

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

(案)

農薬評価書

ラクトフェン

2007年3月26日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1		
2		
3	・目次	1
4	・審議の経緯	3
5	・食品安全委員会委員名簿	3
6	・食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	- 3 -
7	・要約	4
8		
9	・評価対象農薬の概要	5
10	1. 用途	5
11	2. 有効成分の一般名	5
12	3. 化学名	5
13	4. 分子式	5
14	5. 分子量	5
15	6. 構造式	5
16	7. 開発の経緯	5
17		
18	・毒性等に関する科学的知見	6
19	1. 動物体内運命試験	6
20	(1) ラット(経口投与)	6
21	(2) ラット(経皮投与)	6
22	(3) サル(経皮投与)	6
23	(4) 反芻動物及び家禽	6
24	2. 植物体内運命試験	6
25	3. 土壌中運命試験	7
26	(1) 土壌中運命試験(好氣的土壌)	7
27	(2) 土壌吸着試験	7
28	4. 水中運命試験	7
29	5. 急性毒性試験	7
30	6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	7
31	7. 亜急性毒性試験	7
32	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	7
33	(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	7
34	8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	8
35	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	8
36	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	8
37	(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)	9
38	9. 生殖発生毒性試験	9
39	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	9
40	(2) 発生毒性試験(ラット)	9

1	(3)発生毒性試験(ウサギ)	10
2	10. 遺伝毒性試験	10
3	11. その他の試験	10
4	(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	10
5	(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.....	11
6	(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.....	11
7		
8	. 総合評価.....	12
9		
10	・別紙1:代謝物/分解物略称.....	14
11	・参照	15
12		

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1218014号)(参照4)
- 2006年 12月 19日 同接受
- 2006年 12月 21日 食品安全委員会第172回会合(要請事項説明)(参照5)
- 2007年 3月 26日 農薬専門調査会確認評価第一部会第5回会合(参照6)

2

3 < 食品安全委員会委員名簿 >

- | | |
|-------------------|-----------------|
| 4 (2006年12月20日まで) | (2006年12月21日から) |
| 5 寺田雅昭(委員長) | 見上 彪(委員長) |
| 6 見上 彪(委員長代理) | 小泉直子(委員長代理*) |
| 7 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 8 長尾 拓 | 野村一正 |
| 9 野村一正 | 畑江敬子 |
| 10 畑江敬子 | 本間清一 |
| 11 本間清一 | *2007年2月1日から |

12

13 < 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

- | | | |
|---------------|------|------|
| 14 鈴木勝士(座長) | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 15 廣瀬雅雄(座長代理) | 佐々木有 | 林 真 |
| 16 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 17 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 18 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 19 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 20 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 21 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 22 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 23 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 24 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 25 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
| 26 小林裕子 | 布柴達男 | |

27

28

要 約

除草剤である「ラクトフェン」(IUPAC: 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)について、各種評価書等(米国 EPA レポート及び Federal Register)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、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(ダイズ、ピーナッツ、トマト)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット、ウサギ)、亜急性毒性(ラット、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、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、生体にとって特段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、ラット及びマウスに肝腫瘍の増加が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、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年間慢性毒性試験の0.79 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0.0079 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1 **．評価対象農薬の概要**

2 **1．用途**

3 除草剤

5 **2．有効成分の一般名**

6 和名：ラクトフェン

7 英名：lactofen

9 **3．化学名**

10 IUPAC

11 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

12 -ニトロベンゾイル]-DL-ラクテート

13 英名：ethyl *O*-[5-(2-chloro- α,α,α -trifluoro-*p*-tolylloxy)-2

14 -nitrobenzoyl]-DL-lactate

15

16 CAS (No.77501-63-4)

17 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)

18 フェノキシ]-2-ニトロベンゾエート

19 英名：2-ethoxy-1-methyl-2-oxoethyl 5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)

