどり
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	堀口逸子
本間清一	村田容常	吉田 充

* : 2007年2月1日から

* : 2011年1月13日から

** : 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>

(2007年3月31日まで)

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

栞形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

松本清司 (座長)	栞形麻樹子	山本雅子
平林容子 (座長代理)	古武弥一郎	若栗 忍
小澤正吾	中島美紀	渡邊栄喜
久野壽也	山手丈至	

<第9回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

八田稔久 (金沢医科大学医学部教授)

増村健一 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 変異遺伝部第三室長)

義澤克彦 (武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授)

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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験(オクラ及びししとう)の成績等が新たに追加された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(小麦、みかん等)、作物残留、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験の結果から、ピラフルフェンエチル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大、クッパー細胞褐色色素沈着等)及び腎臓(移行上皮過形成、腎乳頭壊死・脱落等)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、評価に当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、農産物中のばく露評価対象物質をピラフルフェンエチル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、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/日を許容一日摂取量(ADI)とした。

また、ピラフルフェンエチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

1. 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

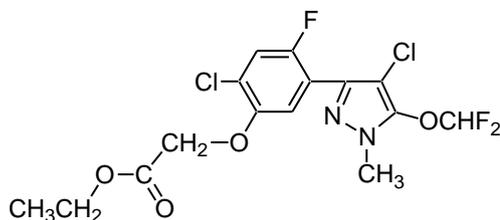
4. 分子式



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、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。

第 3 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：オクラ、ししとう等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

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}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチル」という。）及びフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ピラフルフェンエチル」という。）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.(2)] は、分解物 B、C 及び D のピラゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]分解物 B」、「[pyr- ^{14}C]分解物 C」及び「[pyr- ^{14}C]分解物 D」という。）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比放射能（質量放射能）からピラフルフェンエチルの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチルを 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは 500 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与又は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}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）して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。低用量群では、投与 3.0～4.8 時間後に 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 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチル				[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチル
	5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重/日 (反復)
性別	雄	雌	雄	雌	雄
$T_{\max}(\text{hr})$	4.8	3.0	7.8	4.2	3.8
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	2.84	2.67	100	108	2.69
$T_{1/2}(\text{hr})$	3.5	3.0	7.0	3.0	6.1
AUC(hr · $\mu\text{g/g}$)	32.3	18.4	2,740	1,400	50.5

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1.(4)③] において、投与後 48 時間の尿中及び胆汁中排泄

率から、吸収率は少なくとも 55.8%と推定された。

(2) 体内分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量で反復経口投与又は[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量又は高用量で単回経口投与した群では、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越える臓器・組織は消化管及び肝臓であり、未変化のピラフルフェンエチル及び代謝物の臓器・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-¹⁴C]ピラフルフェンエチル反復投与群でも同様の傾向がみられたが、T_{max} 時点での血漿中放射能を越える臓器・組織は、消化管、肝臓のほかに腎臓であった。

[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量単回経口投与群では、性にかかわらず投与 96 時間後には、全ての臓器・組織において検出限界付近の放射能しか認められなかった。ピラフルフェンエチル及び代謝物の臓器・組織への貯留は認められなかった。（参照 2、4）

(3) 代謝物同定・定量

体内分布試験 [1.(2)] で得られた血漿、排泄試験 [1.(4)①及び②] で投与後 48 時間に得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [1.(4)③] で投与後 48 時間に得られた糞、尿及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル高用量群において、糞中に認められた成分の大部分は未変化のピラフルフェンエチルであった (78.2%TAR~78.7%TAR)。一方、低用量群では、未変化のピラフルフェンエチルよりも代謝物 B の方が多かった (未変化のピラフルフェンエチル：14.4%TAR~17.9%TAR、B：28.1%TAR~38.1%TAR)。ほかには低用量群で代謝物 E が比較的多く検出された (低用量群：12.1%TAR~17.9%TAR)。尿中では、いずれの投与群においても代謝物 E が多く検出され (低用量群：22.1%TAR~24.0%TAR、高用量群：4.0%TAR~4.4%TAR)、性差はみられなかった。

[pyr-¹⁴C]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。糞中では未変化のピラフルフェンエチル (4.4%TAR)、代謝物 B (43.6%TAR) 及び E (15.6%TAR) が多く存在した。そのほかに代謝物 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であった（B：2.5%TAR、E：23.5%TAR）。

