（案）

農薬評価書

ノ バ ル ロ ン

（第３版）

２００７年7月２７日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・目次 ..... - 1 -
・審議の経緯 ..... - 3 -
・食品安全委員会委員名簿 ..... - 4 -
・食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 ..... - 4 -
・要約 ..... - 6 -

Ⅰ．評価対象農薬の概要 ..... - 7 -
　１．用途 ..... - 7 -
　２．有効成分の一般名 ..... - 7 -
　３．化学名 ..... - 7 -
　４．分子式 ..... - 7 -
　５．分子量 ..... - 7 -
　６．構造式 ..... - 7 -
　７．開発の経緯 ..... - 7 -
Ⅱ．試験結果概要 ..... - 8 -
　１．動物体内運命試験 ..... - 8 -
　２．植物体内運命試験 ..... - 9 -
　　（１）キャベツ ..... - 9 -
　　（２）ジャガイモ ..... - 9 -
　　（３）りんご ..... - 9 -
　３．土壌中運命試験 ..... - 10 -
　　（１）好気的土壌中運命試験（分解経路） ..... - 10 -
　　（２）好気的土壌中運命試験 ..... - 11 -
　　（３）土壌吸着試験 ..... - 11 -
　４．水中運命試験 ..... - 11 -
　　（１）加水分解試験 ..... - 11 -
　　（２）水中光分解試験（蒸留水、自然水） ..... - 11 -
　　（３）水中光分解試験（緩衝液） ..... - 11 -
　　（４）水中光分解試験（自然水） ..... - 12 -
　５．土壌残留試験 ..... - 12 -
　６．作物残留試験 ..... - 12 -
　７．一般薬理試験 ..... - 13 -
　８．急性毒性試験 ..... - 14 -
　９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 ..... - 14 -
　１０．亜急性毒性試験 ..... - 15 -
　　（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） ..... - 15 -
　　（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） ..... - 15 -

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ、高用量）.....- 16 -
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ、低用量）.....- 16 -
（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）.....- 16 -
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験.....- 17 -
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）.....- 17 -
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....- 17 -
（３）18 カ月間発がん性試験（マウス）.....- 18 -
１２．生殖発生毒性試験.....- 19 -
（１）2 世代繁殖試験（ラット）.....- 19 -
（２）発生毒性試験（ラット）.....- 19 -
（３）発生毒性試験（ウサギ）.....- 20 -
１３．遺伝毒性試験.....- 20 -
III．総合評価.....- 21 -

・別紙 1：代謝物/分解物略称.....- 24 -
・別紙 2：検査値等略称.....- 25 -
・別紙 3：作物残留試験成績.....- 26 -
・参照.....- 27 -

＜審議の経緯＞

第 1 版関係

2001 年　10 月　23 日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：きゃべつ、なす）
2003 年　10 月　29 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 1029001 号）、同接受（参照 1～46）
2003 年　11 月　 6 日 食品安全委員会第 18 回会合（要請事項説明）（参照 47）
2003 年　11 月　12 日 農薬専門調査会第 2 回会合（参照 48）
2003 年　11 月　20 日 食品安全委員会第 20 回会合（報告）
2003 年　11 月　20 日 より 12 月 17 日　国民からの意見・情報の募集
2003 年　12 月　24 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
2003 年　12 月　25 日 食品安全委員会第 25 回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 49）
2004 年　 6 月　 4 日 残留農薬基準告示（参照 50）
2004 年　 7 月　 5 日 初回農薬登録

第 2 版関係

2005 年　 1 月　13 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（てんさい）
2005 年　 2 月　18 日 インポートトレランス申請（りんご、なし）
2005 年　 2 月　28 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 0228001 号）（参照 51～55）
2005 年　 3 月　 1 日 同接受
2005 年　 3 月　 3 日 食品安全委員会第 84 回会合（要請事項説明）（参照 56）
2005 年　 7 月　20 日 農薬専門調査会第 33 回会合（参照 57）
2005 年　11 月　29 日 残留農薬基準告示（参照 58）
2006 年　 7 月　18 日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第 0718009 号）、同接受（参照 59）
2006 年　 7 月　20 日 食品安全委員会第 153 回会合（要請事項説明）（参照 60）
2006 年　 8 月　28 日 農薬専門調査会幹事会第 2 回会合（参照 61）
2006 年　 9 月　 7 日 食品安全委員会第 158 回会合（報告）
2006 年　 9 月　 7 日 より 10 月 6 日　国民からの意見・情報の募集
2006 年　10 月　23 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
2006 年　10 月　26 日 食品安全委員会第 165 回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 62）
2007 年　 5 月　31 日 残留農薬基準告示（参照 63）

第 3 版関係

2007 年　6 月　13 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（ミニトマト、ピーマン、いちご）
2007 年　6 月　25 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 0625002 号）（参照 64～66）
2007 年　6 月　26 日 同接受
2007 年　6 月　28 日 食品安全委員会第 196 回会合（要請事項説明）（参照 67）
2007 年　7 月　27 日 農薬専門調査会幹事会第 23 回会合（参照 68）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）

寺田雅昭（委員長）	
寺尾允男（委員長代理）	
小泉直子	
坂本元子	
中村靖彦	
本間清一	
見上　彪	

（2006 年 12 月 20 日まで）

寺田雅昭（委員長）	
見上　彪（委員長代理）	
小泉直子	
長尾　拓	
野村一正	
畑江敬子	
本間清一	

（2006 年 12 月 21 日から）

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 2 月 1 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＞

（2006 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林　　真
江馬　眞	津田修治*	平塚　明
太田敏博	津田洋幸	吉田　緑

*：2005 年 10 月 1 日から

（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	

（2007 年 4 月 1 日から）

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***	*：2007 年 4 月 11 日から
小林裕子	西川秋佳**	**：2007 年 4 月 25 日から
三枝順三	布柴達男	***：2007 年 6 月 30 日まで
		****：2007 年 7 月 1 日から

要　約

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤である「ノバルロン」（IUPAC：(*RS*)-1-[3 クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア）について、各種試験成績等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（キャベツ、ジャガイモ及びりんご）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、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（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ノバルロン投与による影響は、主に血液及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の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 1.1 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 0.011 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

殺虫剤

２．有効成分の一般名

和名：ノバルロン

英名：novaluron（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：(*RS*)-1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア

英名：(*RS*)-1-[3-chloro-4-(1,1,2-trifluoro-2-trifluoromethoxyethoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS(No.116714-46-6)

和名：*N*-[[[3-クロロ-4-[1,1,2-トリフルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-フェニル]アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

英名：*N*-[[[3-chloro-4-[1,1,2-trifluoro-2-(trifluoromethoxy)ethoxy]-phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

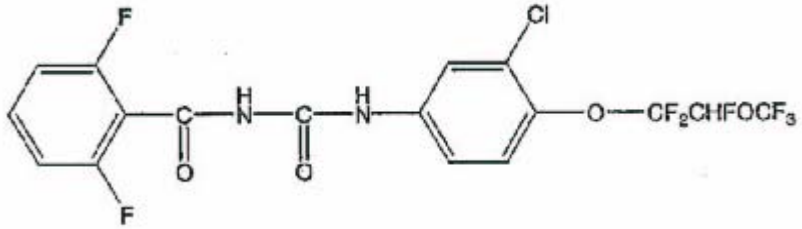
４．分子式

$C_{17}H_9ClF_8N_2O_4$

５．分子量

492.7

６．構造式



７．開発の経緯

ノバルロンは 1985 年にイタリアのイサグロ SPA 社により開発されたベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤であり、アセチルグルコサミンの生成を阻害し、脱皮阻害効果を発揮する。

我が国では、2004 年にトマト、なす及びキャベツを対象に初めて農薬登録され、その後、農薬取締法に基づく適用拡大申請（てんさい）、インポートトレランス申請（りんご及びなし）がなされ、それぞれ残留基準が設定されている。（参照 1～45、51～52）

今回、さらに、（株）エス・ディー・エス　バイオテックより農薬取締法に基づく適用拡大申請（ミニトマト、ピーマン及びいちご）がなされ、参照 65、66 の資料が提出されている。

Ⅱ．試験結果概要

各種運命試験（Ⅱ．１～4）は、ノバルロンのクロロフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（Chl-^{14}C-ノバルロン）及びジフルオロフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（Dif-^{14}C-ノバルロン）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ノバルロンに換算した。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

SD ラット（一群雌雄各 4～5 匹）に Chl-^{14}C-ノバルロンを 2mg/kg 体重（低用量）又は 1000mg/kg 体重（高用量）、Dif-^{14}C-ノバルロンを低用量でそれぞれ単回、また Chl-^{14}C-ノバルロンを低用量で 14 日間反復経口投与し、ノバルロンの動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能濃度は、Chl-^{14}C-ノバルロンの低用量単回投与では 5～8 時間後（0.03～0.04 μg/g）、高用量単回投与では 2～5 時間後（1.86～3.01 μg/g）、反復投与では 2～8 時間後（0.04～0.05 μg/g）、Dif-^{14}C-ノバルロンの低用量単回投与では 8 時間後（0.04～0.05 μg/g）に最高濃度（C_{max}）に達した。その後、放射能は、単回投与では 96 時間以降検出されず、反復投与では雄で全ての時間（168 時間まで）、雌で 120 時間まで検出された。

組織中放射能濃度は脂肪中で最も高く、ついで肝、膵、副腎、精巣上体、卵巣及びリンパ節で高濃度であった。低用量と高用量での組織中濃度を比較すると、高用量での組織中濃度は約 50～90 倍高かった。また、低用量単回投与と反復投与を比較すると、反復投与での組織中濃度は、3～5 倍高かった。低用量反復投与後の脂肪中の半減期（$T_{1/2}$）は雄で 52 時間、雌で 56 時間であった。脂肪中の濃度が高いのは、ノバルロンが比較的代謝されにくく、また脂溶性が高い（logPow=4.3）ため、主に未変化体が脂肪組織に蓄積し、緩慢にしか組織外に排泄されないことに起因すると考えられた。タンパク結合量は脂肪中残留量の 1/5～1/10 程度であった。

Chl-^{14}C-ノバルロンの高用量投与での投与後 168 時間の尿中排泄は総投与放射能（TAR）の 0.6%（雌雄）、糞中排泄は 93.8～95.4%TAR（雌雄）で、体内残留は 0.1%TAR（雌雄）であった。Dif-^{14}C-ノバルロンの低用量投与での投与後 168 時間の尿中排泄は 17.5～19.9%TAR（雌雄）、糞中排泄は 76.0～79.3%TAR（雌雄）で、168 時間後の体内残留は 0.7～0.9%TAR（雌雄）であった。主要排泄経路は糞中であると考えられた。また、投与量の 20%が吸収された。Dif-^{14}C-ノバルロンでは Chl-^{14}C-ノバルロンと比較して尿中排泄が多く、排泄速度も速かった。これはアミド結合の加水分解後のジフルオロフェニル部位とクロロフェニル部位との代謝運命の差によるものと推察された。

Chl-^{14}C-ノバルロン投与後の尿中からは、未変化体を含む 14 成分が検出され、12 成分が未同定、1 成分が代謝物 D と同定された。また、同代謝物は血液毒性に関連すると考えられた。低用量並びに高用量単回投与後の尿中成分は、それぞれ 1.0%TAR 以下であり、未変化体が 0.1%TAR 以下であった。低用量反復投与後の尿中では、雌雄とも同じ成分が検出され、いずれも 2.5%TAR 以下であり、未変化体が 0.3%TAR 以下であった。Dif-^{14}C-ノバルロン単回投与後の尿から、8 成分が検出された。尿中放射能（15.7～18.0%TAR）のうち、主要代謝物として代謝物 A（10.6～12.0%TAR）が同定されたが、6 成分は同定でき

なかった。また、糞中の主要成分は未変化体であった。Chl-^{14}C-ノバルロン投与後の胆汁中では、11 成分が検出され、未変化体と代謝物 D がそれぞれ 0.1 及び 0.2%TAR、その他の成分は 0.1～0.2%TAR であった。Dif-^{14}C-ノバルロン投与後の胆汁中では未変化体を含む 15 成分が検出されたが、その量は少なく 0.2%TAR 以下であった。