20 phenoxy]-2-nitrobenzoate

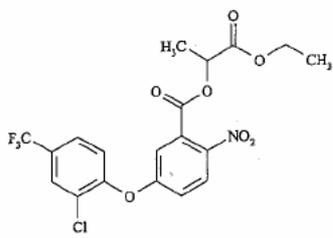
22 **4．分子式**

23 $C_{19}H_{15}ClF_3NO_7$

25 **5．分子量**

26 461.8

28 **6．構造式**



30 **7．開発の経緯**

31 ラクトフェンは除草剤であり、米国でスナップエンドウ、ダイズ、綿実等を対象として登

32 録されている。

33 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従い、海外基準を

34 参考に残留農薬基準値が設定されている。

35

1 . 毒性等に関する科学的知見

2 米国 EPA レポート (2000 年) 及び Federal Register (2004 年) を基に、毒性に関する主
3 な科学的知見を整理した。代謝物/分解物略称は別紙 1 に示されている。

1 . 動物体内運命試験

(1) ラット (経口投与)

7 ラット (系統、匹数不明) に ^{14}C -ラクトフェンを強制経口 (原体: 125,1250 mg/kg 体
8 重) 投与する動物体内運命試験が実施された。その結果、投与後 72 時間までに総投与処
9 理放射能 (TAR) の 97%以上が尿及び糞中に排泄され、尿中に 39~56%TAR、糞中に
10 43~67%TAR であった。糞中の主要代謝物には主に親化合物であるラクトフェンが回
11 収されたあつたが、尿中にはの主要代謝物は-D (アシフルオルフェン) としてであり、
12 尿から回収された放射能の 90%TAR 以上が回収されたを占めた。72 時間後における【以
13 上、玉井委員より修文案】組織内残留は肝で最も高く、0.55~0.75%TAR であった。(参
14 照 2)

(2) ラット (経皮投与)

17 ラット (系統、匹数不明) に ^{14}C -ラクトフェンを経皮 (原体: 3.6, 18.1, 72.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
18 投与する薬物動態試験が実施された。その結果、 ^{14}C -ラクトフェンは投与後 10 時間まで
19 に 1~4%が経皮吸収された。 ^{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
20 度は 24 時間後まで上昇してプラトーに達し、72 時間後 (最終屠殺時) まで持続した。
21 投与後 72 時間までには 8~10%の ^{14}C -ラクトフェンが経皮吸収された。一般毒性は観察
22 されなかった。(参照 2)

(3) サル (経皮投与)

25 サル (系統、匹数不明) に ^{14}C -ラクトフェンを経皮 (100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、10 時間) 投与する
26 薬物動態試験が実施された。その結果、試験期間中に 4.6%が経皮吸収され、一般毒性は
27 認められなかった。(参照 2)

(4) 反芻動物及び家禽

30 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する薬物動態試験
31 が実施された。その結果、反芻動物の組織及び乳からラクトフェンは検出されず、家禽
32 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
33 代謝物は、D、C 及び desethyl lactofen であった。(参照 2)

2 . 植物体内運命試験

36 ^{14}C -ラクトフェンを用い、ダイズ、ピーナッツ及びトマト (いずれも品種不明) におけ
37 る植物体内運命試験が実施された。その結果、各代謝物の生成量は供試植物により様々で
38 あつたが、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
39 元及び【専門委員より修文】—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
40 謝物 (代謝物 A、B、C、D、E) が生成する。続いて、これらの主要代謝物のカルボキシ

1 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
2 た。(参照2)

3 . 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験(好氣的土壤)

10 好氣的土壤におけるラクトフェンの半減期は1~3日であった。(参照2)

(2) 土壤吸着試験

13 ラクトフェンの有機炭素吸着係数Kocは>1000であった。(参照2)

4 . 水中運命試験

16 ラクトフェンの加水分解試験の結果、pH5、7及び9(いずれも40)における半減期
17 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 . 急性毒性試験

20 ラクトフェンの急性毒性試験が実施された。ラットの急性経口LD₅₀は5960 mg/kg体重、
21 ウサギの急性経皮LD₅₀は2000 mg/kg体重超、ラットの急性吸入LC₅₀は6.3 mg/L超であ
22 った。(参照2)

6 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

25 ウサギ(系統、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
26 クトフェンはウサギの眼に対し中等度、皮膚に対し極わずかの刺激性を有した。

27 モルモット(系統、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)

7 . 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

31 ラット(系統、匹数不明)にラクトフェンを経口(原体:雄0, 2.9, 14.1, 73.7 mg/kg
32 体重/日、雌0, 3.5, 17.0, 84.5 mg/kg体重/日)投与する90日間亜急性毒性試験が実施さ
33 れた。