[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量群では、[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量群と同様な傾向が認められた。糞中では未変化のピラフルフェンエチル（20.0%TAR～27.4%TAR）、代謝物 B（34.8%TAR～36.4%TAR）及び E（12.7%TAR～18.7%TAR）が多く存在した。そのほかに代謝物 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～6.6%TAR、E：14.0%TAR～14.7%TAR）、性差はみられなかった。

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 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）

（4）排泄

① 単回経口投与

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルの排泄は速やかであり、雌雄及び投与量にかかわらず投与後 24 時間に 90%TAR 以上が排泄された。主に糞中に排泄され、投与後 24 時間に雄で 66.8%TAR～90.0%TAR、雌で 69.7%TAR～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%TAR～32.5%TAR、高用量群：3.7%TAR～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-¹⁴C]ピラフルフェンエチルの排泄も[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルと同様に速やかであり、雌雄にかかわらず投与後 24 時間に 95%TAR 以上が排泄された。主に糞中に排泄され、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）

② 反復経口投与

SD ラット（一群雄 5 匹）にピラフルフェンエチルの非標識体を低用量で 14 日間連続投与後、[pyr-¹⁴C]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。

投与後 96 時間に 90%TAR 以上が排泄された。主に糞中に排泄され、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)

③ 胆汁中排泄

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-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与して、胆汁中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。（参照 2、4）

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

小麦（品種：Baldus）に[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル又は[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルをそれぞれ 20 g ai/ha の用量で第 4 葉期に茎葉散布して、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、主成分として未変化のピラフルフェンエチルが 54%TRR～55%TRR（0.017～0.020 mg/kg）検出され、ほかには代謝物 B が 8%TRR～12%TRR（0.003～0.004 mg/kg）、E が 3%TRR～5%TRR 検出された。標識位置による差はみられなかった。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%TRR～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]）。

小麦におけるピ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 O-メチル化を受ける経路と考えられた。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- ¹⁴ C]ピラフルフェンエチル					[phe- ¹⁴ C]ピ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-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを 15.6 g ai/ha の用量で土壌表面に処理して、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%TAR～107%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-¹⁴C]ピラフルフェンエチル又は[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルをそれぞれ 34.3 又は 35.0 g ai/ha の用量で植付け 113 日後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、未変化のピラフルフェンエチル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(mg/kg)		
		塊茎 ¹⁾	塊茎 ²⁾	葉部
[pyr- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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) 水稻

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを土壌中濃度が 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 葉期の水稻（品種：日本晴）を移植して、水稻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%TAR～97.7%TAR、大阪土壌で 86.7%TAR～96.1%TAR であった。大部分の放射能は土壌中に存在し、水稻中では大阪土壌に移植された水稻根部から最大で 2.8%TAR が検出されたが、ほかの水稻試料では 1%TAR 未満であった。移植後 14 日の水稻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、土壌中でカルボン酸体 (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稻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(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			0.002	<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-¹⁴C]ピラフルフェンエチル又は[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを、それぞれ砂壤土 (英国) に 20 又は 200 g ai/ha の濃度で添加し、20 °C、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-¹⁴C]ピラフルフェンエチル及び[phe-¹⁴C]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 B、C 及び D が検出された。また分解物 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みられなかった。未変化のピラフルフェンエチル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%TAR～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%TAR～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%TAR～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 日後に未変化のピラフルフェンエチルは 2%TAR 以下であり、分解物 B が 80%TAR～

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、更に CO₂ 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-¹⁴C]ピラフルフェンエチル又は [phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを、それぞれ砂壤土 (英国) に 20 又は 200 g ai/ha の濃度で添加し、20 °C、101 日間インキュベートして、湛水条件下における嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

処理直後において、88.6%TAR ~ 90.8%TAR が水中より、3.97%TAR ~ 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%TAR ~ 25.8%TAR に減少し、土壌中の抽出性放射能が 68.7%TAR ~ 73.3%TAR に増加した。非抽出性放射能は、試験期間中 2%TAR 未満と僅かであった。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル及び[phe-¹⁴C]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 B 及び C が検出された。そのほかに E が検出されたが僅かであった。標識位置における分解のプロファイルに差はみられなかった。未変化のピラフルフェンエチル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%TAR ~ 99.0%TAR)、以後減少した。その後分解物 C が 7 日後以降徐々に増加した。分解物 D はほとんどみられなかった。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。CO₂ への分解も僅かながら認められたが、好氣的土壌でみられた分解物 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 ピ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_{rads})	有機炭素含有率による補正吸着係数($K_{rads,oc}$)
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

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを 0.025 mg/L の濃度で添加し、50 °C で 5 日間並びに pH 7 の滅菌緩衝液では 25 °C で 14 日間、暗所条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