ラットにおける主要代謝経路は、クロロフェニル環とジフルオロフェニル環部位間のアミド結合の加水分解であると考えられた。（参照 2）

２．植物体内運命試験

（1）キャベツ

Chl-^{14}C-ノバルロン及び Dif-^{14}C-ノバルロンをキャベツ（品種：Stonehead）に 30～45 g ai/ha で収穫 8 週前及び 6 週前もしくは収穫 5 週前及び 2 週前に 2 回散布した後、検体として茎葉を採取し、ノバルロンの植物体内運命試験が実施された。

収穫時の総残留放射能（TRR）は 0.234～0.448mg/kg であった。放射能の大部分（82～90%）はアセトニトリルにより植物体の表面から洗浄除去された。外葉及び内葉から抽出された放射性物質は 8.0～15.3%TRR であった。全期間を通じ、その他の水溶性残留物は 1.0%TRR 以下、非抽出性残留物は 2.8%TRR 以下であった。これらの抽出された放射性物質はほとんど全て（95.6～99.9%）が未変化体であった。

キャベツに処理されたノバルロンはその大部分が外葉から検出され、検出された主要成分は未変化体であった。ノバルロンはキャベツにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。（参照 3）

（2）ジャガイモ

Chl-^{14}C-ノバルロン及び Dif-^{14}C-ノバルロンをジャガイモ（品種：Maris Peer）に 91～100 g ai/ha で収穫 43 及び 29 日前に 2 回散布した後、検体として葉と塊茎を採取し、ノバルロンの植物体内運命試験が実施された。

茎葉部の残留放射能濃度は 2 回目の処理後、収穫 10 日前では減少していたが、収穫時に葉が枯れていたために乾燥による試料重量の減少により濃度は増加し、5.89～9.87 mg/kg であった。放射能の大部分はアセトニトリルにより植物体の表面から洗浄除去された。葉から抽出された放射能は 15.5～18.7%TRR であった。全期間を通じ、水溶性残留物は 0.6%TRR 以下であり、非抽出性残留物は 1.2%TRR 以下であった。これらの抽出された放射性物質はほとんど全て（96.4～99.6%）が未変化体であった。塊茎から検出された放射性残留物はきわめて低い濃度（0.01mg/kg 未満）だった。

ジャガイモ茎葉部に処理されたノバルロンはその大部分が葉に残留し、塊茎には顕著な放射能が検出されないので、葉に処理されたノバルロンは塊茎に移行しないと考えられた。ノバルロンはジャガイモにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。（参照 4）

（3）りんご

Chl-^{14}C-ノバルロン及び Dif-^{14}C-ノバルロンをりんご（品種：ゴールデンデリシャス）に 25 g ai/ha で収穫 110 及び 90 日前の 2 回又は収穫 110、90 及び 60 日前の 3 回散布

し、検体として葉と果実を採取し、ノバルロンの植物体内運命試験が行われた。

収穫時の果実の残留放射能濃度は 2 回処理で 0.02 mg/kg、3 回処理で 0.03～0.04 mg/kg、葉の残留放射能濃度は 2 回処理で 0.6～1.1 mg/kg、3 回処理で 0.9～2.9 mg/kg であった。アセトニトリルを用いた果実の表面洗浄液中の放射性物質は 47～57%TRR であった。果実から抽出された放射性物質は 41～50%TRR であり、その大部分は果皮から回収された。非抽出性の放射性物質は 3～5%TRR であった。葉の表面洗浄液中の放射性物質は 72～82%TRR であった。葉から抽出された放射性物質は 18～26%TRR であった。非抽出性の放射性物質は 3%TRR 以下であった。これらの抽出された放射性物質はほとんど未変化体であり、果実（表面洗浄液と抽出液の合計）では 88.9%TRR 以上、葉では 92.6%TRR 以上検出された。他の成分は果実で 1.3%TRR（0.001 mg/kg）及び葉で 1.7%TRR（0.024 mg/kg）以下であった。また、ノバルロンを 3 回処理後の防護袋で覆った果実からは放射性物質はほとんど検出されなかった（0.01 mg/kg 未満）。

りんごに処理したノバルロンの大部分は果皮から検出され、残留した放射性物質は未変化体のみであることから、ノバルロンはりんごにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。また、防護袋で覆った果実の試験結果より、移行はしないものと考えられた。（参照 5）

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験（分解経路）

Chl-^{14}C-ノバルロン及び Dif-^{14}C-ノバルロンを 0.13mg/kg の用量で砂壌土（英国）に添加し、181 日間インキュベーションし、ノバルロンの好気的土壌中運命試験が行われた。

抽出放射能は時間とともに減少し、181 日後では Chl-^{14}C-ノバルロン及び Dif-^{14}C-ノバルロンの添加試料でそれぞれ 64.0%TAR 及び 61.7%TAR に減少した。Chl-^{14}C-ノバルロンに関しては、土壌中結合残留物は 14 日後以降で 10%TAR 以上であり、一部残留試料について分画した結果は土壌中結合残留物の 65%がフミン画分、6%がフルボ酸画分、その他はフミン酸画分であった。Dif-^{14}C-ノバルロンを処理した試料の土壌中結合残留物は全ての採取時点で 10%TAR 未満であった。Chl-^{14}C-ノバルロンの主要分解物は分解物 C と同定され、この分解物は 7 日後に最大 18.1%TAR となり、120 日後では 4.9%TAR となった。他の分解物は分解物 D であり、14 日後以降で約 5%TAR 認められた。Dif-^{14}C-ノバルロンの主要分解物は CO_2 であり、最大で 26.5%TAR 生成した。揮発性物質の生成は Chl-^{14}C-ノバルロン処理区では顕著でなく、4.3%TAR（120 日）が最大であった。Dif-^{14}C-ノバルロンでは、揮発性放射能として CO_2 が時間とともに増加し、59 日後以降は約 20%TAR でほぼ一定となり、181 日で 26.5%TAR（累積）であった。他の分解物は分解物 A であったが、その量はわずかであり、さらに 6 種類の未同定分解物が 3.6%TAR 以下で検出された。

土壌中のノバルロンの推定半減期及び 90%分解期間はそれぞれ 9.9 日及び試験期間（181 日）以上であった。主要分解物である分解物 C の推定半減期及び 90%分解期間はそれぞれ 23.7 日及び試験期間（181 日）以上であった。（参照 6）

