

ノバルロンに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成 17 年 2 月 28 日付け厚生労働省発食安第 0228001 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718009 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたノバルロンに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

ノバルロンの一日内摂取許容量を 0.011 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

ノバルロン

(第2版)

2006年9月7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 | 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 |
| 評価対象農薬の概要 | 6 |
| 1. 用途 | 6 |
| 2. 有機成分の一般名 | 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 |
| 試験結果概要 | 7 |
| 1. 動物体内運命試験 | 7 |
| 2. 植物体内運命試験 | 8 |
| (1) キャベツ | 8 |
| (2) ジャガイモ | 8 |
| (3) りんご | 9 |
| 3. 土壌中運命試験 | 9 |
| (1) 好氣的土壌(分解経路) | 9 |
| (2) 好氣的土壌 | 10 |
| (3) 土壌吸着試験 | 10 |
| 4. 水中運命試験 | 10 |
| (1) 加水分解試験 | 10 |
| (2) 水中光分解試験(蒸留水、自然水) | 10 |
| (3) 水中光分解試験(緩衝液) | 11 |
| (4) 水中光分解試験(自然水) | 11 |
| 5. 土壌残留試験 | 11 |
| 6. 作物残留試験 | 12 |
| 7. 一般薬理試験 | 12 |
| 8. 急性毒性試験 | 13 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 | 13 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 13 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 13 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス) | 14 |

| | | |
|-----|-----------------------------------|----|
| (3) | 90 日間亜急性毒性試験(イヌ、高用量) | 14 |
| (4) | 90 日間亜急性毒性試験(イヌ、低用量) | 15 |
| (5) | 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 15 |
| 11. | 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 16 |
| (1) | 52 週間慢性毒性試験(イヌ) | 16 |
| (2) | 慢性毒性(52 週間)/発がん性(24 カ月間)併合試験(ラット) | 16 |
| (3) | 18 カ月間発がん性試験(マウス) | 17 |
| 12. | 生殖発生毒性試験 | 17 |
| (1) | 2 世代繁殖試験 | 17 |
| (2) | 発生毒性試験(ラット) | 18 |
| (3) | 発生毒性試験(ウサギ) | 18 |
| 13. | 遺伝毒性試験 | 19 |
| ・ | 総合評価 | 20 |
| ・ | 別紙:作物残留試験成績 | 23 |
| ・ | 参照 | 24 |

< 審議の経緯 >

第 1 版関係

- 2001 年 11 月 28 日 農薬登録申請
- 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（参照 1～46）
- 2003 年 11 月 06 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 国民からの意見聴取
- 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 食品健康影響評価の結果の通知について（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 農薬登録申請（適用拡大：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（参照 51～55）
- 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設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請（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）

< 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 7 月 1 日から）

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

< 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) (2006 年 4 月 1 日から)

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

*2005 年 10 月 ~

要 約

ジフルベンゾイルウレア系の殺虫剤である「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、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、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(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、発がん性、繁殖性に対する影響、催奇形性、神経毒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、ラットを用いた慢性毒性(52 週間)/発がん性(24 カ月間)併合試験の 1.1mg/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 0.011mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

・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

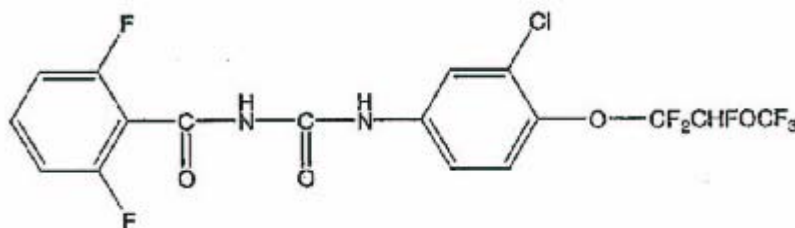
4. 分子式

C₁₇H₉ClF₈N₂O₄

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社により発見されたジフルベンゾイルウレア系の殺虫剤であり、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7月にトマト、なす及びキャベツを対象に初めて登録されている(参照1~45)。諸外国では米国、オーストラリア等で食用農作物に登録がなされている。また、本剤は2005年1月13日に(株)エス・ディー・エスバイオテック(以下「申請者」という。)より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照51及び52の資料が提出されている。

加えて、2005年2月18日に同申請者よりいわゆるインポートトレランスの申請がなされ、参照53及び54の資料が提出されている。

・試験結果概要

ノバルロンのクロロフェニル環部分を ^{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を ^{14}C で標識したもの (Dif- ^{14}C -ノバルロン) を用いて各種試験が行われた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はノバルロンに換算した。