ピラフルフェンエチルの 50 °C 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 °C 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-¹⁴C]ピラフルフェンエチル、[pyr-¹⁴C]分解物 B、[pyr-¹⁴C]分解物 C 又は [pyr-¹⁴C]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 mg/L の濃度で添加し、キセノンアークランプ光 (光強度 : 85.8 W/m²、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

火山灰土・埴壤土 (青森)、沖積土・埴壤土 (秋田、福岡)、火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び洪積土・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壤残留試験（ほ場及び容器内）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 土壤残留試験成績

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
ほ場試験	40 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	約 1 日	約 18 日
		沖積土・埴壤土	1 日以内	約 23 日
	40 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 1 日	約 78 日
		沖積土・埴壤土	1 日以内	約 12 日
	57 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 1 日	約 42 日
		沖積土・埴壤土	約 2 日	約 78 日
容器内試験	0.02 mg/kg	火山灰土・埴壤土	約 1 日	約 304 日
		洪積土・埴壤土	約 1 日	約 202 日
	0.02 mg/kg	火山灰土・軽埴土	約 1 日	約 256 日
		沖積土・埴壤土	約 1 日	約 213 日

※ほ場試験の畑地は 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. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、水稻、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。

海外において、ホップを用いて、ピラフルフェンエチル及び代謝物 B 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 4 に示されており、全て定量限界未満であった。（参照 2、9、13、18～20）

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値において、いずれの試料においてもピラフルフェンエチルは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算出しなかった。

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、18）

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	5,000 mg/kg 体重： 四肢筋緊張低下、腹筋緊張低下、腹這い及び跳び反射低下(投与 2 日後)、呼吸数減少(投与 1 及び 2 日後)、死亡(投与 3 日以内、全例) 1,250 mg/kg 体重以上： 自発運動低下(投与 2~4 日後)、四肢伸張(投与 3 及び 4 日後)、死亡(投与 5 日後、1 例)
	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	5,000 mg/kg 体重： 呼吸数(投与 1 及び 2 日後)及び血圧低下(投与 3 時間~1 日後) 1,250 mg/kg 体重以上： 心拍数低下傾向(1 例、投与投与 3 及び 4 日後)、心電図 TP 間隔延長傾向(1 例)

注) ・溶媒には 1%Tween80 を用いて実施された。

・ウサギを用いた一般状態観察試験及び呼吸・循環器に対する作用試験は、同一の動物に投与した結果。

8. 急性毒性試験

ピラフルフェンエチル、代謝物 (B、C 及び D)、原体混在物 (DEC、4,4-DCP、4,5-DCP 及び DIM) 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、18)

表 10 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹 ¹⁾	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 0 及び 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹 ¹⁾	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹 ²⁾	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹 ¹⁾	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 0、2,000 及び 5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重(雄): 自発運動低下(投与 6 時間後)及び胸腺萎縮(各 1 例) 2,000 mg/kg 体重以上(雄): 被毛粗剛(投与 6 時間~3 日後) 死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 5 匹 ¹⁾	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 5 匹 ²⁾	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 5,000 mg/kg 体重 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、雄で体重増加抑制等が認められた 死亡例なし
吸入 ³⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (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): 溶媒としてコーン油を使用

2): 溶媒として 0.5%CMC を使用

3): 4 時間ばく露 (ダスト)

表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
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 色化又は黄白色化、胃の 出血斑、腸管内容物の黒 色化又は黄色化、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 縮及び赤色化又は赤色斑
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

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、ほかは陰性であった。（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）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.8	85.6	456	1,490
	雌	19.4	95.4	499	1,500

本試験において、15,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制（雄：投与 1 週以降、雌：投与 1 週）、Hb、Ht、血漿 TP 及び Alb 減少、脾絶対重量の増加、雄で死亡（20.0%）、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、18）

(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投与（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）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ないと考えられた。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 及び塩素の増加がみられたが、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ないと考えられた。

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認められなかったことから、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、18）

(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投与（原体：0、100、300及び1,000mg/kg体重/日、一日6～7時間、週7日）による28日間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認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量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投与（原体：0、40、200及び1,000 mg/kg体重/日）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ないと考えられた。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の増加等がみられ、これらは統計学的に有意であったが、変化の程度が僅かであること、一過性であること、片方の性にみられた変化であることから、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

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認められなかったことから、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、18）

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各70匹）を用いた混餌投与（原体：0、80、400、2,000及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表13参照）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13 2年間慢性急性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	3.4	17.2	86.7	468
	雌	4.4	21.8	112	579