（2）好気的土壌中運命試験

Chl-^{14}C-ノバルロンを 0.13mg/kg の用量で粘土、砂壌土及びシルト質埴壌土（英国）の各土壌に添加し 120 日間インキュベーション（20℃、粘土は 10℃も実施）し、ノバルロンの好気的土壌中運命試験が行われた。粘土、砂壌土、シルト質埴壌土でのノバルロンの推定半減期はそれぞれ 12 日（20℃）及び 20 日（10℃）、10 日、5 日であり、主要分解物である分解物 C の推定半減期はそれぞれ 50 日（20℃）及び 110 日（10℃）、46 日及び 64 日であった。（参照 7）

（3）土壌吸着試験

砂土（宮崎）、2 種類の軽埴土（和歌山及び高知）及び壌土（北海道）を用いて土壌吸着試験が試みられたが、ノバルロンの水溶解度（3 μg/L、20℃）が小さく、土壌吸着係数を求めることができなかった。(参照 8)

４．水中運命試験

（1）加水分解試験

Chl-^{14}C-ノバルロン及び Dif-^{14}C-ノバルロンを pH 5.0（酢酸ナトリウム緩衝液）、pH 7.0（リン酸ナトリウム緩衝液）、pH 9.0（ホウ酸ナトリウム緩衝液）の各緩衝液に 1.5 μg/L の濃度になるように加え、25 ℃（pH 9.0 は 50 及び 70 ℃でも実施）において 30 日間インキュベーションし、加水分解試験が行われた。

推定半減期は、pH 9.0 では 25、50 及び 70℃において、それぞれ 101、1.2 及び 0.09 日であった。25℃、pH 5.0 及び 7.0 では変化が認められなかった。

pH 9.0 の緩衝液中から、分解物として分解物 A、B、C 及び D が同定された。（参照 9）

（2）水中光分解試験（蒸留水、自然水）

オートクレーブ滅菌した蒸留水又は除菌ろ過した自然水（大阪まさんだ池）に、ノバルロンを 1.99 μg/L の濃度になるように処理し、25.0～25.5℃で 7 日間キセノンランプ光（光強度：56.7～62.2 W/m^2、波長：280～800 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。

ノバルロンの残存率は 7 日後に蒸留水で 56.4%、自然水で 76.5%であり、推定半減期はそれぞれ 7.5 及び 15.1 日であった。遮光区の残存率は 7 日後に蒸留水では 102%、自然水では 93.2%であったので、ノバルロンの主な分解経路は光分解によると考えられた。（参照 10）

（3）水中光分解試験（緩衝液）

Chl-^{14}C-ノバルロン及び Dif-^{14}C-ノバルロンを pH5.0（酢酸ナトリウム緩衝液）の滅菌緩衝液に 1.5 μg/L の濃度になるように加え、25℃で 15 日間キセノンランプ光（光強度：42.8～49.2 W/m^2、波長：290～400 nm）を照射し、水中光分解試験が行われた。

ノバルロンは試験終了時に約 65%TAR 残存し、推定半減期は、北緯 40 ° の夏期の太陽光に換算して 139 日であった。分解物 B が 23.6%TAR を占め、他の分解物は少量（10%

TAR 以下）であった。ノバルロンは暗所対照溶液中でも分解し、15 日間のインキュベーション後には約 85%TAR が残存していた。（参照 11）

（4）水中光分解試験（自然水）

Chl-^{14}C-ノバルロン及び Dif-^{14}C-ノバルロンを pH 8.25 の滅菌自然水に約 1.5μg/L の濃度になるように加え、25℃で 7 日間キセノン光（光強度：39.1W/m^2、波長：300～400nm）を照射し、ノバルロンの水中光分解試験が行われた。照射溶液中でのノバルロンは試験終了時に約 42%TAR 残存し、の推定半減期は、東京（北緯 35°）の春期太陽光に換算して 31.3 日であった。分解物 B が 19.4%TAR を占め、他の分解物は少量であった（回収された放射能の 10%以下）。ノバルロンは暗所対照溶液中でもわずかに分解し、7 日間のインキュベーション後には約 73%TAR を占めていた。

ノバルロンの主な水中光分解経路は、クロロフェニル環及びジフルオロフェニル環部位間のアミド結合の加水分解と考えられた。（参照 12）

5．土壌残留試験

火山灰軽埴土（茨城）、沖積埴壌土（高知）を用いて、ノバルロン及び 2 種類の分解物 B、C を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。

推定半減期は、ノバルロンとして 6～34 日、ノバルロンと分解物 B、C との合量として 6～43 日であった（表１）。(参照 13)

表 1　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	推定半減期	
		ノバルロン	ノバルロン＋分解物
圃場試験	火山灰埴壌土	6 日	6 日
	沖積埴壌土	25 日	29 日
容器内試験	火山灰埴壌土	34 日	43 日
	沖積埴壌土	25 日	38 日

6．作物残留試験

キャベツ、トマト、ピーマン、なす等を用いて、ノバルロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は、含水アセトニトリルで抽出した試料を精製後、高速液体クロマトグラフィーで定量するものであった。

結果は別紙 3 に示されている。国内で栽培される農産物における最高値は、最終散布 3 日後に収穫したいちごの 0.86 mg/kg であった。

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ノバルロンを暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 2 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からノバルロンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたミニトマト、ピーマン及びいちごを含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。（参照 14、15、52、54、66）

表 2　食品中より摂取されるノバルロンの推定摂取量

	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児（1～6 歳） (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
キャベツ	0.17	22.8	3.88	9.8	1.67	22.9	3.89	23.1	3.93
トマト	0.50	24.3	12.2	16.3	8.15	25.1	12.6	25.0	12.5
ピーマン	0.18	4.4	0.79	2.0	0.36	1.9	0.34	3.7	0.67
なす	0.10	4.0	0.40	0.9	0.09	3.3	0.33	5.7	0.57
いちご	0.73	0.3	0.22	0.4	0.29	0.1	0.07	0.3	0.22
合計			17.4 ~~9.9~~		10.6 ~~5.5~~		17.2 ~~10.0~~		17.9 ~~10.3~~

注）・残留値は、予想される使用時期・使用回数の内、最大の残留を示す試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙 3）。
・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 68～70）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたノバルロンの推定摂取量（μg/人/日）
・てんさいは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

7．一般薬理試験

マウス、ラット、イヌ、ネコ及びヒト血液を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 3 に示されている。（参照 16～25）

