（案）

# 農薬評価書

# ラクトフェン

２０１０年２月１２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 ..... 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）ラット（経口投与） ..... 7
（２）ラット（経皮投与） ..... 7
（３）サル（経皮投与） ..... 7
（４）反芻動物及び家禽 ..... 7
２．植物体内運命試験 ..... 8
３．土壌中運命試験 ..... 8
（１）土壌中運命試験（好気的土壌） ..... 8
（２）土壌吸着試験 ..... 8
４．水中運命試験 ..... 8
５．土壌残留試験 ..... 8
６．作物残留試験 ..... 8
７．一般薬理試験 ..... 8
８．急性毒性試験 ..... 9
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 ..... 9
１０．亜急性毒性試験 ..... 9
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） ..... 9
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） ..... 9
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 ..... 10
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） ..... 10
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） ..... 10

（３）18 カ月間発がん性試験（マウス） ..... 11
１２．生殖発生毒性試験 ..... 12
（１）2 世代繁殖試験（ラット） ..... 12
（２）発生毒性試験（ラット） ..... 13
（３）発生毒性試験（ウサギ） ..... 13
１３．遺伝毒性試験 ..... 14
１４．その他の試験　＜参考データ＞ ..... 14
（１）チンパンジーの肝臓における生化学的及び組織学的検査 ..... 14
（２）ラクトフェンを投与したマウス及びラットの肝臓における生化学的検査 ..... 15
（３）ラクトフェン及び代謝物誘導によるラット初代肝細胞のペルオキシゾーム増殖の測定 ..... 15
（４）マウス肝細胞における *in vivo* DNA 共有結合試験 ..... 15

Ⅲ．食品健康影響評価 ..... 16

・別紙 1：代謝物/分解物略称 ..... 19
・別紙 2：検査値等略称 ..... 20
・参照 ..... 21

1　**＜審議の経緯＞**

2005 年　11 月　29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2006 年　12 月　18 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 1218015 号）
2006 年　12 月　19 日 関係書類の接受（参照 2～7）
2006 年　12 月　21 日 第 172 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 8）
2007 年　 3 月　26 日 第 5 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 9）
2009 年　12 月　 9 日 第 28 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 10）
2010 年　 2 月　12 日 第 60 回農薬専門調査会幹事会（参照 11）

2

**＜食品安全委員会委員名簿＞**

| （2006 年 12 月 20 日まで） | （2009 年 6 月 30 日まで） | （2009 年 7 月 1 日から） |
|---|---|---|
| 寺田雅昭（委員長） | 見上　彪（委員長） | 小泉直子（委員長） |
| 見上　彪（委員長代理） | 小泉直子(委員長代理*) | 見上　彪(委員長代理*) |
| 小泉直子 | 長尾　拓 | 長尾　拓 |
| 長尾　拓 | 野村一正 | 野村一正 |
| 野村一正 | 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | 本間清一 | 村田容常 |
| | *：2007 年 2 月 1 日から | *：2009 年 7 月 9 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 | 根岸友惠 |
| 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） | 佐々木有 | 根岸友惠 |
| 林　　真（座長代理*） | 代田眞理子**** | 平塚　明 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 泉　啓介 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 柳井徳磨 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 山崎浩史 |
| 江馬　眞 | 出川雅邦 | 山手丈至 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 與語靖洋 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 吉田　緑 |
| 大谷　浩 | 納屋聖人 | 若栗　忍 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎*** | |
| 小林裕子 | 西川秋佳** | |
| 三枝順三 | 布柴達男 | |

*：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

（2008 年 4 月 1 日から）

| | | |
|---|---|---|
| 鈴木勝士（座長） | 佐々木有 | 平塚　明 |
| 林　　真（座長代理） | 代田眞理子 | 藤本成明 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 細川正清 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 泉　啓介 | 津田修治 | 本間正充 |
| 今井田克己 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 山崎浩史 |
| 臼井健二 | 中澤憲一* | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 永田　清 | 與語靖洋 |
| 大谷　浩 | 納屋聖人 | 義澤克彦** |
| 小澤正吾 | 西川秋佳 | 吉田　緑 |
| 川合是彰 | 布柴達男 | 若栗　忍 |
| 小林裕子 | 根岸友惠 | |
| 三枝順三*** | 根本信雄 | |

