

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)

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"> ・肝比重量¹増加 ・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 ・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 ・肝退色、小葉像明瞭、斑状病変の増加、腫瘍形成の増加 ・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体重比重量を比重量という(以下同じ)。

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

表 13 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 肝細胞腺腫	6	12	24 ²⁾	31**	1	0	1	16**

* : 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、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)

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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親への影響	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・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、胆管増生 ・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 ・肝腫大 ・腎絶対・比重量増加 ・副腎絶対重量・比重減少 ・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 	<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、胆管増生 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着増加

				・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	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/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/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 ^{+/+})	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 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) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/plate (+/-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、 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、 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) あるいは 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、 β 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。

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。従って、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 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。

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。

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。

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、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、膵、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	<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> 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)							
					ピラフルフェンチル		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 (稲わら) 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 (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	<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	/	/	/	/	/	/
こんにゃく (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
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) 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) 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 (つまみ) 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) 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 (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
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
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	<0.014*	<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 (荒茶) 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)