1. 動物体内運命試験

SD ラット (雌雄) 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反復強制経口投与し、ノバルロンの動物体内運命試験が行われた。

投与後の血漿中濃度が最高濃度 (C_{max}) に達したのは、Chl- ^{14}C -ノバルロン単回投与では 5~8 時間後に 0.03~0.04 $\mu\text{g/g}$ (低用量)、2~5 時間後に 1.86~3.01 $\mu\text{g/g}$ (高用量)、反復投与では 2~8 時間後に 0.04~0.05 $\mu\text{g/g}$ 、Dif- ^{14}C -ノバルロンの低用量単回投与では 8 時間後に 0.04~0.05 $\mu\text{g/g}$ であった。その後、単回投与での放射能活性では 96 時間以降では全て検出されず、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。

組織濃度は脂肪中で最も高く、ついで肝、脾、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濃度を比較すると用量が 500 倍増加すると組織濃度は約 50~90 倍増加した。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、その高い LogPow(4.3)のため、主に未変化体が脂肪組織に分布し、そこに保持され、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 時間の尿への排泄は投与量の 0.6% (雌雄)、糞中排泄は、それぞれ投与量の 93.8~95.4% (雌雄) で、体内残留率は 0.1% (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 時間の尿への排泄は、17.5~19.9% (雌雄)、糞への排泄は 168 時間で投与量の 76.0~79.3% (雌雄) で、168 時間後の体内残留率は、0.7~0.9% (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 -ノバルロンは Chl- ^{14}C -ノバルロンと比較して尿への排泄量が多く、排泄速度も速かった。これは親化合物開裂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 放射性成分を検出し、12 成分が未同定であり、1 成分が代謝物 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で検出された成分は、それぞれ投与量の 1.0% 以下であり、未変化体が投与量の 0.1% 以下であった。低用量反復投与後の尿では、雌雄とも同じ成分が検出され、いずれの成分も投与量の 2.5% 以下であり、未変化体が投与量の 0.3% 以下であった。Dif- ^{14}C -ノバルロン単回投与後の尿試料では、8 放射性成分を検出した。尿中放射能 (投与量の 15.7~18.0%) のうち、主要代謝物として 2,6-ジフルオロ安息香酸 (投与量の 10.6~12.0%) が同定されたが、6 成分は同定できなかった。また、糞中から検出し

た主要成分は未変化体であった。Chl-¹⁴C-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)アニリンがそれぞれ投与量の0.1及び0.2%、その他の成分は投与量の0.1~0.2%であった。Dif-¹⁴C-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、投与量の0.2%以下であった。

ラットへの本剤の経口投与での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(アロファノイル)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-¹⁴C-ノバルロン及びDif-¹⁴C-ノバルロンをキャベツに30~45g/haで収穫8週間前及び6週間前もしくは収穫5週間前及び2週間前の2回散布した後に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行われた。収穫時の放射性残留物レベル(ノバルロン換算で表す。以下同様)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の比率は総残留放射能(TRR)の8.0~15.3%であった。全期間を通じ、その他の水溶性残留物は1.0%TRR以下であり、非抽出性放射性残留物のレベルは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%)未変化体であった。

キャベツに処理された本剤はその大部分が外葉から検出され、検出された主要放射能成分は未変化体のみであった。本剤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-¹⁴C-ノバルロン及びDif-¹⁴C-ノバルロンをジャガイモに91~100g/haで収穫43及び29日前の2回散布し、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行われた。

茎葉部の放射性残留レベルは2回目の処理後、収穫前10日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大し、5.89~9.87mg/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性物質の比率はTRRの15.5~18.7%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、非抽出性放射性残留物のレベルは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%)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レベル(0.01mg/kg未満)だったため、塊茎ではTRRの調査しか行わなかった。

ジャガイモに処理された本剤はジャガイモの葉に残留し、塊茎には顕著な放射能が検出されないため、葉に処理された本剤は塊茎に移行しないと考えられた。本剤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-¹⁴C-ノバルロン及び Dif-¹⁴C-ノバルロンをりんごに 25g/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。