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みられ、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投与群雌雄で体重増加抑制（投与0～52週の累積）が認められた。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及び尿比重減少並びに腎絶対重量増加、10,000 ppm 投与群雌で腎移行上皮過形成等が認められたことから、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、18)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照) による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 14 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.0	110	547
	雌	19.6	98.3	524

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 15、肝における腫瘍性病変の発生頻度は表 16 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等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、18)

表 15 18 か月間発がん性試験 (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"> 肝比重量¹増加 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 副腎皮髄境界部褐色色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 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 副腎皮髄境界部褐色色素沈着増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 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 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 16 肝における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	200	1,000	5,000	0	200	1,000	5,000
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 ¹⁾	60
肝細胞腺腫	6	12	24 ²⁾	31*	1	0	1	16*

* : p<0.01

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みられた [p<0.05 (Fischer の直接確率法)] 。

(4) マウス発がん性試験 (追加病理組織学的検査)

[11. (3)] において、5,000 ppm 投与群の星 (クッパー) 細胞に中等度の褐色色素沈着がみられた雄 3 例について過ヨウ素酸シッフ (PAS)、ベルリン青、シュモール及びホール染色を行い、ポルフィリンの有無を明らかにすることを目的とした。

クッパー細胞中の褐色色素には多糖類、リポフスチン及びポルフィリンが含まれることが示唆され、ホール染色陽性顆粒は、ポルフィリン色素であると考えられた。(参照 10)

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) を用いた混餌投与 (原体 : 0、100、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 17 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.84	70.8	721
		雌	7.78	80.1	813
	F ₁ 世代	雄	8.10	82.3	844
		雌	9.06	91.2	901

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 18 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、肝炎症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、F₁ 雄 : 82.3 mg/kg 体重/日、F₁ 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、18)

表 18 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"> ・低体重(投与 6 週以降) ・肝絶対重量減少 ・肝単細胞壊死、炎症細胞浸潤、星細胞褐色色素沈着増加、胆管増生 ・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増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・摂餌量減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量減少 ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着増加
	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
児動物	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 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% MC）して、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ないと考えられた。

本試験では、母動物及び胎児ともに、いずれの投与群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 2～4、18）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、20、

60 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% MC) して、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（妊娠 17～20 日）がみられた。60 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡 [60 mg/kg 体重/日：3 匹（妊娠 17～19 日）、150 mg/kg 体重/日：5 匹（妊娠 16～24 日）] がみられた。これらの動物では摂餌量及び排糞量の減少、胃腸管に障害がみられた。

胎児では投与に関連した毒性所見はみられなかった。

本試験において、母動物では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡がみられ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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、18）

1 3. 遺伝毒性試験

ピラフルフェンエチル（原体）の細菌を用いた 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、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。

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) 存在下で陽性がみられたがその陽性反応の再現性はみられなかった。*in vivo* のマウスを用いた小核試験を含むほか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ないものと考えられた。（参照 2、4）

表 19 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/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-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 ^{+/+})	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 ^{+/+} 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 又は 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

代謝物 B（動物、植物、土壌及び水中由来）、C 及び D（動物、植物及び土壌由来）並びに原体混在物（DEC、4,4-DCP、4,5-DCP 及び DIM）の復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。試験結果は全て陰性であった。（参照 2、18）

表 20 遺伝毒性試験結果概要（代謝物/分解物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B (代謝物/分解物)	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)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
C (代謝物/分解物)	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)	9.77～313 µg/プレート (+/-S9)	陰性
D (代謝物/分解物)	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)	4.88～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
DEC (原体混在物)	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)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
4,4-DCP (原体混在物)	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)	15.6～5,000 µg/プレート (+/-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、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
DIM (原体混在物)	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)	313～5,000 µg/プレート (+/-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) 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 14 日間混餌投与（原体：0、500、10,000 及び 50,000 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）する肝障害性の検討試験が実施された。

表 21 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群	500 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
雄	32.5	643	2,000

本試験において、50,000 ppm 投与群で体重減少（投与 3 日以降）、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。したがって、本剤の毒性発現の主要な標的臓器は血液系及び肝臓と考えられた。（参照 2、18）

（2）ラットにおける肝脂質過酸化、 β 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）にピ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）又は 0、400、2,000 及び 10,000 ppm（ β 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、 β 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みられた。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みられた。

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

ピ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。したがって、ピ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ことが推察された。（参照 2）

