

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

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見られた。

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、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。

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) あるいは 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 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「ピ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。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。

ピ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、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等は表 17 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた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) ¹⁾	
			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：456 雌：499	雄：456 雌：499
		雄：0、17.8、85.6、 456、1,490 雌：0、19.4、95.4、 499、1,500	雌雄：体重増加抑制等	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：腎移行上皮過形成等 (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 ₁ 雄：0、8.10、82.3、 844 F ₁ 雌：0、9.06、91.2、 901	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 められなかった)	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)
マウス	18 ヶ月 間発がん 性試験	0、10、200、1,000、 5,000 ppm	雄：21.0 雌：19.6	雄：21.0 雌：19.6
		雄：0、21.0、110、 547 雌：0、19.6、98.3、 524	小葉中心性肝細胞肥大等 (肝細胞腺腫増加)	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。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等>

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	N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-1H-ピラゾール-3-イル)-4-フルオロフェノキシ酢酸
F	N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-1H-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> メチラーゼ
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 _{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> エチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> 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

<別紙3：作物残留試験成績>

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
水稻 (玄米) 1995年度	2	12 FL	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
水稻 (籾むら) 1995年度	2	12 FL	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
水稻 (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
水稻 (籾むら) 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	<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 FL	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
だいず (乾燥子実) 2004年	2	16 FL	4	1	<0.01	<0.01						
えだまめ (さや) 2004年	2	16 FL	4	1	<0.01	<0.01						
ほういしよ (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
ほういしよ (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						
こんにやく (球茎) 2002年	1	20 FL	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)							
					ピラフルフェンホル		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
こんにゃく (球茎) 2002年	1	20 FL	2	119	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
こんにゃく (球茎) 2003年	1	20 FL	2	125	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
だいこん (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
だいこん (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
だいこん (つみみ)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
だいこん (まひき)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
はくさい (葉)部 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)部 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
温州みかん (果肉) 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
温州みかん (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

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)							
					ピラゾロニチル		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
もち (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
もち (果皮) 1997年度	2	15.2 ^{FL}	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 ^{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
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 (焙茶) 2005年	2	9.6 ^{FL}	2	1	<0.01	<0.01						

FL : フロアブル剤、EC : 乳剤

- ・一部に定量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-siryoul-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-siryoul-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)
8. 食品安全委員会第 30 回農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai30/index.html)