

（案）

農薬評価書

ラクトフェン

2009年12月9日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		頁
3	○ 審議の経緯.....	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
6	○ 要約.....	5
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	7
9	1. 用途.....	7
10	2. 有効成分の一般名.....	7
11	3. 化学名.....	7
12	4. 分子式.....	7
13	5. 分子量.....	7
14	6. 構造式.....	7
15	7. 開発の経緯.....	7
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	8
18	1. 動物体内運命試験.....	8
19	(1) ラット（経口投与）.....	8
20	(2) ラット（経皮投与）.....	8
21	(3) サル（経皮投与）.....	8
22	(4) 反芻動物及び家禽.....	9
23	2. 植物体内運命試験.....	9
24	3. 土壌中運命試験.....	9
25	(1) 土壌中運命試験（好氣的土壌）.....	9
26	(2) 土壌吸着試験.....	9
27	4. 水中運命試験.....	10
28	5. 土壌残留試験.....	10
29	6. 作物残留試験.....	10
30	7. 一般薬理試験.....	10
31	8. 急性毒性試験.....	10
32	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	11
33	10. 亜急性毒性試験.....	11
34	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	11
35	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）.....	11
36	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	12
37	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）.....	12
38	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	13

1	(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	14
2	1 2. 生殖発生毒性試験	15
3	(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	15
4	(2) 発生毒性試験 (ラット)	16
5	(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	16
6	1 3. 遺伝毒性試験	17
7	1 4. その他の試験 <参考データ>	18
8	(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	18
9	(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	18
10	(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	
11	測定	18
12	(4) マウス肝細胞における <i>in vivo</i> DNA 共有結合試験	19
13		
14	Ⅲ. 食品健康影響評価	20
15		
16	・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	24
17	・別紙 2 : 検査値等略称	25
18	・参照	26
19		

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、3）
- 2006年 12月 21日 第172回食品安全委員会（要請事項説明）（参照6）
- 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7）
- 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8）

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	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)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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

(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	根岸友恵	
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

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）、土壌中運命、水中運命、急性毒性（ラット及びウサギ）、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。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。発がん性試験ではにおいて高木専門委員修文、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殖が認められており、川合専門委員加筆（健康影響評価のところペルオキシゾームの関与が明言されており、この要約のところにも追記したら如何でしょうか。）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。

主要な標的臓器と代表的な所見の記載：肝臓（肝重量増加、変異肝細胞巣等）について：

【川合専門委員より】 肝臓（肝重量増加、変異肝細胞巣発現頻度の増加等）

【高木専門委員より】 肝臓（肝重量増加、変異肝細胞巣肝腫瘍等）

【津田専門委員より】

・要約等：

「(腫瘍の) 発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり・・・」とあるが、発がんの「非遺伝毒性メカニズム」の定義は？「遺伝毒性メカニズム」の場合は「遺伝毒性」自体が発がん機序である（可能性がある）といえるが、「非遺伝毒性メカニズム」自体が発がんの機序ではないので正しくない。したがって、「非遺伝毒性物質であるので、閾値を設定することは可能・・・」が正しい。

過去に倣って変えないという説があるとは思いますが、誤りを正すに時は選ばず、と考えます。

・検体の飼料の用量が ppm と mg/kg・体重/日とバラバラです。分かりにくいのでどちらかに統一する。

→参照資料では、ほとんどの試験において検体摂取量 (mg/kg 体重/日) のみが記載されており、飼料濃度の情報はありませんでした。ただ、2世代繁殖試験 (ラット) 及び1年間慢性毒性試験 (イヌ) の2試験では飼料濃度 (ppm) と検体摂取量が併記されておりましたので、評価書の本文には混餌投与として飼料濃度を記載し、無毒性量の比較の表に両者を併記しました。(事務局)

1

2

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ラクトフェン

7 英名：lactofen

8

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*-tolxyloxy)-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-オキシエチル 5-[2-クロロ-4-

18 -(トリフルオロメチル)