表 3　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中枢神経系	一般状態（Irwin 法）	マウス	雄 4	0,500,1000, 2000（経口）	2000	-	影響なし
	ﾍｷｿﾊﾞﾙﾋﾞﾀｰﾙ睡眠	マウス	雄 5 雌 5	0,500,1000, 2000（経口）	1000	2000	2000mg/kg 体重投与群の雌で睡眠時間の延長。
呼吸循環器系	血圧、心拍数、左心室収縮期血圧、心電図、大腿動脈血流量・抵抗、呼吸数、呼気量	イヌ	雌 4	0,2000 (十二指腸内)	2000	-	影響なし
自律神経系	血圧、心拍数、瞬膜	ネコ	雄 4	0,2000 (十二指腸内)	2000	-	影響なし

消化器系	小腸炭末輸送能	マウス	雄 10	0,500,1000,2000（経口）	2000	-	影響なし
	胃液分泌	ラット	雄 10	0,500,1000,2000 (十二指腸内)	2000	-	影響なし
協調歩行		マウス	雌 10	0,500,1000,2000（経口）	2000	-	影響なし
腎機能	尿/電解質排泄	ラット	雄 8	0,500,1000,2000（経口）	1000	2000	2000mg/kg 体重投与群において 0～2 時間の尿量減少。
血液系	溶血作用	ヒト	3	0,0.1,0.3,1.0 mg/mL (*in vitro*)	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL	1.0mg/mL において非常に弱い溶血作用。
	血液凝固	ラット	雄 12	0,500,1000,2000（経口）	2000	-	影響なし

８．急性毒性試験

SD ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

ノバルロンの急性経口 LD_{50} はラットの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD_{50} はラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} はラットの雌雄で 5.15 mg/L 超であった。（表 4）（参照 26～28）

表 4　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	立毛、円背位
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		努力性呼吸、粗毛及び鼻部の赤色汚れ
		>5.15	>5.15	

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 29～31)

１０．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、 50、100、10000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 5　ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	10000 ppm	20000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.2	8.3	819	1670
	雌	4.7	8.9	871	1820

20000 ppm 投与群の雄で脾の絶対重量増加、雌で尿量の増加、10000 ppm 以上投与群の雌雄で脾の髄外造血亢進、Hb 減少、メトヘモグロビン濃度及び Retic の増加、雄で RBC 減少、脾のヘモジデリン沈着増加、雌で脾絶対・比重量[1]増加、肝の髄外造血亢進及びクッパー細胞の色素沈着増加が、100 ppm 以上投与群の雌で Hb 及び Ht 低下、50 ppm 以上投与群の雄で T.Bil 増加、雌で RBC 減少、脾のヘモジデリン沈着増加が認められた。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で T.Bil 増加、雌で RBC 減少、脾ヘモジデリン沈着増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも設定できなかった。（参照 32）

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹、回復群：一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、1000 及び 10000 ppm：平均検体摂取量は表 6 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6　マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.2	12.8	136	1390
	雌	4.7	15.2	136	1490

10000 ppm 投与群の雄で小葉周辺性肝細胞肥大、1000 ppm 以上投与群の雌雄で脾絶対・比重量の増加、雄で RBC 減少、Ht 低下、雌で Retic 増加、100 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil 増加、雄でメトヘモグロビン濃度の低下、スルフヘモグロビンの高値、雌で RBC 減少、Ht 低下が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ、高用量）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、回復群：一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1000 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。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雌で Retic、脾絶対・比重量の増加、300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄でメトヘモグロビン濃度及び MCV の増加、肝クッパー細胞の色素沈着増加、雌で Hb、RBC 減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MCHC 減少、Heinz 小体増加、雄で Retic 増加が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MCHC 減少、Heinz 小体増加等が認められたので、無毒性量は設定できなかった。（参照 34）

（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ、低用量）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口［原体：10 mg/kg 体重/日（対照群のデータとして、同時に同じ動物室で実験したビーグル犬の 1 年間慢性毒性試験における対照群のデータを用いた）］投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与群の雌雄で間質性肺炎、リンパ節洞内赤血球貧食（比較対象が 1 年間慢性毒性試験の動物なので週齢が異なる）、雄で WBC の増加、ALT 及び Glu の上昇、雌で無機リン値の低下、Retic 増加が認められた。

雌の Retic 増加は変動範囲内（0.1～3.2%）であり、雄の WBC の増加は、先に実施した 1000 mg/kg 体重/日投与群で WBC に異常が認められていないので、この変動は偶発的なものと考えられた。また、雄の ALT 及び Glu の上昇、雌の無機リン値の低下は投与 2 週前に測定した値においても同様な傾向を示しているので、投与に関連する変化ではないと考えられた。病理組織所見は本系統のイヌの同年齢の動物に通常認められる病変と同様であるとみられ、検体投与に関連する所見とはみなさなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 35）

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 7 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 7　ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2000 ppm	20000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	17.5	174	1750
	雌	20.5	207	2000

投与第 7 週に 200 ppm 投与群の雌 1 例が一般状態悪化のためと殺されたが、投与の影響とは考えられなかった。

20000 ppm 投与群の雄で活動値の低下が認められたが、対照群の動物にも低下がみら

れているので、投与の影響とは考えられなかった。20000 ppm 投与群の雌の第 1 週において、立ち上がり回数の減少がみられたが、第 2 週以降には認められず、運動量測定検査では一致するようなデータが得られなかったので、投与の影響とは考えられなかった。

2000 ppm 投与群の雌で第 4 週に体温上昇がみられたが、単発的な発生であるので、投与の影響とは考えられなかった。

対照群及び 20000 ppm 投与群の雌雄において、脛骨神経（膝部及び腓腹筋分岐部）、坐骨神経（切痕部及び腿中部）に軸索変性が観察されたが、対照群でも発生していること、変性は軽微であることから投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、神経行動障害や神経病理学的変化はいずれの用量においても認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 20000 ppm（雄：1750 mg/kg 体重/日、雌：2000 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 36）

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）

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたカプセル経口(原体:0、10、100 及び 1000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Ht、RBC 減少傾向、T.Bil の増加、肝褐色色素細胞沈着増加（主としてクッパー細胞内へのヘモジデリン沈着）、雄で Hb 減少、MCV 及びメトヘモグロビン濃度の増加、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で Heinz 小体及び脾洞うっ血の増加、雄で Retic、脾絶対・比重量の増加、雌で Howell-Jolly 小体増加が、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MCHC 減少、胸骨及び大腿骨骨髄の造血亢進、雄で Howell-Jolly 小体増加が認められた。