*：2009 年 1 月 19 日まで
**：2009 年 4 月 10 日から
***：2009 年 4 月 28 日から

1

# 要　約

ジフェニルエーテル系除草剤である「ラクトフェン」（CAS No.77501-63-4）について、米国資料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、サル、反芻動物及び家禽）、植物体内運命（だいず、らっかせい及びトマト）、亜急性毒性（ラット及びマウス）、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）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ラクトフェン投与による影響は、主に肝臓（肝重量増加、変異肝細胞巣発生頻度の増加等）、腎臓（腎重量増加、色素沈着等）、精巣（変性、繁殖試験のみ）吉田専門委員追記及び血液（貧血）に認められた。生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。繁殖試験において、雄ラットの繁殖能力低下が認められ、発生毒性試験ではラットの胎児に低体重及び骨格異常が認められたが、いずれにおいても無毒性量が得られている。発がん性試験では、ラット及びマウスで肝腫瘍の発生頻度増加が認められたが、ラット及びマウスの肝臓においてペルオキシゾームの増加~~殖~~西川専門委員修正が認められており、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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における 0.79 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0079 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

# 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：ラクトフェン

英名：lactofen

## ３．化学名

IUPAC

和名：エチル*O*-[5-(2-クロロ-α,α,α-トリフルオロ-*p*-トリロキシ)-2-ニトロベンゾイル]-DL-ラクテート

英名：ethyl *O*-[5-(2-chloro-α,α,α-trifluoro-*p*-tolyloxy)-2-nitrobenzoyl]-DL-lactate

CAS（No.77501-63-4）

和名：2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエチル 5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-ニトロベンゾエート

英名：2-ethoxy-1-methyl-2-oxoethyl 5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-nitrobenzoate

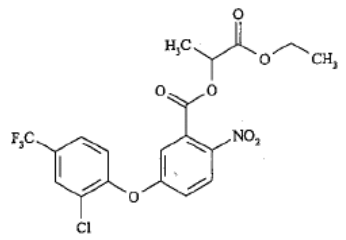
## ４．分子式

$C_{19}H_{15}ClF_3NO_7$

## ５．分子量

461.8

## ６．構造式




## ７．開発の経緯

ラクトフェンはジフェニルエーテル系除草剤（Protox 阻害剤）であり、米国でスナップエンドウ、だいず、綿実等を対象として農薬登録されている。日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度の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

米国資料（2000、2004 及び 2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。各種運命試験[Ⅱ.1 及び 2]は、ラクトフェンの炭素（位置不明）を $^{14}C$ で標識したもの（以下「$^{14}C$-ラクトフェン」という。）を用いて実施された。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。（参照 2～5）

米国資料を参照した各種毒性試験[Ⅱ.10～13]は、米国テストガイドラインに基づき実施されたことが確認された。

### １．動物体内運命試験

#### （１）ラット（経口投与）

ラット（系統、性別及び匹数不明）に $^{14}C$-ラクトフェンを強制経口（原体：125 及び 1,250 mg/kg 体重）投与して動物体内運命試験が実施された。

投与 72 時間後における組織中残留放射能の最大値は肝臓で認められ、0.55～0.75%TAR であった。糞中から回収された放射能の主要成分は親化合物であるラクトフェンであったが、尿中では代謝物 E（アシフルオルフェン）が回収放射能の 90%以上を占めた。

投与後 72 時間で 97%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、尿中排泄率は 39～56%、糞中排泄率は 43～67%であった。（参照 2）

#### （２）ラット（経皮投与）

ラット（系統、性別及び匹数不明）に $^{14}C$-ラクトフェンを経皮（原体：3.6、18.1 及び 72.3 μg/cm$^2$）投与して皮膚浸透性試験が実施された。