（3）マウス肝における薬物代謝酵素活性

①ICR マウス（一群雄各 12 匹）のミクロソーム分画にピラフルフェンエチル及び代謝物 B を 0、10、100 及び 1,000 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加する *in vitro* 試験、②ICR 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、③ICR マウス（一群雄各 5 匹）に 0、200、1,000 及び 5,000 ppm 並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。

①では、ピラフルフェンエチル及び代謝物 B の添加により P-450 濃度に変化はみられなかった。EROD 及び AMND 活性に低下傾向がみられたが、統計学的

に有意差は認められなかった。

②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みられなかった。P-450 濃度に用量依存的な低下傾向がみられたが、いずれの採取時においても有意差はみられなかった。薬物代謝酵素活性は用量依存的な低下傾向がみられ、投与 6 時間後では EROD 活性が 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、AH 及び ECOD 活性は有意に低下し、48 時間後で 10,000 mg/kg 体重投与群の EROD 活性が有意に低下した。

③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、AH 及び ECOD 活性が有意に低下した。AMND 活性は 1,000 ppm 群でも有意に低下した。P-450 濃度に低下傾向がみられたが、有意差はみられなかった。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 活性に低下傾向が認められた。(参照 2、18)

(4) 肝における PCNA 免疫染色

[11.(3)]のマウスを用いた 18 か月間発がん性試験(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みられた(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。

以上の結果から、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 5 匹）にピラフルフェンエチルを 7、14、28 日間混餌投与（原体：0、3,000、5,000 及び 10,000 ppm）し、更に 14 日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みられた。3,000 ppm 以上投与群では、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みられた。したがって、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、18）

(6) 臓器・組織中ポルフィリン濃度に対する影響

①F344 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 μM 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、②ICR 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、③SD 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。

①では、0.5 μM 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みられた。

②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、又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みられたが、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みられ、5,000 ppm 投与群の副腎及びハーダー腺でも増加がみられたが、有意ではなかった。皮膚では投与の影響はみられなかった。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。

③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みられたが、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。

以上の結果から、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) マウスにおける肝脂質過酸化、 β 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) 又は 0、200、1,000 及び 5,000 ppm (β 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、 β 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及び比重量の増加がみられた。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 β 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 障害がみられた。また、5,000 ppm 投与群では肝障害性も認められた。(参照 2)

(8) ラットを用いた反復経口投与による肝細胞ミトコンドリアの呼吸機能及び形態に及ぼす影響

SD ラット (一群雄各 2~3 匹) にピラフルフェンエチルを 10,000 ppm の用量で 34 日間 (形態試験) 又は 400、2,000 及び 10,000 ppm の用量で 14 日間 (呼吸機能試験) 混餌投与し、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の電子顕微鏡検査において認められた肝ミトコンドリアの空胞とミトコンドリア内膜との関連性について、形態及び呼吸機能に及ぼす影響が検討された。

対照群に比べ、10,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量の増加が認められた。また、ミトコンドリアの回収率に検体投与による低下は認められなかった。

形態学的検討において、10,000 ppm 投与群の肝細胞においてミトコンドリア基質内に膜で囲まれた空胞が観察され、一部の空胞の膜が内膜と連続している像が認められた。ミトコンドリア内膜のマーカー酵素であるチトクロームオキシダーゼ活性の酵素組織化学的染色は、対照群及び 10,000 ppm 投与群の肝細胞ミトコンドリアの外区画に認められ、空胞の内部とクリステ間腔と連続している像が認められた。電子顕微鏡観察において、用量依存的に空胞を有するミトコンドリアの出現頻度が増加し、空胞面積も大きい傾向が認められた。

呼吸機能の検討において、グルタミン酸を基質とした場合には、いずれの投与

群においても対照群との差は認められなかった。コハク酸を基質とした場合には、10,000 ppm 投与群において State 3 の呼吸速度及び呼吸調節率が対照群の 59 及び 50%まで低下したが、State 4 の呼吸速度及び ADP/O 比に顕著な変化は認められず、10,000 ppm では肝ミトコンドリアの電子伝達系に機能低下を引き起こすが、脱共役までには至らないと考えられた。

ピラフルフェンエチルにより生じたミトコンドリアの空胞は、クリステ間腔が拡張したものであり、空胞形成と呼吸機能の低下を生じさせる用量に乖離が認められた。(参照 11)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピラフルフェンエチル」の食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、厚生労働省から、国内作物残留試験（オクラ及びししとう）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したピラフルフェンエチルを用いたラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたピ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。投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 55.8% と推定された。組織内残留は消化管及び肝臓で高かった。投与放射能は投与後 24 時間に 90% TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。高用量群において糞中から認められた成分の大部分は未変化のピラフルフェンエチルであった。一方、低用量群では、未変化のピラフルフェンエチルよりも代謝物 B の方が多かった。そのほか、低用量群で代謝物 E が比較的多く検出され、代謝物 C 及び F も僅かに認められた。