収穫時の果実の放射性残留物レベルは 2 回処理で 0.02mg/kg、3 回処理で 0.03 ~ 0.04mg/kg、葉の放射性残留物レベルは 2 回処理で 0.6 ~ 1.1mg/kg、3 回処理で 0.9 ~ 2.9mg/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能比は 47 ~ 57% であった。果実から抽出された放射性物質の比率は 41 ~ 50% であり、その大部分は果皮で回収された。非抽出性放射性残留物のレベルは 3 ~ 5% であった。葉の表面洗浄液中の放射能比は 72 ~ 82% であった。葉から抽出された放射性物質の比率は 18 ~ 26% であった。非抽出放射性残留物のレベルは 3% 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 TRR の 88.9% 以上、葉では 92.6% 以上検出された。他の成分は果実で 1.3% (0.001mg/kg) 及び葉で 1.7% (0.024mg/kg) 以下であった。また、顕著な放射能 (0.01mg/kg 未満) は本剤を 3 回処理後の防護袋で覆った果実からは検出されなかった。

りんごに処理した本剤の大部分は果皮から検出され、残留した放射能成分は未変化体のみであることから、本剤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) 好氣的土壌(分解経路)

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

その結果、抽出放射能は時間とともに減少し、181 日後では Chl-¹⁴C-ノバルロン及び Dif-¹⁴C-ノバルロンの添加試料でそれぞれ 64.0 及び 61.7% に減少した。Chl-¹⁴C-ノバルロンに関しては、土壌中結合残留物は 14 日以降で 10% 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-¹⁴C-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% 未満であった。Chl-¹⁴C-ノバルロンの主要分解物は 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]ウレアと同定され、この分解物は 7 日後に最大の 18.1% となり、120 日後では 4.9% となった。他の分解物は 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 であり、14 日後から試験中に約 5% 認められた。Dif-¹⁴C-ノバルロンの主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、最大で 26.5% を示した。揮発性放射能の生成は Chl-¹⁴C-ノバルロン処理区では顕著でなく、4.3% (120 日) が最大であった。Dif-¹⁴C-ノバルロンでは、揮発性放射能として CO₂ が時間とともに増加し、処理後 59 日以降は約 20% でほぼ一定となり、181 日で 26.5% (累積) であった。他の同定分解物は 2,6-ジフルオロ安息香酸であったが、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% 以下で検出された。土壌中のノバルロンの半減期及び 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 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]ウレアの半減期及び 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) 好氣的土壤

Chl-¹⁴C-ノバルロンを 0.13mg/kg の用量で粘土 (Alconbury,UK)、砂壤土 (Warwickshire,UK)、シルト質埴壤土 (Buxton,UK) の各土壤に添加し 120 日間インキュベーション (20℃、粘土は 10℃ も実施) し、ノバルロンの好氣的土壤中運命試験が行われた。粘土、砂壤土、シルト質埴壤土の各土壤でのノバルロンの半減期はそれぞれ 12 (20℃) 及び 20 (10℃)、10、5 日であり、主要分解物である 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]ウレアの半減期はそれぞれ 50 (20℃) 及び 110 (10℃)、46 及び 64 日であった。(参照 7)

(3) 土壤吸着試験

砂丘未熟土 (砂土、日植防宮崎)、2 種類の灰色低地土 (軽埴土、和歌山農試・日植防高知) 及び淡色黒ボク土 (埴土、十勝農試) を用いて実施しようとしたが、ノバルロンの水溶解度が小さいため、予備試験において、全ての土壤試験系水層からノバルロンを検出・測定することができず、土壤吸着係数は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-¹⁴C-ノバルロン及び Dif-¹⁴C-ノバルロンを pH 5.0 (0.01mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.0 (0.01mol/L リン酸ナトリウム緩衝液)、pH 9.0 (0.01mol/L 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、50 及び 70℃において 30 日間インキュベーションし、ノバルロンの水中加水分解試験が行われた。水溶液中におけるノバルロンの消失率は擬 1 次反応に従うと仮定して半減期を算出したところ、pH 9.0 における推定半減期は、25、50 及び 70℃の各温度において、それぞれ 101、1.2 及び 0.09 日であった。25℃で pH 5.0 及び 7.0 の試験水溶液では変化が認められなかった。

pH 9.0 の試験液中から、2,6-ジフルオロ安息香酸、2,6-ジフルオロベンズアミド、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、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)アニリンが同定された。(参照 9)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水、自然水)