$^{14}C$-ラクトフェンは投与 2 時間後の血中で認められ、血中濃度は投与 24 時間後まで上昇して定常状態に達し、72 時間後（最終と殺時）まで持続した。$^{14}C$-ラクトフェンは、投与後 10 時間で 1～4%、投与後 72 時間で 8～10%が経皮吸収された。一般毒性は観察されなかった。（参照 2）

#### （３）サル（経皮投与）

サル（系統、性別及び匹数不明）に、$^{14}C$-ラクトフェンを経皮（100 μg/cm$^2$、10 時間）投与して皮膚浸透性試験が実施された。

試験期間中に 4.6%が経皮吸収され、一般毒性は認められなかった。（参照 2）

#### （４）反芻動物及び家禽

反芻動物及び家禽（いずれも詳細不明）に $^{14}C$-ラクトフェンを投与して代謝試験が実施された。

反芻動物の組織及び乳汁からラクトフェンは検出されず、家禽の組織から

微量のラクトフェンが検出された。反芻動物及び家禽の可食部における主要代謝物は D、E 及び H であった。（参照 2）

## ２．植物体内運命試験

$^{14}$C-ラクトフェンを用い、だいず、らっかせい及びトマト（いずれも品種不明）における植物体内運命試験が実施された。

各代謝物の生成量は供試植物により様々であったが、代謝経路は類似していた。推定代謝経路は、最初にニトロ基のアミノ基への還元及びエチルエステル部位の脱離が起こり、ジフェニルエーテル代謝物（B、C、D、E 及び F）が生成される。続いて、これらの主要代謝物のカルボキシル基及びアミノ基の抱合が起こり、可溶性及び不溶性の極性化合物が生成すると考えられた。

らっかせいでは、代謝物 E の生成後、ジフェニルエーテル結合がグルタチオン介在反応により開裂し、2-ニトロ安息香酸部位とのグルタチオン抱合体が形成されると考えられた。（参照 2、6）

## ３．土壌中運命試験

### （１）土壌中運命試験（好気的土壌）

好気的土壌におけるラクトフェンの半減期は 1～3 日であった。分解物 E が最大で処理量の 64%（平均 58%）生成した。（参照 2、4）

### （２）土壌吸着試験

ラクトフェンの有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 1,000 超であった。（参照 2）

## ４．水中運命試験

ラクトフェンの加水分解試験の結果、pH 5、7 及び 9（いずれも 40℃）における半減期はそれぞれ 10.7 日、4.6 日及び 1.0 日未満であった。（参照 2）

## ５．土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

## ６．作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

## ７．一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## ８．急性毒性試験

ラクトフェンの急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2）

表 1　急性毒性試験結果概要（原体）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ (mg/kg 体重) | 観察された症状 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 5,960 | 活動性低下、運動失調、下痢、流涙及び流涎、腹部湿潤 |
| ウサギ | 経皮 | >2,000 | 鼻漏、軟便、下痢、拒食、活動性低下、蒼白、粘液、流涙、1 例死亡 |
| ラット | 吸入 | $LC_{50}$ (mg/L) | 鼻漏、運動失調、活動性低下、努力呼吸（すべての症状は 5 日以内に回復）、1 例死亡 |
| | | >6.3 | |

## ９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統、性別及び匹数不明）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。ラクトフェンはウサギの眼に対して中等度、皮膚に対して極軽度の刺激性を有した。

モルモット（系統、性別及び匹数不明）を用いた皮膚感作性試験の結果は陰性であった。（参照 2）

## １０．亜急性毒性試験

### （１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統及び匹数不明、雌雄）を用いた経口（原体：雄；0、2.9、14.1 及び 73.7 mg/kg 体重/日、雌；0、3.5、17.0 及び 84.5 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。

本試験において、73.7 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、貧血、血清酵素及び Bil 増加、Glu 減少、肝重量増加並びに組織学的検査における肝病変の増加が認められたので、無毒性量は 14.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