19 フェノキシ]-2-ニトロベンゾエート

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

21 phenoxy]-2-nitrobenzoate

22

23 **4. 分子式**

24 $C_{19}H_{15}ClF_3NO_7$

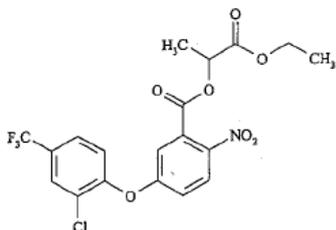
25

26 **5. 分子量**

27 461.8

28

29 **6. 構造式**



30

31

32 **7. 開発の経緯**

33 ラクトフェンはジフェニルエーテル系除草剤 (Protox 阻害剤) 白井専門委員

34 追記であり、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

35 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

36 導入に伴う暫定基準値が設定されている。

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 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
3 を整理した。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
4 る。（参照 2～5）

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
6 ンに基づき実施されたことが確認された。

【事務局より】

匹数等が不明な試験が多かったことから、評価対象と出来ることを明示するため、
上記を追加しました。

7 1. 動物体内運命試験

8 (1) ラット（経口投与）

9 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：
10 125 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。

11 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、総
12 投与放射能（TAR）の 0.55～0.75%であった。糞中から回収された放射能の
13 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
14 シフルオルフェン）が回収放射能の 90%以上を占めた。

15 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
16 ～56%、糞中排泄率は 43～67%であった。（参照 2）

17 (EPA 資料① 12 頁)

18 (2) ラット（経皮投与）

19 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、
20 18.1 及び 72.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）投与して皮膚浸透性試験が実施された。

21 ^{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
22 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。
23 ^{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
24 経皮吸収された。一般毒性は観察されなかった。（参照 2）

25 (EPA 資料① 12 頁)

26 (3) サル（経皮投与）

27 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 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、
28 10 時間）投与して皮膚浸透性試験が実施された。

29 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
30 2）

31 (EPA 資料① 12 頁)

1 (4) 反芻動物及び家禽

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

4 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
5 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
6 代謝物はD、E及びHであった。（参照2）

7 (EPA資料① 18頁)

8
9 2. 植物体内運命試験

10 ¹⁴C-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
11 明）における植物体内運命試験が実施された。

12 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
13 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
14 部位の脱離が起り、ジフェニルエーテル代謝物（B、C、D、E及びF）が生
15 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
16 が起り、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。（参照2）

17 (EPA資料① 18頁)

18 【臼井専門委員より】

19 (EPA MEMORANDUM, Jan. 2007, p. 8に、らっかせいにおける追加的データについ
20 て、以下のような記述がありました。) Eの生成後ジフェニルエーテル結合が(多分)
21 グルタチオン介在反応により2-ニトロ安息香酸部位とのグルタチオン抱合体を形成
22 する。更に、グルタチオン部位の分解によりらっかせい乾草(hay)で最も多く検出
されたS-(カルボキシ-4-ニトロフェニル)システイン(CNPC)を生成した。らっかせ
い子実および乾草(hay)で見出された5-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸(NHBA)は
システイン部位の脱離あるいはアシフルオルフェンの直接開裂により生じるだろう。

18
19 3. 土壌中運命試験

20 (1) 土壌中運命試験(好氣的土壌)

21 好氣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。(参照2)

22 (EPA資料① 22頁)

23 【臼井専門委員より】

24 アシフルオルフェンが最高64%(平均58%)生成した。(参照4)

25 (EPA資料③ 10頁)

24 (2) 土壌吸着試験

25 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)

(EPA 資料① 22 頁)

4. 水中運命試験

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)

(EPA 資料① 22 頁)

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)

(EPA 資料① 11 頁)

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、流涙及び流涎過多、高木専門委員削除、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 匹例死亡
ラット	吸入	LC ₅₀ (mg/L) >6.3	鼻漏、運動失調、活動性低下、努力呼吸（全ての症状は 5 日以内に回復）、1 匹例死亡

【事務局より】

前回の調査会において専門委員のご指摘を受け、表 1 に症状を追記しました。

【川合専門委員コメント】

・観察されたの症状について

蒼白（ウサギ）：可視粘膜の？

粘液（ウサギ）：どこの粘液か？

→参照資料には、paleness, mucus との記載しかなく、これ以上の情報は得られませんでした。（事務局）

・用語の確認：匹は個体番号などの動物の ID のない場合の用語です。毒性試験のような場合ですと個体番号がありますので、用語としては“例”とすべきではないでしょうか？

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）

（EPA 資料① 11 頁）

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、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）

（EPA 資料① 15 頁、EPA 資料② 57209 頁）

（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变化、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）