蒸留水 (オートクレーブ滅菌) 又は自然水 (除菌ろ過) 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 日間キセノン光 (280 ~ 800nm の範囲で 56.7 ~ 62.2W/m²) を照射し、水中光分解試験が行われた。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、半減期はそれぞれ 7.5 及び 15.1 日と推定された。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% と残存してい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-¹⁴C-ノバルロン及び Dif-¹⁴C-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 °C で 15 日間キセノン光(290~400nm の範囲で 42.8~49.2W/m²)を照射し、ノバルロンの水中光分解試験が行われた。ノバルロンの照射溶液中での半減期は、北緯 40° の夏期の太陽光に換算して 139 日であった。この期間は照射期間の約 2 倍であった(15 日間の照射は当該太陽光線換算で 67 日に相当)。ノバルロンの光分解生成物は両方のフェニル環を含有する生成物及びクロロフェニル環又はジフルオロフェニル環のいずれかのみを含有する開裂による生成物が検出され、生成物のうちの 1 種類は最高で処理放射エネルギーの 23.6%を占めており、2,6-ジフルオロベンズアミドと同定されたが、他の生成物は少量(処理放射エネルギーの 10%以下)であった。ノバルロンは暗所対照溶液中でもわずかに分解し、15 日間のインキュベーション後には処理放射エネルギーの約 85%を占めていた。(参照 11)

(4) 水中光分解試験(自然水)

Chl-¹⁴C-ノバルロン及び Dif-¹⁴C-ノバルロンを pH 8.25 の滅菌自然水に約 1.5 µg/L の濃度になるように加え、25 °C で 7 日間キセノン光(300~400nm の範囲で平均 39.1W/m²)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の半減期は、東京(北緯 35°)の春期太陽光に換算して 31.3 日に相当した。光分解生成物を分離したところ、両方のフェニル環を含有する生成物及びクロロフェニル環又はジフルオロフェニル環のいずれかのみを含有する開裂による生成物が検出され、生成物のうち 1 種類は最高で処理放射エネルギーの 19.4%を占めており、2,6-ジフルオロベンズアミドと同定されたが、他の生成物は少量であった(回収された放射エネルギーの 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処理放射エネルギーの約 73%を占めていた。

ノバルロンの水中光分解経路として、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(アロファノイル)結合の加水分解、又はクロロフェニル環及びジフルオロフェニル環の置換基を変換する経路が存在すると考えられる。(参照 12)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土(日植防茨城)、沖積埴壤土(日植防高知)を用いて、ノバルロン及び 2 種類の分解物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含量として 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 | 親化合物 | 親化合物 + 分解物 |
|-------|--------|------|------------|
| 圃場試験 | 火山灰埴壤土 | 6 日 | 6 日 |
| | 沖積埴壤土 | 25 日 | 29 日 |
| 容器内試験 | 火山灰埴壤土 | 34 日 | 43 日 |

| | | | |
|--|-------|------|------|
| | 沖積埴壌土 | 25 日 | 38 日 |
|--|-------|------|------|

注) 代謝物 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
2,6-ジフルオロベンズアミド

6. 作物残留試験

キャベツ、トマト、なす、りんご及びびなし等を用いて、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（UV 検出器）で定量するものであった。

その結果は別紙のとおりであり、最高値は、376g ai/ha で 6 回散布し最終散布後 14 日目に収穫したなしの 1.95mg/kg であった。

作物残留試験結果から、ノバルロンを暴露評価対象化合物として、残留基準が設定又は予定されてい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、予想される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、国内に登録のある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）

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 | | 小児（1～6 歳） | | 妊婦 | | 高齢者 (65 歳以上) | |
|------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|-----------------|----------------|
| | | 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 | 0.23 | 24.3 | 5.59 | 16.3 | 3.75 | 25.1 | 5.77 | 25.0 | 5.75 |
| なす | 0.10 | 4.0 | 0.40 | 0.9 | 0.09 | 3.3 | 0.33 | 5.7 | 0.57 |
| 合計 | | | 9.87 | | 5.51 | | 9.99 | | 10.3 |

注) ・残留値は、予想される使用時期・使用回数之内、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）。

- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 62～64）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、全データが検出限界以下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

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 匹/群 | 投与量 mg/kg 体重 | 無作用量 mg/kg 体重 | 作用量 mg/kg 体重 | 結果の概要 |
|---------------|-----|------------|-----------------------------------|------------------|-----------------|------------------------------------|
| 一般状態 | マウス | 雄 4 | 0,500,1000, 2000 ¹⁾ | 2000 | - | 影響なし |
| レキソパルナル 睡眠 | マウス | 雄 5 雌 5 | 0,500,1000, 2000 ¹⁾ | 1000 | 2000 | 2000mg/kg 体重投 与群の雌で睡眠時間 の延長。 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------------------|------|-----------------------------------|--------------|--------------|---|
| 循環器 /呼吸器 | イヌ | 雌 4 | 0,2000 ²⁾ | 2000 | - | 影響なし |
| 自律神経系 | ネコ | 雄 4 | 0,2000 ²⁾ | 2000 | - | 影響なし |
| 炭末輸送 | マウス | 雄 10 | 0,500,1000, 2000 ¹⁾ | 2000 | - | 影響なし |
| 胃液分泌 | ラット | 雄 10 | 0,500,1000, 2000 ²⁾ | 2000 | - | 影響なし |
| 協調歩行 | マウス | 雌 10 | 0,500,1000, 2000 ¹⁾ | 2000 | - | 影響なし |
| 尿/電解質 排泄 | ラット | 雄 8 | 0,500,1000, 2000 ¹⁾ | 1000 | 2000 | 2000mg/kg 体重投 与群において 0~2 時間の尿量減少。 |
| 溶血作用 | <i>in vitro</i> (ヒト) | 3 | 0,0.1,0.3, 1.0 mg/mL | 0.3 mg/mL | 1.0 mg/mL | 1.0mg/mL において 非常に弱い溶血作用 が認められた。 |
| 血液凝固 | ラット | 雄 12 | 0,500,1000, 2000 ¹⁾ | 2000 | - | 影響なし |