【西川専門委員】肝病変の所見を確認できますか。
【事務局】参照資料の情報は極めて限定的なもので、詳細は確認できませんでした。

### （２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（系統、性別及び匹数不明）を用いた経口（原体：0、5.7、28.6、143、714 及び 1,430 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。

714 mg/kg 体重/日以上投与群の全動物が試験開始 3 週間以内に死亡した。

28.6 mg/kg 体重/日以上投与群で血液生化学的変化、臓器重量増加、病理組織学的所見が認められ、143 mg/kg 体重/日投与群では、これらの変化を含めた多数の影響が認められた。5.7 mg/kg 体重/日投与群については、最大耐量（MTD）値を算出するため、投与 7 週時に用量が 286 mg/kg 体重/日に引き上げられたため、本試験において無毒性量は設定できなかった。（参照 2、3）

## １１．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）

イヌ（品種及び匹数不明、雌雄）を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000/3,000 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 1,000/3,000 ppm 投与群の雌でタンパク円柱増加等が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm（0.79 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（3.96 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 2　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 1,000/3,000 ppm | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・RBC、Ht 及び Hb 減少<br>・WBC 及び Lym 増加<br>・心、脾、副腎、甲状腺及び腎絶対重量減少*<br>・肝及び腎比重量増加* | ・RBC、Ht 及び Hb 減少<br>・WBC 及び Lym 増加<br>・心、脾、副腎、甲状腺及び腎絶対重量減少*<br>・肝及び腎比重量増加*<br>・タンパク円柱増加 |
| 200 ppm 以上 | ・タンパク円柱増加<br>~~・甲状腺及び副腎絶対重量増加（200 ppm 投与群のみ）~~<br>吉田専門委員削除 | 毒性所見なし |
| 40 ppm | 毒性所見なし | |

注）*：雌雄不明の毒性所見であったため、雌雄両方に記載した。

### （２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラット（系統及び匹数不明、雌雄）を用いた経口（原体：0、2、19、38 及び 76 mg/kg 体重/日）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。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 3 に示されている。

投与に関連した腫瘍性変化として、76 mg/kg 体重/日投与群で肝腫瘍の発生頻度増加が認められた。各投与群で認められた毒性所見の程度は用量相関的に重篤化した。

本試験において、19 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の斑状変色等が認め

られたので、無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）
（肝腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)～(4)]を参照。）

【西川専門委員】肝腫瘍の発生頻度を表で示せませんか。
【事務局】参照資料の情報は極めて限定的なもので、数値は不明です。

**表 3　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）**

| 投与群 | 雄 / 雌 |
|---|---|
| 76 mg/kg 体重/日 | ・体重増加抑制<br>・死亡率増加<br>・好塩基性又は好酸性変異肝細胞巣の発生頻度増加 |
| 38 mg/kg 体重/日以上 | ・摂餌量減少<br>・肝臓のび漫性斑状暗調化<br>・腎臓のび漫性斑状暗調化<br>・精巣暗調化<br>・Ht 及び Hb 減少<br>・AST、ALT 及び ALP 増加<br>・T.Chol、BUN 及び Glob 減少<br>・肝細胞及びクッパー細胞色素沈着<br>・腎皮質尿細管色素沈着 |
| 19 mg/kg 体重/日以上 | ・肝臓の斑状変色（mottled or discolored livers）<br>・血液生化学検査値の変化（項目不明） |
| 2 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし |

注）毒性所見については雌雄いずれのものであるか不明であった。

### （3）18 カ月間発がん性試験（マウス）

マウス（系統及び匹数不明、雌雄）を用いた経口（原体：0、1.4、7.1 及び 35.7 mg/kg 体重/日）投与による 18 カ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（非腫瘍性変化）は表 4 に示されている。

投与に関連した腫瘍性変化として、7.1 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。各投与群で認められた毒性所見の程度は用量相関的に重篤化した。

本試験において、1.4 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量増加等が認められたので、無毒性量は 1.4 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、3）
（肝腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)～(4)]を参照。）