（EPA 資料① 16 頁、EPA 資料② 57209 頁）

【川合専門委員コメント】所見について

・臓器重量増加：どの臓器ですか？書いた方が標的毒性臓器が判ると思います
 ・病理組織学的所見：具体的に診断名は書けませんか？
【事務局より】
 参照資料には、increases in organ weight and histopathological findings との記載し
 がなく、これ以上の情報は得られませんでした。

1
2

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

【事務局より】 [11. (1)～(3)] について：
 本調査会での評価書では、従来毒性所見を用量が高い方から順に記述していましたが、前回の調査会において、用量依存的に病変の程度が増強していることが分かるように記述すべきとのご指摘を受けました。参照資料では、認められた所見が雌雄いずれのものであるのか不明なものが多いのですが、毒性所見は表として示し、本文中に所見の程度が用量相関的に重篤化したことを記載しました。

3
4

(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質蛋白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）

（EPA 資料① 13 頁、EPA 資料② 57209 頁）

13

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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ RBC、Ht 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減少* ・ 肝及び腎比重量増加* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht 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減少* ・ 肝及び腎比重量増加* ・ タンパク質蛋白円柱(proteinaceous casts)増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ タンパク質蛋白円柱(proteinaceous casts)増加 ・ 甲状腺及び副腎絶対重量増加 (200 ppm 投与群のみ) 	毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

14 注) *：雌雄不明の毒性所見については雌雄両方に記載した。

【高木専門委員より】用語の修正：タンパク円柱→蛋白円柱

15

1 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

2 ラット（系統及び匹数不明）を用いた経口（原体：0、2、19、38 及び 76 mg/kg
3 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。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

5 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
6 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
7 的に重篤化した。

8 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
9 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）
10 （肝腫瘍の発生機序に関しては [14. (1) ~ (4)] を参照。）

11 (EPA 資料① 14 頁、EPA 資料② 57209 頁)

12 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 死亡率増加 ・ 好塩基性または好酸性変異肝細胞巢の発現頻度増加 <u>川合専門委員加筆</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 死亡率増加 ・ 好塩基性または好酸性変異肝細胞巢の発現頻度増加 <u>川合専門委員加筆</u>
38 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 肝臓のび慢性斑状暗調化 ・ 腎臓のび慢性斑状暗調化 ・ 精巣暗調化 ・ Ht 及び Hb 減少 ・ AST、ALT 及び ALP 増加 ・ T.Chol、BUN 及び Glob 減少 ・ 肝細胞及びクッパー細胞色素沈着 ・ 腎皮質尿細管色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 肝臓のび慢性斑状暗調化 ・ 腎臓のび慢性斑状暗調化 ・ 精巣暗調化 ・ Ht 及び Hb 減少 ・ AST、ALT 及び ALP 増加 ・ T.Chol、BUN 及び Glob 減少 ・ 肝細胞及びクッパー細胞色素沈着 ・ 腎皮質尿細管色素沈着
19 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓の斑状変色（mottled or discolored livers） ・ 血液生化学検査値の変化（項目不明） <u>高木専門委員加筆</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓の斑状変色（mottled or discolored livers） ・ 血液生化学検査値の変化（項目不明） <u>高木専門委員加筆</u>
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

13 注) すべての毒性所見について雌雄いずれのものであるか不明であったため、
14 雌雄両方に記載した。

15 **【川合専門委員コメント】**

19 mg/kg 体重/日以上投与群の所見：血液生化学検査値の変化について
どのパラメーターが変動したか特定できませんか？

【事務局より】

参照資料には、changes in clinical chemistry との記載しかなく、これ以上の情報は

得られませんでした。

1
2 **(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）**

3 マウス（系統及び匹数不明）を用いた経口（原体：0、1.4、7.1 及び 35.7
4 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。

5 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。

6 投与に関連した腫瘍性変化として、35.7 mg/kg 体重/日投与群で肝腫瘍の
7 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
8 関的に重篤化した。

9 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
10 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）

11 なお、EPA においては、資料④（2007 年）で、「げっ歯類の肝臓に生化学
12 的及び病理組織学的影響（ペルオキシゾーム増殖）を起こさない用量におい
13 ては、恐らくヒト発がん性物質ではない（Not likely to be carcinogenic to
14 humans）」と判断している。高木専門委員加筆

15 （肝腫瘍の発生機序に関しては [11. (1)～(4)] を参照。）

16 （EPA 資料① 13 頁、EPA 資料② 57209 頁）

17
18 **表 4 18 カ月年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
19 （非腫瘍性変化）**