10 mg/kg 体重/日投与群で認められた MCHC 減少及び Howell-Jolly 小体増加は、一過性の軽微な変化であったことから、投与の影響とは考えられなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群で認められた造血亢進は、検体投与が 10 mg/kg 体重/日投与群の RBC に対し軽度の影響を与えていたことを示唆するが、他の RBC 関連項目（Ht 等）に一貫した異常がなかったこと、脾臓、肝臓のヘモジデリン沈着（褐色色素沈着）が増加しなかったこと、貧血の代償性反応である骨髄の明瞭な造血亢進がなかったことから、10 mg/kg 体重/日投与群の所見は毒性とみなさなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MCHC の減少、Howell-Jolly 小体、Heinz 小体等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 37）

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット［一群雌雄各 72 匹（慢性毒性試験群；一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群；一群雌雄各 52 匹）］を用いた混餌（原体：0、25、700 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）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。

表 8　ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	700 ppm	20000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.1	30.6	884
	雌	1.4	39.5	1110

20000 ppm 投与群の雌雄で MCH 増加、Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体、雄で小葉中心性肝細胞肥大の増加（1 年間慢性毒性試験群の雄の高用量のみで増加しており、同じ投与量の発がん性試験群では認められていない）、MCV の増加、Hb 及び RBC の減少、Retic 増加が、雌で肝クッパー細胞色素沈着の増加が、700 ppm 以上投与群の雌雄でメトヘモグロビン濃度の増加が、雄で MCHC 減少、脾ヘモジデリン沈着の増加が、雌で MCV、PLT、網状赤血球数及び腎皮質尿細管色素沈着頻度の増加（有意差は 20000 ppm のみ）、Ht、Hb 及び RBC の減少、脾比重量の増加及び脾髄外造血亢進が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雌雄でメトヘモグロビン濃度の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25ppm（雄：1.1 mg/kg 体重/日、雌： 1.4 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 38）

（3）18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 51 匹、衛星群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、30、450 及び 7000 ppm：平均検体摂取量は表９参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 9　マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	450 pm	7000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.6	53.4	800
	雌	4.3	63.3	913

7000 ppm 投与群の雌雄でクッパー細胞色素沈着の増加が、雌では MCH、腎皮質尿細管色素沈着及び肝比重量の増加、副腎皮髄質セロイドの沈着の減少、脾臓のうっ血増加が、450 ppm 以上投与群の雌雄では、Ht、Hb 及び RBC の減少、Retic 増加、血液封入体（Heinz 小体、屈折小体、突出小体）、脾腫大、脾の髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着の増加が、雄で脾臓のうっ血増加が、雌では脾比重量の増加及び肝の髄外造血亢進が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、450 ppm 以上投与群の雌雄で網状赤血球数の増加、血液封入体等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：4.3 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 39）

１２．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 28 匹）を用いた混餌（原体：0、1000、4000 及び 12000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 10　ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			1000 ppm	4000 ppm	12000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	74.2	298	895
		雌	90.7	361	1080
	F_1 世代	雄	97.8	390	1180
		雌	106	418	1250

親動物では、12000 ppm 投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着増加、雄で腎絶対重量（P）、肝小葉像明瞭（P）、脾腫大（P）の増加、精巣上体及び精嚢比重量の減少（P）、小葉中心性肝細胞肥大増加（F_1)、雌で子宮広間膜ヘモジデリン沈着の増加（P）、小葉周辺性肝細胞脂肪変性の増加（F_1）が、4000 ppm 以上投与群の雄で腎比重量の増加（F_1）、1000 ppm 以上投与群の雌雄で脾比重量の増加（P 及び F_1)が認められた。

4000 ppm 以上投与群の雄（F_1)でみられた精巣上体精子数の減少傾向は、背景データの範囲内に含まれる値であり、また、精巣及び精巣上体には投与に関連した影響は見受けられず、繁殖能に関する所見も対照群と同様であったので、精巣上体精子数の減少傾向は検体投与による影響ではないと考えられた。

児動物では 12000 ppm 投与群の雌雄で生存児数の減少（F_1：哺育 14,21 日）、脾比重量の増加が、1000 ppm 以上投与群の雌雄で（F_1雌の 1000 及び 4000 ppm 投与群を除き）肝比重量の増加が認められた。

本試験において、親動物では 1000 ppm 投与群の雌雄で脾比重量の増加、児動物では 1000ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも設定できなかった。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 40）

（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、250、500 及び 1000 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では 250 mg/kg 体重/日以上投与群で体重及び摂餌量の増加が認められたものの、1000 mg/kg 体重/日においても剖検所見及び着床所見で投与による影響はみられなかった。

胎児にも検体投与の影響はみられなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 1000 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 41）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与する発生毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群で投与終了後の母動物に体重増加抑制が、300 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に第 5 胸骨分節不完全骨化発生率の増加が認められた。

300 mg/kg 体重/日以上投与群における胎児の第 5 胸骨分節不完全骨化発生率の増加は統計学的に有意ではないが、用量相関性があり、かつ背景データ範囲の上部にあることから、検体投与の影響であると考えられた。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、300 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に第 5 胸骨分節不完全骨化発生率の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 42）

１３．遺伝毒性試験

ノバルロンの各種の標準的な遺伝毒性試験が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果は全て陰性であったことから、ノバルロンに遺伝毒性はないものと考えられた（表 11）。（参照 43～45）

表 11　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	*S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, TA1537 株 *E.coli* WP2*uvr*A 株	313～5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト培養リンパ球	40～1000 μg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス骨髄細胞	0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性系存在下及び非存在下

III．総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ノバルロン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、投与後 168 時間に尿中に 0.6～19.9%TAR、糞中に 76.0～95.4%TAR が排泄され、体内残留は 0.1～4.3%TAR であった。主要排泄経路は糞中であると考えられた。組織中の濃度は脂肪中で最も高く、ついで肝、膵、副腎、精巣上体、卵巣及びリンパ節で高濃度であった。尿中より同定された代謝物は A 及び D であった。糞中から検出した主要成分は未変化体であった。主要代謝経路はクロロフェニル環とジフルオロフェニル環の間のアミド結合の加水分解であると考えられた。