34 73.7 mg/kg体重/日投与群で体重減少、貧血、血漿中の酵素及びビリルビン増加、Glu
35 低下、肝重量増加、組織学的検査における肝病巣の増加が認められた。

36 本試験の無毒性量は14.1 mg/kg体重/日であると判断された。(参照2,3)

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

39 マウス(系統、匹数不明)にラクトフェンを経口(原体:0, 5.7, 28.6, 143, 714, 1430
40 mg/kg体重/日)投与する90日間亜急性毒性試験が実施された。

1 714 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
2 体重/日以上投与群で血液生化学的变化、臓器重量増加、病理組織学的所見が認められ、
3 143 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
4 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、7 週時に 286
5 mg/kg 体重/日まで投与量を上げた。従って、本試験において無毒性量は設定できなかつ
6 た。(参照 2,3)

8 . 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)

10 イヌ (系統、匹数不明) にラクトフェンを混餌 (原体 : 0, 40, 200, 1000/3000 ppm)
11 投与する 1 年間慢性毒性試験が実施された。

12 1000/3000 ppm 投与群雄で体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、雌雄で RBC、Ht
13 及び Hb 減少、WBC 及び Lym 増加、心、脾、副腎、甲状腺及び腎絶対重量の有意な減
14 少、肝及び腎比重量の有意な増加、タンパク円柱 (proteinaceous casts) の発生頻度増
15 加が認められた。雄では、200 ppm 投与群でもタンパク円柱の増加、甲状腺及び副腎絶
16 対重量の有意な増加が認められた。

17 本試験において、200 ppm 以上投与群雄でタンパク円柱等が認められたことから、無
18 毒性量は 40 ppm (0.79 mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照 2,3)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

21 ラット (系統、匹数不明) にラクトフェンを経口 (原体 : 0, 2, 19, 38, 76 mg/kg 体重/
22 日) 投与する 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

23 76 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、死亡率増加、肝の好塩基性または好酸性変異細
24 胞巢の発生頻度増加、肝腫瘍の発生頻度増加が認められた。38 mg/kg 体重/日以上投与
25 群で摂餌量減少、肝及び腎のび慢性斑状暗調化、精巢暗調化、Ht 及び Hb 低下、AST、
26 ALT 及び ALP 増加、T.Chol、BUN 及び Glob 低下、色素沈着の発生頻度増加 (肝細胞、
27 クーパー細胞及び腎皮質尿細管) が認められた。19 mg/kg 体重/日以上投与群で肝の斑
28 状の変色 (mottled or discolored livers) の有意な増加及び血液生化学検査における変化
29 が認められた。

30 本試験において、19 mg/kg 体重/日以上投与群で肝の斑状の変色増加等が認められた
31 ことから、無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であると判断された。発がん性については、76
32 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。(参照 2,3)

【事務局より】

参照 2 の 1 頁に、ラクトフェンを B2 carcinogen と分類したとの記述があります。そこには、
次のマウスの発がん性試験結果とともに、ラットにおける肝の腫瘍性結節及び腫瘍の前兆と
思われる変異細胞巢も根拠としているようですが、参照 3 (Federal Register) には「no
evidence of carcinogenicity」とあります。参照 3 に従えば、「発がん性は認められなかった」
という記述になりますが、ここでは、参照 2 に従って記述を整理しました。

1 (3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)

2 マウス(系統、匹数不明)にラクトフェンを経口(原体:0, 1.4, 7.1, 35.7 mg/kg 体重
3 /日)投与する18ヶ月間発がん性試験が実施された。

4 35.7 mg/kg 体重/日投与群で非腫瘍性及び腫瘍性肝腫瘍の発生頻度増加、腎の色素沈着
5 増加、白内障の発生頻度増加が認められた。7.1 mg/kg 体重/日以上投与群で肝の暗調化・
6 腫大、肝の変異細胞巢の増加、肝細胞腺腫が認められた。1.4 mg/kg 体重/日以上投与群
7 で巨大肝細胞(hepatocytomegaly)、肝重量増加及び類洞細胞色素沈着が認められた。