【西川専門委員】肝細胞腺腫の発生頻度を表で示せませんか。
【事務局】参照資料の情報は極めて限定的なもので、数値は不明です。

表 4　18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた
毒性所見（非腫瘍性変化）

| 投与群 | 雄 / 雌 |
|---|---|
| 35.7 mg/kg 体重/日 | ・腎臓色素沈着<br>・白内障 |
| 7.1 mg/kg 体重/日以上 | ・肝臓暗調化及び腫大<br>・変異肝細胞巣の発生頻度増加 |
| 1.4 mg/kg 体重/日以上 | ・肝重量増加<br>・巨大肝細胞（hepatocytomegaly）<br>・肝臓類洞細胞色素沈着 |

注）毒性所見については雌雄いずれのものであるか不明であった。

【西川専門委員】肝腫瘍の発生頻度を表で示せませんか。
【事務局】参照資料の情報は極めて限定的なもので、数値は不明です。

## １２．生殖発生毒性試験

### （１）2 世代繁殖試験（ラット）

ラット（系統及び匹数不明）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 2,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の親動物で死亡率増加及び雄の繁殖能力低下、児動物で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物、児動物及び繁殖能に対して 50 ppm（2.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

1

表 5　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 | 2,000 ppm | ・体重増加抑制*<br>・脾及び肝重量増加*<br>・小葉中心性肝細胞変性及び壊死*<br>・脾臓の髄外造血*<br>・精巣重量増加*<br>・精巣の両側性変性又は生殖細胞の成熟停止* | ・体重増加抑制*<br>・脾及び肝重量増加*<br>・小葉中心性肝細胞変性及び壊死*<br>・脾臓の髄外造血*<br>・出生時死亡児を持つ腹数増加 | ・体重増加抑制*<br>・脾及び肝重量増加*<br>・小葉中心性肝細胞変性及び壊死*<br>・脾臓の髄外造血*<br>・精巣重量増加*<br>・精巣の両側性変性又は生殖細胞の成熟停止* | ・体重増加抑制*<br>・脾及び肝重量増加*<br>・小葉中心性肝細胞変性及び壊死*<br>・脾臓の髄外造血*<br>・出生時死亡児を持つ腹数増加 |
| | 500 ppm 以上 | ・死亡率増加*<br>・繁殖能力低下* | ・死亡率増加* | ・死亡率増加*<br>・繁殖能力低下* | ・死亡率増加* |
| | 50 ppm | 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 | 2,000 ppm | ・生存率低下*<br>・精巣重量減少<br>・脳重量減少（雌雄）<br>・肝重量減少（雄） | | ・生存率低下*<br>・精巣重量減少 | |
| | 500 ppm 以上 | ・体重増加抑制*<br>・脾絶対及び比重量減少* | | ・体重増加抑制*<br>・脾絶対及び比重量減少* | |
| | 50 ppm | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

2　注）*：世代不明の毒性所見は両世代に、雌雄不明の毒性所見については雌雄両方に記載した。

3

4　**（２）発生毒性試験（ラット）**

5　　ラット（系統及び匹数不明）の妊娠 6～19 日に経口（原体：0、15、50 及
6　び 150 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。
7　　本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で過度の流涎、倦怠、
8　鼻吻及び鼠径部周囲の乾いた赤色汚れ並びに有意な体重増加抑制、胎児で低
9　体重、骨格異常（湾曲肋骨及び湾曲肢の発生頻度増加）及び椎弓の骨化遅延
10　が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると
11　考えられた。（参照 2、3）

12

13　**（３）発生毒性試験（ウサギ）**

14　　ウサギ（系統及び匹数不明）の妊娠 6～18 日に経口（原体：0、1、4 及び
15　20 mg/kg 体重）投与して、発生毒性試験が実施された。
16　　20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少が認められたが、体重又は
17　体重増加量の減少を伴わなかったため、毒性学的に重要でないと考えられた。
18　この他に検体投与の影響は認められなかった。
19　　本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認めら
20　れなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 20 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、3）