投与方法：1) 経口投与、2) 十二指腸内投与

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 LD₅₀ はラットの雌雄で 5000mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2000mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 5150mg/m³ 超であった。(参照 26~28)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色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。

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 20000ppm: 表 4 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

| 設定用量 (ppm) | 雌雄 | 50 | 100 | 10000 | 20000 |
|------------|----|-----|-----|-------|-------|
| 検体摂取量 | 雄 | 4.2 | 8.3 | 819 | 1670 |
| | 雌 | 4.7 | 8.9 | 871 | 1820 |

20000ppm 投与群の雄で脾の絶対重量増加、雌で尿量の増加が、10000ppm 以上投与群の雌雄で脾の髄外造血亢進、血色素量の減少、メトヘモグロビン濃度及び網状赤血球数の増加が、雄で赤血球数の減少、脾のヘモジデリン沈着の増加が、雌で脾体重比重量（「体重比重量」は、以下「比重量」という。）の増加、肝の髄外造血亢進及びクッパー細胞の色素沈着が、100ppm 以上投与群の雌で血色素量及びヘマトクリット値の低下が、50ppm 以上投与群の雄でビリルビン値の上昇、雌で赤血球数の減少、脾のヘモジデリン沈着の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、50ppm 投与群の雄でビリルビン値の上昇、雌で赤血球数の減少、ヘモジデリン沈着の増加が認められたので、雌雄で 50ppm 未満（雄：4.2mg/kg 体重/日未満、雌：4.7mg/kg 体重/日未満相当）であると考えられた。（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 10000ppm：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 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

| 設定用量（ppm） | 雌雄 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
|-----------|----|-----|------|------|-------|
| 検体摂取量 | 雄 | 4.2 | 12.8 | 136 | 1390 |
| | 雌 | 4.7 | 15.2 | 136 | 1490 |

10000ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、1000ppm 以上投与群の雌雄で脾比重量の増加が、雄で赤血球数及びヘマトクリット値の低下が、雌で網状赤血球数の増加が、100ppm 以上投与群の雌雄で総ビリルビン濃度の上昇が、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が、雌で赤血球数及びヘマトクリット値の低下が認められた。

本試験での無毒性量は、100ppm 投与群の雌雄で総ビリルビン濃度の上昇、雄でスルフヘモグロビンの高値等が認められたので、雌雄で 30ppm（雄：4.2mg/kg 体重/日、雌：4.7mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

（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）を用いた経口（原体：0、100、300 及び 1000mg/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。

1000mg/kg 体重投与群の雌で網状赤血球数、脾比重量の増加が、300mg/kg 体重以上投与群の雌雄でメトヘモグロビン濃度の上昇、平均赤血球容積の上昇、肝クッパー細胞での色素沈着が、雌で血色素量の減少、赤血球数の減少が、100mg/kg 体重以上投与群の雌雄で平均赤血球血色素濃度の減少、Heinz 小体の増加が、雄で網状赤血球数の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、100mg/kg 体重/日投与群の雌雄で平均赤血球血色素濃度の減少、Heinz 小体等が認められたため、雌雄で 100mg/kg 体重/日未満であると考えられ

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) を用いた経口 [原体 : 10mg/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 52 週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。

雌雄で間質性肺炎、頭蓋咽頭管嚢胞、リンパ節洞内赤血球貧食 (比較対象が 52 週間慢性毒性試験の動物なので週齢が異なる) が、雄で白血球数の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びグルコースの上昇が、雌で無機リン値の低下、網状赤血球数の増加が認められた。