¹⁴C で標識したピラフルフェンエチルを用いた植物体内運命試験の結果、可食部への移行は僅かであった。残留放射能の主要成分は未変化のピラフルフェンエチルであり、10% TRR を超える代謝物として B が認められた。小麦及び水稲ではそのほかに代謝物 C、D 及び E も検出された。各部位における主要成分の残留値は、ばれいしょの葉部では比較的高かったが、ほかでは低かった。

ピラフルフェンエチル、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の結果、全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ピラフルフェンエチル投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大、クッパー細胞褐色色素沈着等）及び腎臓（移行性上皮過形成、腎乳頭壊死・脱落等）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とは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験において 10% TRR を超える代謝物として B が認められたが、代謝物 B はラットでも認められた。また、作物残留試験において定量限界未満であり、急性経口毒性は弱く（ LD_{50} : 1,000～3,000 mg/kg 体重）、遺伝毒性試験は陰性であったことから農産物中のばく露評価対象物質をピラフルフェンエチル（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 22 に示されている。

食品安全委員会農薬第三専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち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/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ピラフルフェンエチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影

響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

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

ARfD 設定の必要なし

<参考>

<米国> (2012年、2013年)

cRfD	0.20 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

<EFSA> (2015年)

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	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)	20 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌

(無毒性量) 20 mg/kg 体重/日
(不确实係数) 100

ARfD 0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①) 亜急性毒性試験
(動物種) マウス
(期間) 90 日間
(投与方法) 経口 (詳細不明)
(無毒性量) 20 mg/kg 体重/日
(不确实係数) 100

(ARfD 設定根拠資料②) 発生毒性試験
(動物種) ウサギ
(期間) 妊娠 6～19 日
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 20 mg/kg 体重/日
(不确实係数) 100

<豪州> (2004 年)

ADI 0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①) 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) 20 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(ADI 設定根拠資料②) 発がん性試験
(動物種) マウス
(期間) 18 か月間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 20 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(ADI 設定根拠資料③) 発生毒性試験
(動物種) ウサギ
(期間) 妊娠 6～19 日

(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<カナダ> (2014 年)

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

(参照 21～27)

表 22 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) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、200、1,000、 5,000、15,000 ppm	雄：456 雌：499 脾絶対重量増加等	雄：456 雌：499 雌雄：体重増加抑制 等	雄：456 雌：499 雌雄：体重増加抑制 等
		雄：0、17.8、85.6、 456、1,490 雌：0、19.4、95.4、 499、1,500			
	2 年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験	0、80、400、2,000、 10,000 ppm	雄：86.7 雌：112 小球性貧血等 (発がん性は認め られない)	雄：17.2 雌：112 雄：尿量増加等 雌：腎移行上皮過形 成等 (発がん性は認め られない)	雄：17.2 雌：21.8 雄：尿量増加等 雌：生殖器周辺の汚 れ等 (発がん性は認め られない)
		雄：0、3.4、17.2、 86.7、468 雌：0、4.4、21.8、 112、579			
2 世代 繁殖試験	0、100、1,000、 10,000 ppm	親動物及び児動物 P 雄：70.8 P 雌：80.1 F ₁ 雄：82.3 F ₁ 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 い)	親動物及び児動物 P 雄：70.8 P 雌：80.1 F ₁ 雄：82.3 F ₁ 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 い)	親動物及び児動物 P 雄：70.8 P 雌：80.1 F ₁ 雄：82.3 F ₁ 雌：91.2 親動物：体重増加抑 制、摂餌量減少等 児動物：体重減少 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	
	P 雄：0、6.84、 70.8、721 P 雌：0、7.78、 80.1、813 F ₁ 雄：0、8.10、 82.3、844 F ₁ 雌：0、9.06、 91.2、901				
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 られない)	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 られない)	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 られない)	
マウス	18 か月 間発がん 性試験	0、200、1,000、 5,000 ppm	雄：21.0 雌：19.6 肝細胞腺腫等	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 雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大等 (肝細胞腺腫増加)
		雄：0、21.0、110、 547 雌：0、19.6、98.3、 524			