8 本試験において、1.4 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加等が認められたため、無毒性
9 量は設定できなかった。発がん性については、7.1 mg/kg 体重/日以上投与群で肝に変異
10 細胞巢及び肝細胞腺腫の増加が認められた。(参照 2,3)

11 【事務局より】

12 発がん性について、参照3(Federal Register)には、「げっ歯類の肝に生化学的及び病理組
13 織学的影響(ペルオキシゾーム増殖)を起こす十分な高用量においては、ヒトに発がん性を
14 示す可能性が高いが、これらの変化を起こさない用量では、その可能性は低い」とあります。
15 そのため、要約及び総合評価に、「閾値が設定できる」旨を記述しています。

12 9. 生殖発生毒性試験

13 (1) 2世代繁殖試験(ラット)

14 ラット(系統、匹数不明)にラクトフェンを混餌(原体:0, 50, 500, 2000 ppm)投与
15 する2世代繁殖試験が実施された。

16 親動物では、2000 ppm 投与群で死亡、体重減少及び体重増加抑制、腓及び肝重量増
17 加、出生時死亡児を持つ腹数の増加(P、F₁世代とも)、小葉中心性肝細胞変性及び壊死、
18 脾の髄外造血、精巣重量増加、精巣の両側性変性または胚上皮の成熟停止が認められた。
19 500 ppm 以上投与群では死亡率増加及び雄の繁殖能力低下が認められた。

20 児動物では、2000 ppm 投与群で生存率低下、臓器重量減少(精巣:F₁及びF₂、脳:
21 F₁雌雄、脾:F₁雌雄及びF₂雌雄、肝:F₁雄)が認められた。500 ppm 以上投与群で体
22 重減少、脾絶対・比重量減少が認められた。

23 本試験において、500 ppm 以上投与群親動物で死亡率増加及び雄の繁殖能力低下、児
24 動物で体重減少等が認められたことから、無毒性量は親動物、児動物及び繁殖能に対し
25 て50 ppm(2.6 mg/kg 体重/日)であると判断された。(参照 2,3)

26 (2) 発生毒性試験(ラット)

27 妊娠6-19日目のラット(系統、匹数不明)にラクトフェンを経口(原体:0, 15, 50, 150
28 mg/kg 体重/日)投与する発生毒性試験が実施された。

29 母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で過度の流涎、倦怠、鼻吻孔及び鼠径部周囲の
30 乾いた赤色汚れ、有意な体重増加抑制が認められた。

31 胎児では、150 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨格異常(湾曲肋骨及び湾曲肢の発生
32 頻度増加)及び椎弓の骨化遅延が認められた。

33 本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で50 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照
34 35

1 2,3)

3 (3) 発生毒性試験(ウサギ)

4 妊娠6-18日目のウサギ(系統、匹数不明)にラクトフェンを経口(原体:0, 1, 4, 20 mg/kg
5 体重)投与する発生毒性試験が実施された。

6 20 mg/kg 体重/日投与群母動物で摂餌量減少が認められたが、体重減少及び体重増加
7 抑制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。この他に、検体投与の
8 影響は認められなかった。

9 本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると判断された。催奇
10 形性は認められなかった。(参照 2,3)

12 **10. 遺伝毒性試験**

13 ラクトフェンを用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表1に示されている。

14 復帰突然変異試験の一部で陽性を示したが、S9mix 非存在下のみであり、再現性に乏し
15 く、また染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験では陰性であったことから、生体にと
16 って特段問題とすべき遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2,3)

18 表1 遺伝毒性試験結果概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i>	50-5000 µg/plate (+/-S9)	TA1538 株で陽性 (S9 mix 非存在下)
	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i>	50-5000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞 (チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞)	31.3-500 µg/mL(+S9) 15.6-250 µg/mL(-S9)	陰性
	突然変異試験	CHO 細胞 (チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞)	25-150 µg/mL(+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)	マウス初代肝培養細胞	0.005-5000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	DNA 共有結合 試験	マウス肝細胞	3.8 mCi/mole	共有結合指数： 1.4 ± 0.6 (マウス肝細胞 DNA との結合は弱い)