雌の網状赤血球数は変動範囲内 (0.1~3.2%) であり、雄の白血球数の増加は、先に実施した 1000mg/kg 体重群で白血球数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、雄のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びグルコースの上昇、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ため、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で 10mg/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 : 表 6 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 6 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

| 設定用量 (ppm) | 雌雄 | 200 | 2000 | 20000 |
|------------|----|------|------|-------|
| 検体摂取量 | 雄 | 17.5 | 174 | 1750 |
| | 雌 | 20.5 | 207 | 2000 |

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

20000ppm 投与群の雄において、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。20000ppm 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ため、投与の影響とは考えられなかった。

2000ppm 投与群の雌の第 4 週において、体温上昇がみられたが、単発的な発生であるため、投与の影響とは考えられなかった。

対照群及び 20000ppm 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。

本試験での無毒性量は、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ため、雌雄で 20000ppm (雄：1750mg/kg 体重/日、雌：2000mg/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)

1 1 . 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた経口 (原体 : 0、10、100 及び 1000mg/kg 体重/日) 投与による 52 週間慢性毒性試験が実施された。

1000mg/kg 体重投与群の雌雄でヘマトクリット値、赤血球数、総ビリルビンの増加、血色素量の減少及び肝褐色色素細胞沈着 (主としてクッパー細胞内へのヘモジデリン沈着) が、雄で平均赤血球容積、メトヘモグロビンの増加が、100mg/kg 体重以上投与群の雌雄で平均赤血球血色素濃度の減少、Howell-Jolly 小体、Heinz 小体及び脾洞うっ血の増加が、雄で網状赤血球数、脾比重量の増加が、10mg/kg 体重以上投与群の雌雄で胸骨及び大腿骨骨髓の造血亢進が認められた。10mg/kg 体重投与群で観察された造血亢進は、検体投与が 10mg/kg 投与群の赤血球に対し軽度の影響を与えていたことを示唆するが、他の赤血球関連項目 (ヘマトクリット値等) 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髓の明瞭な造血亢進がなかったことから、10mg/kg 投与群の所見は毒性とみなさなかった。

本試験における無毒性量は、100mg/kg 体重以上投与群の雌雄で平均赤血球血色素濃度の減少、Howell-Jolly 小体、Heinz 小体等が認められたため、雌雄で 10mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

(2) 慢性毒性 (52 週間) / 発がん性 (24 カ月間) 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 20000ppm : 表 7 参照) 投与による慢性毒性 (52 週間) / 発がん性 (24 カ月間) 併合試験が実施された。

表 7 ラット慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

| 設定用量 (ppm) | 雌雄 | 25 | 700 | 20000 |
|--------------|----|-----|------|-------|
| 検体摂取量 | 雄 | 1.1 | 30.6 | 884 |
| | 雌 | 1.4 | 39.5 | 1110 |

20000ppm 投与群の雌雄で平均赤血球血色素量の増加、Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体が、雄で小葉中心性肝細胞肥大の増加 (52 週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)、平均赤血球容積 (MCV) の増加、血色素量及び赤血球数の減少、網状赤血球数の増加が、雌で肝クッパー細胞色素沈着の増加が、700ppm 以上投与群の雌雄でメトヘモグロビン濃度の上昇が、雄で平均赤血球血色素濃度の減少、脾ヘモジデリン沈着の増加が、雌で MCV、血小板数、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 20000ppm のみ)、ヘマトクリット値、

血色素量及び赤血球数の減少、脾比重量の増加及び肝髄外造血亢進が認められた。腫瘍性病変については、各腫瘍発生への影響は見られなかった。

本試験における無毒性量は、700ppm 投与群の雌雄でメトヘモグロビン濃度の上昇等が認められたので、雌雄で 25ppm (雄：1.1mg/kg 体重/日、雌：1.4mg/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 7000ppm：表 8 参照)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 8 マウス発がん性試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

| 設定用量 (ppm) | 雌雄 | 30 | 450 | 7000 |
|------------|----|-----|------|------|
| 検体摂取量 | 雄 | 3.6 | 53.4 | 800 |
| | 雌 | 4.3 | 63.3 | 913 |

7000ppm 投与群の雌雄で網状赤血球数及びクッパー細胞色素沈着の増加が、雌では平均赤血球血色素量、腎皮質尿細管色素沈着及び脾比重量の増加、副腎皮髄質セロイドの沈着の減少、脾臓のうっ血が、450ppm 以上投与群の雌雄では、ヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数の減少、網状赤血球数の増加、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。腫瘍性病変については対照群と比べて統計学的有意差の認められたものはなかった。