ウサギ	発生毒性試験	0、20、60、150	母動物：20 胎児：60 母動物：死亡 胎児：流産頻度増加 (催奇形性は認められない)	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い)	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い)
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	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	雄：1,000 雌：1,000 雌雄：毒性所見なし
ADI(cRfD)			NOAEL：19.6 cRfD：0.20 UF：100	NOAEL：17.2 ADI：0.17 SF：100	NOAEL：17.2 ADI：0.17 SF：100
ADI(cRfD)設定根拠資料			マウス 18 か月間発がん性試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量、ADI：許容一日摂取量、cRfD：慢性参照用量、SF：安全係数、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。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

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)

<別紙2：検査値等略称>

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> -デメチラーゼ
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
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])
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	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> -デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
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 ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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> -デペンチラーゼ
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 _{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 _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：国内作物残留試験成績>

作物名 実施年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ピラフル フェンエチル		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 ^{FL}	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
水稲 (稲わら) 1995年度	2	12 ^{FL}	3	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03
水稲 (玄米) 1999年度	2	11.4 ^{FL}	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 ^{FL}	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 ^{FL}	3	42-45 58-67 92-99	<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
大麦 (脱穀した 種子) 1996年度	2	20 ^{FL}	3	43-45 60 90-93	<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
たけぞ (乾燥子実) 2004年	2	16 ^{FL}	4	1	<0.01	<0.01						
ばいしよ (塊茎) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
ばいしよ (塊茎) 2002年度	2	20-40 ^{FL} 畝面散布 1回 + 20 ^{EC} 雑 草茎葉散 布2回	3	3 7 14 21	<0.01	<0.01						
こんこやく (球茎) 2002年	1	20 ^{FL}	1	115	<0.01	<0.01						
こんこやく (球茎) 2002年	1	20 ^{FL}	2	119	<0.01	<0.01						
こんこやく (球茎) 2003年	1	20 ^{FL}	2	125	<0.01	<0.01						
たいこん (根部) 2000年度	2	22.8 ^{FL}	1	56-57	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
たいこん (葉部) 2000年度	2	22.8 ^{FL}	1	56-57	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
たいこん (つまみぬ) 2000年度	2	22.8 ^{FL}	1	21-28	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006

作物名 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ピラフル フェンエチル		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
だいこん (まびきな) 2000年度	2	22.8 ^{FL}	1	30-37	<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 ^{FL}	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 ^{FL}	1	71	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
たまねぎ (鱗茎) 2009年度	2	16 ^{FL}	3	3-14	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
根葱ねぎ (茎葉) 2008年度	1	16 ^{FL}	3	3-14	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
葉ねぎ (茎葉) 2008年度	1	16 ^{FL}	3	3-14	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
ししとう (果実全体) 2018年度	2	9.6 ^{FL}	1	59-85	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
オクラ (果実) 2018年度	2	9.6 ^{FL}	1	66-71	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
えだまめ (さや) 2004年度	2	16 ^{FL}	4	1	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
温州かん (果肉) 1995年度	2	12 ^{FL}	3	7 14 20-21	<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 ^{FL}	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 ^{FL}	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 ^{FL}	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
もも (果肉) 1997年度	2	15.2 ^{FL}	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 ^{FL}	3	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
うめ (果実) 1996年度	2	15.2 ^{FL}	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 ^{FL}	3	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006

作物名 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ピラフル フェンエチル		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
かき (果実) 1996年度	2	15.2 ^{FL}	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 ^{FL}	3	6-7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
茶 (荒茶) 2005年度	2	9.6 ^{FL}	2	1	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
いね科牧草 (茎葉) 2001年度	2	38 ^{FL}	3	59-68	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
まめ科牧草 (茎葉) 2001年度	2	38 ^{FL}	3	60-68	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006

FL：フロアブル剤、EC：乳剤

- ・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。
- ・代謝物 B、C 及び D のピラフルフェンエチルへの換算係数：1.07、1.26 及び 1.21

<別紙4：海外作物残留試験成績>

作物名 実施年度	試験 場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI(日)	残留値(mg/kg)
					ピラフルフェンエチル+B
ホップ (乾毬果) 2005年度	1	8	2	38	<0.01
	1		2	29	<0.01
	1		2	29	<0.01

- 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。
- 代謝物 B のピラフルフェンエチルへの換算係数：1.07