19 注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

21 **11. その他の試験**

22 (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

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

- 1
2 (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
3 カタラーゼ及び CN-非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性が増加した。
4 2000ppm 投与群のラット及び 50ppm 投与群のマウスで核の肥大、細胞質好酸性化、肝
5 細胞肥大及びペルオキシゾーム増殖が認められた。
6 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)
7
8 (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
9 CN-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
10 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
11 (glycogen aggregates) が増加した。(参照 3)
12

1 **．総合評価**

2 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。

3 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
4 与後 72 時間までに、尿中に 39~56%TAR、糞中に 43~67%TAR が排泄された。糞中の主要
5 代謝物は親化合物であったが、尿中の主要代謝物は D (アシフルオルフェン) であった。

6 植物体内運命試験の結果、推定代謝経路は、ニトロ基のアミノ基への還元及び【上路委員
7 より修文】~~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~~
8 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。

9 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
10 た。

11 各種毒性試験結果において、ラクトフェン投与による主な影響は肝及び腎に認められた。
12 遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性との報告もあるが、再現性に乏しく、染色
13 体異常試験及び不定期 DNA 合成試験では陰性であったことから、生体にとって特段問題と
14 すべき遺伝毒性はないものと考えられた。発がん性試験において、ラット及びマウスに肝腫
15 瘍の増加が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾
16 値を設定することは可能であると考えられた。

17 評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等は表 2 に示されている。

18 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は、イヌを用いた
19 1 年間慢性毒性試験の 0.79 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
20 100 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。

21

ADI	0.0079mg/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

22

23 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
24 する。

1

表2 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
ラット	90日間亜急性 毒性試験	雄：0, 2.9, 14.1, 73.7 雌：0, 3.5, 17.0, 84.5	14.1 貧血、肝重量増加等
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	0, 2, 19, 38, 76	2 肝の斑状の変色等
	2世代繁殖試験	0, 50, 500, 2000 ppm P雄：0, 2.6, 26.2, 104 P雌：0, 3.1, 31.8, 121 F ₁ 雄：0, 2.7, 26.7, 115 F ₁ 雌：0, 3.3, 32.9, 139	親動物及び児動物：2.6 繁殖能：2.6 親動物：死亡率増加及び雄の 繁殖能力低下 児動物：体重減少等
	発生毒性試験	0, 15, 50, 150	母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格異常等
マウス	90日間亜急性 毒性試験	0, 5.7, 28.6, 143, 714, 1430	- 臓器重量増加等
	18ヶ月間発がん性 試験	0, 1.4, 7.1, 35.7	- 肝重量増加等
ウサギ	発生毒性試験	0, 1, 4, 20	母動物及び胎児：20 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間慢性毒性 試験	0, 40, 200, 1000/3000 ppm 0, 0.79, 3.96, 19.8, 59.3	0.79 タンパク円柱等
ADI (cRfD)			NOAEL：0.79 UF：100 cRfD：0.0079
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

2 NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

3 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。

4

1 <別紙1：代謝物/分解物略称>

略称 (一般名)	化学名
A (Amino lactofen)	1-(carboethoxy)ethyl-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy] -2-aminobenzoate
B (N-formyl lactfen)	1-(carboethoxy)ethyl-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy] -2-formaminobenzoate
C (Desethyl lactofen)	1-(carboxy)ethyl-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy] -2-nitrobenzoate
D (Acifluorfen)	5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-nitrobenzoic acid
E (Amino acifluorfen)	2-amino-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-benzoic acid
F (PPG-2828)	1-(carboxy)ethyl-5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy] -2-aminobenzoate

2

1 <参照>

- 2 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
3 成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 4 2 US EPA：Lactfen：Preliminary Human Health Risk Assessment for Tolerance
5 Reassessment incorporating Revised Cancer Unit Risks（2000）
- 6 3 US EPA：Federal Register/Vol.69, No.185/Friday, September 24, 2004/Rules and
7 Regulations（2004）
- 8 4 食品健康影響評価について：食品安全委員会第172回会合資料1 - 1
9 （URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-1.pdf>）
- 10 5 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
11 影響評価について：食品安全委員会第172回会合資料1 - 2
12 （URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-2.pdf>）
- 13 6 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第5回会合
14 （URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai5/index.html）