本試験における無毒性量は、450ppm 投与群の雌雄で、網状赤血球数の増加、血液封入体(Heinz 小体、屈折小体及び突出小体)等が認められたので、雌雄で 30ppm(雄：3.6mg/kg 体重/日、雌：4.3mg/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 12000ppm：表 9 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 9 2 世代繁殖試験(ラット)投与量一覧 (mg/kg 体重/日)

| | | 1000ppm | 4000ppm | 12000ppm |
|-------------------|---|---------|---------|----------|
| P 世代 | 雄 | 74.2 | 298 | 895 |
| | 雌 | 84.0 | 337 | 1010 |
| F ₁ 世代 | 雄 | 97.8 | 390 | 1180 |
| | 雌 | 109 | 433 | 1310 |

親動物では、12000ppm 投与群の雌雄で脾へモジデリン沈着症が、雄で腎実重量 (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 (F₁) が、雌で子宮広間膜へモジデリン沈着の増加 (P)、小葉周辺性肝細胞脂肪変性 (F₁) が、4000ppm 以上投与群の雄で腎比重量の増加 (F₁) が、1000ppm 以上投与群の雌雄で脾比重量の増加 (P 及び F₁) が認められた。

4000ppm 以上投与群の雄 (F₁) 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本剤投与による影響ではないと考えられた。

児動物では 12000ppm 投与群の雌雄で生存児数の減少 (F₁: 哺育 14,21 日)、脾比重量の増加が、1000ppm 以上投与群の雌雄で (F₁ 雌の 1000 及び 4000ppm 投与群を除き) 肝比重量の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物の 1000ppm 投与群の雌雄で脾比重量の増加 (P 及び F₁) が、児動物の 1000ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が認められたので、親動物及び児動物の雌雄で 1000ppm 未満 (P 雄: 74.2mg/kg 体重/日未満、P 雌: 84.0mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄: 97.8mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌: 109mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。繁殖性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 1000mg/kg 体重/日)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では 250mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加及び摂餌量の増加が認められたものの、1000mg/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、母動物及び胎児で 1000mg/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)

ニュージーランド白色ウサギ(一群雌 22 匹)の妊娠 6~19 日に強制経口(原体:0、100、300 及び 1000mg/kg 体重/日)投与する発生毒性試験が実施された。

1000mg/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、300mg/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。

試験実施者は、300mg/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が統計学的に有意ではなく、毒性学的な意味はないと判断したが、申請者は、第 5 胸骨分節不完全骨化発生率の増加については、300 mg/kg 体重/日投与群、1000 mg/kg 体重/日投与群では、その背景データ範囲の上部にあり、検体投与の影響であると判断した。

本試験における無毒性量は、1000mg/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、300mg/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、母動物で 300mg/kg 体重/日、胎児で 100mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められない。(参照 42)

13. 遺伝毒性試験

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（表10）。

ノバルロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 43～45）

表10 遺伝毒性試験結果概要

| 試験 | 対象 | 投与量 (mg/kg 体重) | 結果 |
|-----------------|---------------------|--|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 (+/-S9) | <i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株 | 陰性 |
| | 染色体異常試験 (+/-S9) | ヒト培養リンパ球 | |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | 1250, 2500, 5000 (単回経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

・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。

ラットを用いた代謝試験において、投与後 168 時間では尿中に投与量の 0.6～19.9%、糞中に 76.0～95.4% 排出され、体内残留量は 0.1～4.3% 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、脾、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 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)アニリン及び 2,6-ジフルオロ安息香酸であった。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内においてほとんど代謝を受けないと考えられた。防護袋で覆ったりんご果実を用いた移行試験では移行は認められなかった。

Chl-¹⁴C-ノバルロンを 0.13mg/kg の用量で 3 種類の土壌を用いて半減期を求めたところ、20 で 5～12 日であった。主要分解物は 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]ウレアと同定され、半減期は 20 で 46～64 日であった。また、Dif-¹⁴C-ノバルロンの主要分解物は ¹⁴CO₂ 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。

水中光分解性試験によると、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。主な代謝物は 2,6-ジフルオロベンズアミドであった。

火山灰軽埴土、沖積埴土を用いてノバルロン及び 2 種類の分解物を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）を実施したところ、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含量として 6～43 日であった。

キャベツ、トマト、なす、りんご及びなし等を用いて、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。その結果、最高値は、376g ai/ha で 6 回散布し最終散布後 14 日目に収穫したなしの 1.95mg/kg であった。