## １３．遺伝毒性試験

ラクトフェン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、マウス初代培養肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 6 に示されている。細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られたが、別個に行われた復帰突然変異試験では陰性であり、再現性はみられていない。哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び UDS 試験では陰性であった。*in vivo* 試験は実施されていないが、問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3）

**表 6　遺伝毒性試験結果概要**

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| *in vitro* | 復帰突然変異試験 | *Salmonella typhimurium* | 50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9) | TA1538 株(-S9)で弱陽性 |
| | 復帰突然変異試験 | *S.typhimurium* | 50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | CHO 細胞 | 31.3~500 μg/mL(+S9)<br>15.6~250 μg/mL(-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | CHO 細胞 | 25~150 μg/mL(+/-S9) | 陰性 |
| | UDS 試験 | マウス初代培養肝細胞 | 0.005~5,000 μg/mL | 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　＜参考データ＞

【吉田専門委員コメント】

以下の試験（１）（２）（３）について、*in vivo* か *in vitro* なのかも分からないので簡単な試験情報を加えること。

【事務局】

参照資料からこれ以上の情報は得られませんでした。

### （１）チンパンジーの肝臓における生化学的及び組織学的検査

アシル CoA オキシダーゼ、カタラーゼ及びカルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性は投与による影響を受けなかった。投与 0、1 及び 3 カ月後の肝生検において、核の肥大、細胞質好酸性化及び肝細胞肥大は認められなかった（投与量不明）。ペルオキシゾーム染色で弱い陽性反応（茶褐色斑点）が認められた。（参照 3）

**（２）ラクトフェンを投与したマウス及びラットの肝臓における生化学的及び組織学的検査**

カタラーゼ及びシアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性が増加した。2,000 ppm 投与群のラット及び 50 ppm 投与群のマウスで肝細胞核西川専門委員追記の肥大、細胞質好酸性化、肝細胞肥大及びペルオキシゾーム増殖が認められた（投与期間不明）。

本試験における無毒性量は、0.3 mg/kg 体重/日であると判断された。（参照 3）

**（３）ラクトフェン及び代謝物誘導によるラット初代肝細胞のペルオキシゾーム増殖の測定**

シアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性は、代謝物の濃度に依存して増加した。0.01 mM のラクトフェンにより、ペルオキシゾーム及びグリコーゲン凝集体（glycogen aggregates）が増加した。（参照 3）

**（４）マウス肝細胞における *in vivo* DNA 共有結合試験**

マウスに $^{14}$C-ラクトフェンを 3.8 mCi/mmole 投与し、肝細胞 DNA との共有結合を調べる試験が実施された。その結果、ラクトフェンの共有結合指数は 1.4±0.6 と測定され、マウス肝細胞 DNA に対する弱い結合が起こる可能性が示唆された。しかし、親化合物及びその代謝物が DNA 結合タンパクを介して測定された可能性も考えられるため、DNA 付加体形成を示したものではない。（参照 2、3）

## Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ラクトフェン」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}$C で標識したラクトフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたラクトフェンは速やかに代謝、排泄された。投与後 72 時間で尿中に 39～56%TAR、糞中に 43～67%TAR が排泄された。糞中の回収放射能の主要成分は親化合物あり、尿中では E（アシフルオルフェン）であった。

$^{14}$C で標識したラクトフェンのだいず、らっかせい及びトマトを用いた植物体内運命試験の結果、主な代謝経路は、ニトロ基のアミノ基への還元及びエチルエステル部位の脱離によるジフェニルエーテル代謝物の生成、続いてこれらの主要代謝物のカルボキシル基及びアミノ基の抱合と考えられた。

各種毒性試験結果から、ラクトフェン投与による影響は、主に肝臓（肝重量増加、変異肝細胞巣発生頻度の増加等)、腎臓（腎重量増加、色素沈着等）及び血液（貧血）に認められた。