<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
3. US EPA ①：Pyraflufen-ethyl. Human Health Risk Assessment for Pyraflufen-ethyl on Cotton and Potatoes. (2002)
4. US EPA②：Federal Register / Vol. 68, No. 98 / Wednesday, May 21, 2003 / Rules and Regulations (2003)
5. 食品影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305020 号）
6. 食品健康影響評価の通知について（平成 19 年 12 月 20 日付け府食第 1244 号）
7. 食品、添加物等の基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 21 年厚生労働省告示 325 号）
8. 農薬抄録ピラフルフェンエチル（除草剤）（平成 22 年 11 月 29 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
9. ピラフルフェンエチルの作物残留試験成績：日本農薬株式会社、未公表
10. マウスにおける飼料混入投与による発がん性試験－肝臓におけるポルフィリン蓄積に関する追加病理組織学的検査－（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、2000 年、未公表
11. ラットを用いた反復経口投与による肝細胞ミトコンドリアの呼吸機能及び形態に及ぼす影響：日本農薬株式会社、1997 年、未公表
12. 食品健康影響評価について（平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 8 号）
13. ピラフルフェンエチルの海外作物残留試験成績：日本農薬株式会社、未公表
14. 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（平成 23 年 5 月 10 日付け食安基発 0510 第 3 号）
15. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 2 月 16 日付け府食第 165 号）
16. 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 25 年厚生労働省告示第 45 号）
17. 食品健康影響評価について（令和 3 年 2 月 9 日付け厚生労働省発生食 0209 第 4 号）
18. 農薬抄録ピラフルフェンエチル（除草剤）（令和 1 年 12 月 17 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
19. グリホサートイソプロピルアミン塩・ピラフルフェンエチル水和剤（サンダーボルト 007）オクラ作物残留試験：日本エコテック株式会社大阪分析センター、2019 年、未公表
20. グリホサートイソプロピルアミン塩・ピラフルフェンエチル水和剤（サンダーボ

ルト 007) ししとう作物残留試験：日本エコテック株式会社大阪分析センター、
2019年、未公表

21. US EPA③ : Pyraflufen-ethyl. Human Health Risk Assessment for a Section 3 Registration of New Food Uses on Hops and Peanuts. (2012)
22. US EPA④ : Pyraflufen-ethyl; Pesticide Tolerances. Federal Register Vol.78, No.39 (2013)
23. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pyraflufen-ethyl. (2015)
24. APVMA① : Evaluation of the new active Pyraflufen-ethyl in the product Summit Ecopar 20SC Herbicide. (2007)
25. APVMA② : Acceptable daily intake (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. (2020)
26. APVMA③ : Acute reference doses (ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. (2020)
27. HC : Pyraflufen-ethyl. Evaluation Report, ERC2014-03 (2014)

ピラフルフェンエチルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年5月12日～令和3年6月10日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 2通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第三専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第三専門調査会の回答
<p>「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」のであれば、国民の健康をつかさどる省庁であれば当然禁止すべきだが「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、評価に当たり閾値を設定することは可能」とし、濃度が低ければ残留しても良しとするのは、はなはだ疑問。</p> <p>農薬取締法によれば、原則人畜に被害をもたらすおそれがある場合は農薬登録はできないが、実態上は『適切な農薬使用のもとであれば、安全係数 100 で除しているので「被害のおそれはない」』として、ほぼ全部の申請農薬が登録を許されてきている。省令で法の趣旨が損なわれている典型的な事例。</p> <p>承認農薬の成分数だけで 1,842 種、添加物 (829 種)、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え (食品で 380 種、飼料で 100 種)、ゲノム編集成分など、全部合わせれば驚くべき数字になる。</p> <p>そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認するに留まっている。</p> <p>複合影響の検証方法が確立されるまで新規の承認を停止、残留基準はゼロとするとともに、既存の基準値もすべて安全係数を 1,000 に設定して基準を厳しくすべき。</p> <p style="text-align: right;">同趣旨他 1 件</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 ・マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫の増加が認められましたが、遺伝毒性試験の結果から生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、当該腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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ました。 <p>本剤の評価においては、各試験で得られた無毒性量を基にヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数 100 で除して許容一日摂取量 (ADI) を設定しております。また、各試験において単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから急性参照用量 (ARfD) については設定する必要がないと判断しております。食品安全委員会農薬第三専門調査会は、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) や JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) において、

	<p>複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</p> <ul style="list-style-type: none">・農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。
--	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。

農薬「ピラフルフェンエチル（第3版）」評価書の変更点

修正箇所	第 822 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
47 ページ	<参照> 18. 農薬抄録ピラフルフェンエチル（除草剤）（令和1年 12月17日改訂）：日本農薬株式会社、 <u>一部公表</u>	<参照> 18. 農薬抄録ピラフルフェンエチル（除草剤）（令和1年 12月17日改訂）：日本農薬株式会社、 <u>未公表</u>

※ 修正箇所は、第 815 回会合資料におけるページ数、行数等

※ 下線：修正部分