キャベツ、ジャガイモ及びりんごを用いた植物体内運命試験が実施され、ノバルロンは植物体においてほとんど代謝を受けないと考えられた。可食部への移行性は低く防護袋で覆ったリンゴ果実を用いた試験でも移行は認められなかった。

土壌中運命試験において、Chl-^{14}C-ノバルロンの推定半減期は、20℃で 5～12 日であった。主要分解物は C で、推定半減期は 20℃で 46～64 日であった。また、Dif-^{14}C-ノバルロンの主要分解物は $^{14}CO_2$ であり、最終的には全ての分解物は無機化されると考えられた。

水中運命試験において、ノバルロンは水中で主に光により分解されると考えられた。自然水中での推定半減期は東京（北緯 35 °）の春期太陽光に換算して 31.3 日であった。主な分解物は B であった。

火山灰軽埴土、沖積埴壌土を用いてノバルロン及び分解物 B、C を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。推定半減期は、ノバルロンとして 6～34 日、ノバルロンと分解物との合量として 6～43 日であった。

キャベツ、トマト、ピーマン、なす等を用いて、ノバルロンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内で栽培される農産物における最高値は、最終散布 3 日後に収穫したいちごの 0.86 mg/kg であった。

ラットの急性経口 LD_{50} は 5000 mg/kg 体重超、急性経皮 LD_{50} は 2000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC_{50} は 5.15 mg/L 超であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 4.2 mg/kg 体重/日、イヌで 10 mg/kg 体重/日であった。神経毒性は認められなかった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 1.1 mg/kg 体重/日、マウスで 3.6 mg/kg 体重/日、イヌで 10 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。ラット、マウス及びイヌを用いた慢性毒性試験等でしばしば RBC 関連項目（Ht 等）への影響が認められたが、そのメカニズムは代謝物を介して、メトヘモグロビンが形成されたことによると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験では最小投与量である 1000 ppm（P 雄：74.2mg/kg 体重/日、P 雌：90.7 mg/kg 体重/日、F_1 雄：97.8 mg/kg 体重/日、F_1 雌：106 mg/kg 体重/日）においてもラットの慢性毒性/発がん性併合試験と類似した一般毒性所見が観察されたが、繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児とも 1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、ノバルロンの細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養リンパ球

を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であったことから、ノバルロンに遺伝毒性はないものと考えられた。

各種毒性試験結果から、ノバルロン投与による影響は、主に血液及び肝臓に認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をノバルロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 12 に示されている。ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 世代繁殖試験において無毒性量が求められていないが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において 90 日間亜急性毒性試験の最小毒性量より小さい無毒性量が求められていること及び 2 世代繁殖試験において繁殖能に対する影響は認められず、認められた所見は他の毒性試験と同様のパターンであったので、無毒性量の最小値であったラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 mg/kg 体重/日を ADI 設定根拠とすることにした。

表 12　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考[2]
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：－ 雌：－	雄：4.2 雌：4.7	雄：T.Bil 増加 雌：RBC 減少、脾ヘモジデリン沈着増加
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：1750 雌：2000	雄：－ 雌：－	影響なし （神経毒性は認められない）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：1.1 雌：1.4	雄：30.6 雌：39.5	雌雄：メトヘモグロビン濃度増加等 （発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1 雄：－ F_1 雌：－	親動物及び児動物 P 雄：74.2 P 雌：90.7 F_1 雄：97.8 F_1 雌：106	親動物 雌雄：脾比重量増加 児動物 雌雄：肝比重量増加 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	母動物及び胎児：1000	母動物及び胎児：－	影響なし （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雄：4.2 雌：4.7	雄：12.8 雌：15.2	雌雄：T.Bil 増加等
	18 カ月間発がん性試験	雄：3.6 雌：4.3	雄：53.4 雌：63.3	雌雄：Retic 増加、血液封入体等 （発がん性は認められない）

[2] ：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

動物種	試験	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考[2]
ウサギ	発生毒性試験	母動物：300 胎児：100	母動物：1000 胎児：300	母動物：体重増加抑制 胎児：第 5 胸骨分節不完全骨化発生率増加 （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験（高用量）	雄：－ 雌：－	雄：100 雌：100	雌雄：MCHC 減少、Heinz 小体等
	90 日間亜急性毒性試験（低用量）	雄：10 雌：10	雄：－ 雌：－	影響なし
	1 年間慢性毒性試験	雄：10 雌：10	雄：100 雌：100	雌雄：MCHC 減少、Howell-Jolly 小体、Heinz 小体等

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の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 1.1 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 0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.011 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）	混餌投与
（無毒性量）	1.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
A	2,6-ジフルオロ安息香酸
B	2,6-ジフルオロベンズアミド
C	1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]ウレア
D	3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)アニリン

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
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））
C_{max}	最高濃度
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
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Retic	網状赤血球数
$T_{1/2}$	半減期
TAR	総処理（投与）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

・我が国の圃場の試験

作物名	試験圃場数	剤型	使用量（g ai/ha）	回数(回)	PHI(日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
てんさい（露地）2002年度	2	EC	71	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
キャベツ（露地）2001年度	2	EC	85	3	7 14 21	0.33 0.27 0.21	0.17 0.11 0.08
トマト（施設）2000年度	2	EC	85～137	4	1 3 7	0.32 0.33 0.32	0.21 0.21 0.23
ミニトマト（施設）2005年度	2	EC	106～128	4	1 3 7	0.67 0.73 0.60	0.50 0.50 0.42
ピーマン（施設）2004年度	2	EC	57	4	1 3 7	0.24 0.18 0.11	0.18 0.14 0.10
なす（施設）2000年度	2	EC	78～89	4	1 3 7	0.15 0.17 0.07	0.10 0.08 0.04
いちご（施設）2002年度	2	EC	85～119	4	1 3 7	0.85 0.86 0.72	0.73 0.64 0.58