投与群	雄	雌
35.7 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 非腫瘍性肝腫瘍 腎臓色素沈着 白内障 	<ul style="list-style-type: none"> 非腫瘍性肝腫瘍 腎臓色素沈着 白内障
7.1 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓暗調化及び腫大 変異肝細胞巣の発現頻度増加川合 専門委員加筆 	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓暗調化及び腫大 変異肝細胞巣の発現頻度増加川合 専門委員加筆
1.4 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝重量増加 巨大肝細胞（hepatocytomegaly） 肝臓類洞細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 肝重量増加 巨大肝細胞（hepatocytomegaly） 肝臓類洞細胞色素沈着

18 注) すべての毒性所見について雌雄いずれのものであるか不明であったため、
19 雌雄両方に記載した。

20 **【川合専門委員コメント】**

35.7 mg/kg 体重/日投与群の所見：非腫瘍性肝腫瘍とは具体的には何でしょうか？意
味不明である。

【事務局より】

参照資料には、non-neoplastic liver masses との記載しかなく、これ以上の情報は得
られませんでした。

【事務局より】発がん性について：

前回の調査会（確認第一部会ですが、専門委員は三枝先生、佐々木先生、玉井先生、白井先生、中澤先生でした。）において、発がん性に関する議論の中で、DNA 共有結合試験 [その他の試験の（４）] の取り扱いについて問題となっていました。EPA 資料③（2007 年）によれば、2003 年の human health risk assessment 以降、新たな毒性試験データは提出されておらず、これ以上の情報は得られませんでした。しかしながら、すでに本調査会で審議済である「14. その他の試験（肝の組織学的検査、ペルオキシゾーム増殖の測定試験等）」において、ラクトフェン投与によるペルオキシゾーム増殖が示されており、EPA においては、資料④（2007 年）で、「げっ歯類の肝臓に生化学的及び病理組織学的影響（ペルオキシゾーム増殖）を起こさない用量においては、恐らくヒト発がん性物質ではない（Not likely to be carcinogenic to humans）」と判断しています。また、既存のデータからラクトフェンの遺伝毒性メカニズムは考え難いとされています。従って、閾値設定が可能であることを、要約及び食品健康影響評価に記載しました。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11**1 2. 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）

（EPA 資料① 15 頁、EPA 資料② 57209 頁）

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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制* ・脾及び肝重量増加* ・小葉中心性肝細胞変性及び壊死* ・脾臓の髓外造血* ・精巣重量増加* ・精巣の両側性変性または生殖細胞の成熟停止* 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制* ・脾及び肝重量増加* ・小葉中心性肝細胞変性及び壊死* ・脾臓の髓外造血* ・出生時死亡児を持つ腹数増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制* ・脾及び肝重量増加* ・小葉中心性肝細胞変性及び壊死* ・脾臓の髓外造血* ・精巣重量増加* ・精巣の両側性変性または生殖細胞の成熟停止* 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制* ・脾及び肝重量増加* ・小葉中心性肝細胞変性及び壊死* ・脾臓の髓外造血* ・出生時死亡児を持つ腹数増加
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加* ・繁殖能力低下* 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加* 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加* ・繁殖能力低下* 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下* ・精巣重量減少 ・脳重量減少（雌雄） ・肝重量減少（雄） 		<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下* ・精巣重量減少 	
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制* ・脾絶対及び比重量減少* 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制* ・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

【事務局より】本試験の毒性所見についても表に示しました。

4

5 **（2）発生毒性試験（ラット）**

6 ラット（系統及び匹数不明）の妊娠 6～19 日目に経口（原体：0、15、50
7 及び 150 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

8 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、
9 鼻吻及び鼠径部周囲の乾いた赤色汚れ、有意な体重増加抑制、胎児で低体重、
10 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が認め
11 られたので、無毒性量は、母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考え
12 られた。（参照 2、3）

13 （EPA 資料① 14 頁、EPA 資料② 57209 頁）

14

15 **（3）発生毒性試験（ウサギ）**

16 ウサギ（系統及び匹数不明）の妊娠 6～18 日目に経口（原体：0、1、4 及
17 び 20 mg/kg 体重）投与して、発生毒性試験が実施された。

18 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、体重また

1 は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
2 た。この他に検体投与の影響は認められなかった。

3 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
4 れなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で、本試験の最高用量 20 mg/kg
5 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）

