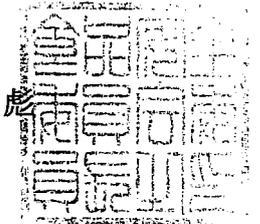


府 食 第 1 2 4 4 号
平成 19 年 12 月 20 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305020 号をもって貴省から当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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ピラフルフェンエチルの一日摂取許容量を 0.17 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ピラフルフェンエチル

2007年12月

食品安全委員会

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.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 薬物動態.....	7
(2) 排泄(単回経口).....	7
(3) 排泄(反復経口).....	8
(4) 胆汁排泄.....	8
(5) 体内分布.....	8
(6) 代謝物同定・定量.....	9
2. 植物体内運命試験.....	9
(1) 小麦.....	9
(2) みかん.....	10
(3) ばれいしょ.....	11
(4) 水稻.....	11
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	12
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	12
(3) 土壌吸着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水).....	14
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物残留試験.....	15

7.	一般薬理試験.....	15
8.	急性毒性試験.....	16
9.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	17
10.	亜急性毒性試験.....	17
	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	17
	(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	18
	(3) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	18
11.	慢性毒性試験及び発がん性試験.....	18
	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	18
	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	19
	(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス).....	19
12.	生殖発生毒性試験.....	20
	(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	20
	(2) 発生毒性試験(ラット).....	21
	(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	21
13.	遺伝毒性試験.....	21
14.	その他の試験.....	23
	(1) ラットにおける肝障害性の検討.....	23
	(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.....	24
	(3) マウス肝における薬物代謝酵素活性.....	24
	(4) 肝におけるPCNA免疫染色.....	25
	(5) マウスにおける肝障害性の検討.....	25
	(6) 臓器・組織中ポルフィリン濃度に対する影響.....	26
	(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.....	26
III.	食品健康影響評価.....	28
・	別紙1:代謝物/分解物略称.....	32
・	別紙2:検査値等略称.....	33
・	別紙3:作物残留試験成績.....	34
・	参照.....	37

<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：だいち、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）
2007年 11月 15日 第 215 回食品安全委員会（報告）
2007年 11月 15日 より 12月 14日 国民からの御意見・情報の募集
2007年 12月 18日 農薬専門調査会座長より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）

<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>

（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
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士(座長)
林 眞(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

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臓及び腎臓に認められた。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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の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

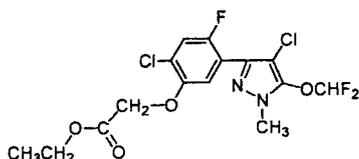
4. 分子式

$C_{15}H_{13}Cl_2F_3N_2O_4$

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暫定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}C で標識したもの（[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチル）及びフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}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}C で標識したもの（[pyr- ^{14}C]分解物 B、[pyr- ^{14}C]分解物 C 及び[pyr- ^{14}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}C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量（5 または 500 mg/kg 体重）で単回経口投与また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、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}C]ピラフルフェンエチル				[pyr- ^{14}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}C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量（5 または 500 mg/kg 体重）で単回経口投与、[phe- ^{14}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}C]ピラフルフェンエチルの排泄は速やかであり、雌雄及び投与量にかかわらず投与後 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-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 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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量（5 または 500 mg/kg 体重）で単回経口投与または[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量反復経口投与 [1.(1)]、[phe-¹⁴C]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-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量または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-¹⁴C]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-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量単回経口投与群では[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量 (5 または 500 mg/kg 体重) で単回経口投与または[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量反復経口投与 [1.(1)]、[phe-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-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-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量投与群では、[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]ピラフルフェンエチルまたは[phe-¹⁴C]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、更には *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。90.7~107%TRR 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	