・北米の圃場の試験

作物名	試験圃場数	剤型	使用量（g ai/ha）	回数(回)	PHI(日)	残留値(mg/kg)	
りんご（露地）	4 1 1 1 18 1	WDG	365～399	3 6 6 6 6 6	14 0 3 7 14 28	0.88 1.04 0.91 0.69 1.15 0.77	0.67 0.94 0.79 0.61 0.61 0.75
りんご（露地）	4	WDG	371～1156[1)]	6	14	0.56	0.41
なし（露地）	1 1 1 10 1	WDG	364～385	6 6 6 6 6	0 3 7 14 28	0.86 0.67 0.53 1.95 0.30	0.74 0.61 0.51 0.88 0.28
なし（露地）	2	WDG	372～377[1)]	6	14	0.81	0.61

注）　ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、EC：乳剤、WDG：顆粒水和剤
・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。
1)：有効成分量は同じであるが、濃度を薄めて使用している。

＜参照＞

1　農薬抄録ノバルロン（殺虫剤）：（株）エス・ディー・エス　バイオテック、2003 年、一部公表（URL：http://www.acis.go.jp/syouroku/novaluron/index.htm）
2　^{14}C 標識ノバルロンを用いたラット体内における代謝試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
3　キャベツにおける代謝試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
4　ジャガイモにおける代謝試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
5　りんごにおける代謝試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
6　好気的土壌代謝試験（分解経路）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1999 年、未公表
7　好気的土壌における代謝試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1999 年、未公表
8　土壌吸着試験：日本エコテック株式会社、2001 年、未公表
9　加水分解試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
10　ノバルロンの水中分解性：日本エコテック（株）、2001 年、未公表
11　^{14}C-ノバルロン水中光分解：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
12　^{14}C-ノバルロン水中光分解－自然水：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2002 年、未公表
13　ノバルロンの土壌残留試験成績：(株)エス・ディー・エス　バイオテックつくば研究所、2001 年、未公表
14　ノバルロンの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2001 年、未公表
15　ノバルロンの作物残留試験成績：(株)エス・ディー・エス　バイオテックつくば研究所、2001 年、未公表
16　Irwin 法を用いた一般状態観察（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
17　ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
18　循環器および呼吸器系に及ぼす影響（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
19　自律神経系に対する影響（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
20　小腸輸送能に及ぼす影響（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
21　胃液分泌に及ぼす影響（幽門結紮法）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
22　協調運動に及ぼす影響（回転棒試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
23　尿及び電解質排泄に及ぼす影響（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
24　溶血作用の評価（*in vitro* 試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、

2000 年、未公表
25 血液凝固に及ぼす影響（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
26 ラットにおける経口急性毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
27 ラットにおける経皮急性毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンリサーチセンター社（英国）、1998 年、未公表
28 ラットにおける吸入急性毒性試験（GLP 対応）：インベレスクリサーチインターナショナル社（英国）、1992 年、未公表
29 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドンリサーチセンター社（英国）、1988 年、未公表
30 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドンリサーチセンター社（英国）、1988 年、未公表
31 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1997 年、未公表
32 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（含 4 週間回復試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
33 マウスを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（含 8 週間回復試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
34 イヌにおける 90 日間反復経口カプセル投与毒性試験（含 4 週間回復試験）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
35 イヌにおける 90 日間反復経口カプセル投与毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
36 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2002 年、未公表
37 イヌにおける 52 週間反復経口カプセル投与毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1999 年、未公表
38 ラットを用いた混餌投与による 24 ヶ月間慢性毒性・発がん性併合試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
39 マウスを用いた飼料混入投与による 18 ヶ月間発癌試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、2000 年、未公表
40 ラットを用いた繁殖試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1999 年、未公表
41 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1997 年、未公表
42 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1998 年、未公表
43 細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社（英国）、1997 年、未公表
44 ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 復帰変異試験（GLP 対応）：ライフサイエンスリサーチ

社（英国）、1992 年、未公表
45 マウスにおける *in vivo* 染色体異常試験（小核試験）（GLP 対応）：ハンティンドンリサーチセンター社（英国）、1989 年、未公表
46 食品健康影響評価について（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/ hy-uke-bunsyo-33.pdf）
47 「ノバルロン」の食品衛生法（昭和 22 年法律第２３３号）第７条第１項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について(URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai18/dai18kai-siryou3.pdf)
48 食品安全委員会農薬専門調査会第 2 回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai2/index.html）
49 ノバルロンに係る食品健康影響評価の結果の通知について［平成 15 年 12 月 25 日付、府食第 439 号（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-18.pdf）］
50 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 16 年 6 月 4 日付、平成 16 年厚生労働省告示第 233 号）
51 農薬抄録ノバルロン（殺虫剤）改訂版：（株）エス・ディー・エス　バイオテック、2004 年、一部公表予定（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02）
52 ノバルロンの作物残留性試験成績（てんさい）：（財）残留農薬研究所、2003 年、未公表
53 安全性評価資料ノバルロン（殺虫剤）改訂版：（株）エス・ディー・エス　バイオテック、2004 年、一部公表予定（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02）
54 ノバルロンの作物残留性試験成績（りんご、なし）：ピーティアールエルウエスト社、2002 年、未公表
55 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 84 回会合資料 1-1（URL：http://www.fsc.go.jp/ iinkai/i-dai84/dai84kai-siryou1-1.pdf）
56 「ノバルロン」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第１項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 84 回会合資料 1-2(URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai84/dai84kai-siryou1-2.pdf）
57 食品安全委員会農薬専門調査会第 33 回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai33/index.html）
58 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）
59 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1-1-b（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf）
60 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 153 回会合資料 1-4（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf）
61 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 2 回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai2/index.html）
62 ノバルロンに係る食品健康影響評価の結果の通知について［平成 18 年 10 月 26 日付、府食第 845 号（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-novaluron-181026.pdf）］
63 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 19

年 5 月 31 日付、平成 19 年厚生労働省告示第 206 号）
64 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 196 回会合資料 1-1（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai196/dai196kai-siryou1-1.pdf）
65 農薬抄録ノバルロン（殺虫剤）改訂版：（株）エス・ディー・エス　バイオテック、2007 年、一部公表予定（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02）
66 ノバルロンの作物残留試験成績（ピーマン、いちご、ミニトマト）：（株）エス・ディー・エス　バイオテック、2007 年、未公表
67 「ノバルロン」及び「メトキシフェノジド」の食品安全基本法第２４条第１項に基づく食品健康影響評価について（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai196/dai196kai-siryou1-2.pdf）
68 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 23 回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai23/index.html）
69 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
70 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
71 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年