6 (EPA 資料① 15 頁、EPA 資料② 57209 頁)

7
8 **1 3. 遺伝毒性試験**

9 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
10 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
11 変異試験、マウス初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験が
12 実施された。

13 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の一部で陽性
14 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、代
15 謝活性化系非存在下のみであり、再現性はみられず、ていない。また哺乳動
16 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
17 性であった。ことから、生体において in vivo 試験は実施されていないが、
18 問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。太田専門委員修文（参照 2、3）

19 (EPA 資料① 16 頁、EPA 資料② 57209 頁)

20
21 **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
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> 50~5,000 µg/plate (+/-S9)	TA1538 株(-S9)で 弱陽性 TA98 株で陰性 太田専門委員修正
	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> 50~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	CHO 細胞 31.3~500 µg/mL(+S9) 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

22 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

23 **【本間専門委員より】**

太田専門委員の修正案へ特に再修正はありません。また、ラクトフェンの遺伝毒性評
価に関しても特に問題はないかと思えます。ラクトフェンの DNA 結合試験の結果は
1) 試験の信頼性が低いこと、2) CBI=1.4 は多くの変異原物質に比べて低いこと
(50-10000)、3) タンパクの介在する可能性があり、DNA 付加体を作る証拠とはな

らないこと、から遺伝毒性は問題にはなりません。

1

2 14. その他の試験 <参考データ>

【川合専門委員コメント】

・参考データとすることで各委員の合意は得られているのでしょうか?ご確認ください。
また、可能であればその他の試験が行われた理由と(1)から(4)の試験から判明したことも明記すべきと考えます。

・(1)～(3)について、試験結果からどんなことが言えるか、考察ないし結論を入れるべきではないでしょうか?

【事務局より】

本剤は、第5回確認第一部会で審議されており、その他の試験については、いずれもガイドラインに沿った試験ではなく、詳細も不明であることから、参考データとして
います。また、参照資料からは、本評価書に記載した以上の情報は得られませんでしたので、事実のみの記述としています。

3

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

5 アリル 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
6 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
7 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
8 かった(投与量不明) 高木専門委員加筆。ペルオキシゾーム染色で弱い陽性
9 反応(茶褐色斑点)が認められた。(参照3)

(EPA資料② 57210頁)

11

12 (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

13 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
14 加した。2,000 ppm 投与群のラット及び50 ppm 投与群のマウスで核の肥大、
15 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
16 期間不明) 高木専門委員加筆。

17 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

18 3)

(EPA資料② 57210頁)

20

21 (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 22 増殖の測定

23 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
24 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

1 リコーゲン凝集体（glycogen aggregates）が増加した。（参照 3）
2 （EPA 資料② 57210 頁）
3

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

5 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
6 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
7 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
8 性が示唆された。しかし、親化合物及びその代謝物については、何らかのが
9 DNA 結合タンパクを介して結合が起こる測定された可能性があるとも考え
10 られるため、この所見は、単に DNA 付加体形成を示したものではない。結
11 合に起因するものであるとは考えられなかった。太田専門委員修文（参照 2、
12 3）

13 （EPA 資料① 17 頁、EPA 資料② 57210 頁）
14

【事務局より】

前回の調査会の評価書（案）では、DNA 共有結合試験を遺伝毒性試験の項に記載しておりましたが、これはガイドラインに沿った試験でなく、また調査会での議論（「70年代にはよく行われていたが、現在では一般的な方法ではない」「どういう共有結合物質ができているのか分からない」「共有結合指数が示されただけで、DNA との結合性の可能性についてはどちらともいえないと言っている」「EPA ではこの試験をネグレクトしているが、その根拠は分からない」等）からも遺伝毒性試験としての扱いは難しいと思われますので、「14. その他の試験」に移動しました。

15

1 III. 食品健康影響評価

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
3 施した。

4 ¹⁴C 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
5 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、
6 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
7 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。

8 ¹⁴C で標識したラクトフェンのだいで、らっかせい及びトマトを用いた植物
9 体内運命試験の結果、主な白井専門委員追記推定代謝経路は、ニトロ基のアミノ
10 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
11 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
12 えられた。

13 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
14 加、変異肝細胞巣）、腎臓（腎重量増加、色素沈着等）及び血液（貧血）に認
15 められた。