遺伝毒性試験においては、問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

繁殖試験において、親動物の死亡がみられる用量で雄ラットの繁殖能力低下が認められ、発生毒性試験ではラットで母体に毒性所見がみられる用量で胎児に低体重及び骨格異常が認められたが、いずれにおいても無毒性量が得られた。

発がん性試験において、ラット及びマウスで肝腫瘍の発生頻度増加が認められた。肝腫瘍の発生機序検討試験では、ラット及びマウスの肝臓においてペルオキシゾーム増殖が認められており、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体α（PPARα）を介した発がん作用が示唆された。ペルオキシゾーム増殖活性には種差があり、げっ歯類では感受性が高いが、ヒトでは感受性が著しく低いことが知られている。~~おり、ペルオキシゾーム増殖によって発生する種々の毒性はヒトには外挿できないものと考えられた。~~西川専門委員削除

【吉田専門委員コメント】
本剤に認められた肝腫瘍発生増加がすべてペルオキシゾームに由来するのであれば、ヒトへの外挿性まで記載してもよいと思うが、それだけのメカニズム試験が行われているとは考えにくいのでは。（今までいわゆるフェノバルタイプの肝腫瘍の増加でもヒトへの外挿性なし、と記載しているものはなかったと記憶している。今回ここまで書き込む理由はなにかあるのか。）

以上のことから、ラット及びマウスでみられた肝腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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、農産物の暴露評価対象物質をラクトフェン（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 7 に示されている。

マウスでは無毒性量が得られず、最小毒性量が 18 カ月間発がん性試験の 1.4

mg/kg 体重/日であった。マウスで得られた最小毒性量を根拠とし、安全係数 500（無毒性量が得られていないこと及び投与量の公比が約 5 であることから追加係数 5 とした）とした場合、一日摂取許容量（ADI）は 0.0028 mg/kg 体重/日と算出されたが、マウスの最小毒性量で認められた所見は、ペルオキシゾーム増殖に関連した肝臓の変化のみであり、ヒトへの外挿性は低いため、これを ADI 設定の根拠として用いることは適切でないと考えられた。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値であるイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.79 mg/kg 体重/日を根拠とするのが妥当であると判断し、安全係数 100 で除した 0.0079 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

【吉田専門委員コメント】
海外評価書の判断基準を受け入れるのではあれば、その旨を記載したほうがよいのでは。

| | |
|---|---|
| ADI | 0.0079 mg/kg 体重/日 |
| （ADI 設定根拠資料） | 慢性毒性試験 |
| （動物種） | イヌ |
| （期間） | 1 年間 |
| （投与方法） | 混餌 |
| （無毒性量） | 0.79 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。