16 主要な標的臓器と代表的な所見の記載：肝臓（肝重量増加、変異肝細胞巣等）について：

【川合専門委員より】 肝臓（肝重量増加、変異肝細胞巣発現頻度の増加等）

【高木専門委員より】 肝臓（肝重量増加、変異肝細胞巣肝腫瘍等）

17 遺伝毒性試験においては、細菌を用いた試験の一部で陽性の結果が得られた
18 が、再現性はみられず、哺乳動物の細胞を用いた染色体異常試験及び不定期
19 DNA 合成試験では陰性であったことから、生体において太田専門委員修文問題
20 となる遺伝毒性はないものと考えられた。

21 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
22 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
23 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
24 いる。

25 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
26 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増殖が認められて
27 おり、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定
28 することは可能であると考えられた。

30 【高木専門委員コメント】

PPAR α を介した肝発がん作用が示唆されますが、それ以外の機構の関与について深
く調べられていないので、総合評価からはペルオキシゾームの文章を削除し、マウス
発がん性試験の後に EPA の見解を追記してみました。

1
2 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
3 み）と設定した。

4 **【事務局より】**

- ・主な毒性影響の記載について：
これまで主要な標的臓器のみを記載していましたが、「代表的な所見名を記載すべき」との指摘があり、本評価書では（ ）書きで追記しております。
- ・暴露評価対象物質について：
EPAのHED MARC（The Health Effects Division Metabolism Assessment Review Committee）は、植物の規制対象物質をラクトフェンのみ（only lactofen is of concern in plants）と結論しています。（EPA資料④、19頁）
ご検討をお願いいたします。

5 **【石井専門委員コメント】**

ラクトフェンは、加水分解を受けて容易にアシフルオルフェンに変化するので、規制対象物質としては親化合物と変化生成物のアシフルオルフェンを規制対象にすべきである。ただ、日本国内では使用される予定はないので、現実問題としてこれらの農薬と変化生成物が検出されることはないでしょう。

6
7 各試験における無毒性量等は表 7 に示されている。
8 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がイ
9 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
10 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
11 量（ADI）と設定した。

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

13
14 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
15 認することとする。

1

【事務局より】

マウスでは、最小毒性量が 1.4 mg/kg 体重/日（発がん性試験）で、無毒性量が得られていません。ADI の設定はこのままでよろしいでしょうか。

2

3

<EPA>

cRfD	0.008 mg/kg 体重/日
(cRfD 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
(不確実係数)	100

4

1

表7 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	食品安全委員会 農薬専門調査会
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	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 肝臓の斑状変色等	2 肝臓の斑状変色等 (肝腫瘍発生頻度増加)
	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:2.6 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:体重増加抑制等	親動物:2.6 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:体重増加抑制等
		発生毒性 試験	0, 15, 50, 150	母動物:50 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, 5.7/286*, 28.6, 143, 714, 1,430	— 臓器重量増加等	— 臓器重量増加等
	18カ月間 発がん性 試験	0, 1.4, 7.1, 35.7	— 肝重量増加等 (肝細胞腺腫発生頻度増 加)	— 肝重量増加等 (肝細胞腺腫発生頻度増 加)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 1, 4, 20	母動物:20 胎児:20 毒性所見なし (催奇形性は認められな い)	母動物:20 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 タンパク蛋白円柱増加等 <u>高木専門委員修正</u>	雄:0.79 雌:3.96 雌雄:タンパク蛋白円柱 増加等 <u>高木専門委員修正</u>
		ADI (cRfD)	NOAEL:0.79 UF:100 cRfD:0.008	NOAEL:0.79 SF:100 ADI:0.0079
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間 慢性毒性試験	イヌ1年間 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 cRfD: 慢性参照用量

4 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。

5 * 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

1 <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 [=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 [=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
WBC	白血球数

2

3

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
- 3 件（平成 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 : Lactofen : 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
- 7 and Regulations. (2004)
- 8 4. US EPA : Lactofen Summary Document Registration Review: Initial Docket.
- 9 (2007)
- 10 5. US EPA : Lactofen : Revised Human Health Risk Assessment for Proposed Uses
- 11 on Fruiting Vegetables and Okra. (2007)
- 12 6. 食品健康影響評価について
- 13 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-lactofen-181219.pdf>)
- 14 7. 第 172 回食品安全委員会
- 15 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/index.html>)
- 16 8. 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
- 17 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai5/index.html)
- 18 9. 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
- 19 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai28/index.html)
- 20