1

## 表 7　各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験 | 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)] | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 米国 | 食品安全委員会<br>農薬専門調査会 |
| ラット | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 雄：0、2.9、14.1、73.7<br>雌：0、3.5、17.0、84.5 | 14.1<br><br>貧血、肝重量増加等 | 14.1<br><br>貧血、肝重量増加等 |
| | 2 年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 0、2、19、38、76 | 2<br><br>肝臓の斑状変色等 | 2<br><br>肝臓の斑状変色等<br>(肝腫瘍発生頻度増加) |
| | 2 世代<br>繁殖試験 | 0、50、500、2,000 ppm<br>---<br>P 雄：0、2.6、26.2、104<br>P 雌：0、3.1、31.8、121<br>$F_1$ 雄：0、2.7、26.7、115<br>$F_1$ 雌：0、3.3、32.9、139 | 親動物：2.6<br>児動物：2.6<br>繁殖能：2.6<br><br>親動物：死亡率増加及び雄の繁殖能力低下<br>児動物：体重増加抑制等 | 親動物：2.6<br>児動物：2.6<br>繁殖能：2.6<br><br>親動物：死亡率増加及び雄の繁殖能力低下<br>児動物：体重増加抑制等 |
| | 発生毒性<br>試験 | 0、15、50、150 | 母動物：50<br>胎児：50<br><br>母動物：体重増加抑制等<br>胎児：骨格異常等 | 母動物：50<br>胎児：50<br><br>母動物：体重増加抑制等<br>胎児：骨格異常等 |
| マウス | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0、5.7/286*、28.6、143、714、1,430 | －<br><br>臓器重量増加等 | －<br><br>臓器重量増加等 |
| | 18 カ月間<br>発がん性<br>試験 | 0、1.4、7.1、35.7 | －<br>肝重量増加等<br>(肝細胞腺腫発生頻度増加) | －<br>肝重量増加等<br>(肝細胞腺腫発生頻度増加) |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験 | 0、1、4、20 | 母動物：20<br>胎児：20<br><br>毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない) | 母動物：20<br>胎児：20<br><br>毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない) |
| イヌ | 1 年間<br>慢性毒性<br>試験 | 0、40、200、1,000/3,000 ppm<br>---<br>0、0.79、3.96、19.8、59.3 | 0.79<br><br>タンパク円柱増加等 | 雄：0.79<br>雌：3.96<br><br>雌雄：タンパク円柱増加等 |
| ADI（cRfD） | | | NOAEL：0.79<br>UF：100<br>cRfD：0.008 | NOAEL：0.79<br>SF：100<br>ADI：0.0079 |
| ADI（cRfD）設定根拠資料 | | | イヌ 1 年間<br>慢性毒性試験 | イヌ 1 年間<br>慢性毒性試験 |

2　－：無毒性量は設定できなかった。
3　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　UF：不確実係数　ADI：一日摂取許容量
4　cRfD：慢性参照用量
5　[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を記した。
6　＊：投与 7 週時に投与量が 5.7 から 286 mg/kg 体重/日に引き上げられた。

1　＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

| 記号 | 名称（略称） | 化学名 |
|---|---|---|
| B | amino lactofen | 1-(carboethoxy)ethyl-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl) phenoxy] -2-aminobenzoate |
| C | N-formyl lactofen | 1-(carboethoxy)ethyl-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl) phenoxy] -2-formaminobenzoate |
| D | desethyl lactofen | 1-(carboxy)ethyl-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy] -2-nitrobenzoate |
| E | acifluorfen | 5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-nitrobenzoic acid |
| F | amino acifluorfen | 2-amino-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-benzoic acid |
| G | PPG-2828 | 1-(carboxy)ethyl-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy] -2-aminobenzoate |
| H | amino desethyl lactofen | |

2

＜別紙 2：検査値等略称＞

| 略称 | 名称 |
|---|---|
| ALP | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>［＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT)］ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<br>［＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT)］ |
| BUN | 血液尿素窒素 |
| Glob | グロブリン |
| Glu | グルコース（血糖） |
| Hb | ヘモグロビン |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| $LC_{50}$ | 半数致死濃度 |
| $LD_{50}$ | 半数致死量 |
| Lym | リンパ球数 |
| RBC | 赤血球数 |
| TAR | 総処理放射能（総投与放射能） |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TRR | 総残留放射能 |
| UDS | 不定期 DNA 合成 |
| WBC | 白血球数 |

＜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、厚生労働省告示第 499 号）
2　US EPA : Lactofen : Preliminary Human Health Risk Assessment for Tolerance Reassessment incorporating Revised Cancer Unit Risks.（2000）
3　US EPA : Federal Register/Vol.69, No.185/Friday, September 24, 2004/Rules and Regulations.（2004）
4　US EPA : Lactofen Summary Document Registration Review: Initial Docket.（2007）
5　US EPA : Lactofen : Revised Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Fruiting Vegetables and Okra.（2007）
6　US EPA : Lactofen : Addition of New Use : Fruiting Vegetables (Crop Group 8) and Okra.（2007）
7　食品健康影響評価について
（URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-lactofen-181219.pdf）
8　第 172 回食品安全委員会
（URL : http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/index.html）
9　第 5 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai5/index.html）
10　第 28 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai28/index.html）
11　第 60 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai60/index.html）