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

ノバルロンの急性経口 LD₅₀ はラットで 5000mg/kg 体重超であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 4.2mg/kg 体重/日、イヌで 10mg/kg 体重/日と考えられた。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 1.1mg/kg 体重/日、イヌで 10mg/kg 体重/日、マウスで 3.6mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。ラット、イヌ及びマウスを用いた慢性毒性試験等でしばしば赤血球関連事項（ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球血色素濃度など）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 1000ppm（P 雄：74.2mg/kg 体重/日、P 雌：90.7mg/kg 体重/日、F₁ 雄：97.8mg/kg 体重/日、F₁ 雌：106mg/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学的所見が観察されたが、繁殖性に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験における無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 1000mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 300mg/kg 体重/日、胎児で 100mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

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を用いた小核試験の結果は全て陰性であり、ノバルロンに遺伝毒性はないものと考えられた。

各試験における無毒性量は表 11 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、より長期のラット慢性毒性/発がん性併合試験で 90 日間亜急性毒性試験で求められた最小毒性量の 4.2mg/kg 体重/日より小さい無毒性量が求められていること及び繁殖試験においても繁殖性に対する影響は認められず、その他の所見は他の毒性試験と同様のパターンであったので、ラット慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 1.1 mg/kg 体重/日を ADI 設定根拠とすることにした。

表 11 各試験における無毒性量

| 動物種 | 試験 | 無毒性量 | 最小毒性量 | 備考 ¹ |
|-----|--|--|--|---|
| マウス | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 雄：4.2mg/kg 体重/日 雌：4.7mg/kg 体重/日 | 雄：12.8mg/kg 体重/日 雌：15.2mg/kg 体重/日 | 雌雄：総ビリルビン濃度上昇、 雄でスルフヘモグロビンの高 値等 |
| | 18 カ月間 発がん性 試験 | 雄：3.6mg/kg 体重/日 雌：4.3mg/kg 体重/日 | 雄：53.4mg/kg 体重/日 雌：63.3mg/kg 体重/日 | 雌雄：網状赤血球数増加、血 液封入体（Heinz 小体、屈折 小体、突出小体）等 （発がん性は認められない） |
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 雄：4.2mg/kg 体重/日未満 雌：4.7mg/kg 体重/日未満 | 雄：4.2mg/kg 体重/日 雌：4.7mg/kg 体重/日 | 雄：ビリルビン値上昇 雌：赤血球数減少、ヘモジデ リン沈着増加 |
| | 90 日間 亜急性 神経毒性 試験 | 雄：1750mg/kg 体重/日 雌：2000mg/kg 体重/日 | 雄：1750mg/kg 体重/日超 雌：2000mg/kg 体重/日超 | 影響なし （神経毒性は認められない） |
| | 慢性毒性 (52 週間)/ 発がん性 (24 カ月間) 併合試験 | 雄：1.1mg/kg 体重/日 雌：1.4mg/kg 体重/日 | 雄：30.6mg/kg 体重/日 雌：39.5mg/kg 体重/日 | 雌雄：メトヘモグロビン濃度 上昇等 （発がん性は認められない） |
| | 2 世代繁 殖試験 | 親動物・児動物 P 雄：74.2mg/kg 体重/日未 満 P 雌：84.0mg/kg 体重/日未 満 F ₁ 雄：97.8mg/kg 体重/日 未満 F ₁ 雌：109mg/kg 体重/日未 満 | 親動物・児動物 P 雄：74.2mg/kg 体重/日 P 雌：84.0mg/kg 体重/日 F ₁ 雄：97.8mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：109mg/kg 体重/日 | 親動物の雌雄：脾比重量増加 児動物の雌雄：肝比重量増加 （繁殖毒性は認められない） |
| | 発生毒性 試験 | 母動物・胎児： 1000 mg/kg 体重/日 | 母動物・胎児： 1000 mg/kg 体重/日超 | 影響なし （催奇形性は認められない） |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 母動物： 300mg/kg 体重/日 胎児： 100mg/kg 体重/日 | 母動物： 1000mg/kg 体重/日 胎児： 300mg/kg 体重/日 | 母動物：体重増加抑制 胎児：第 5 胸骨分節不完全骨 化発生率の増加 （催奇形性は認められない） |

¹：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 | 最小毒性量 | 備考 ¹ |
|-----|------------------------------|--|------------------------------------|---|
| イヌ | 90日間 亜急性 毒性試験 (高用量) | 雄：100mg/kg 体重/日未満 雌：100mg/kg 体重/日未満 | 雄：100mg/kg 体重/日 雌：100mg/kg 体重/日 | 雌雄：平均赤血球血色素濃度減少、Heinz 小体等 |
| | 90日間 亜急性 毒性試験 (低用量) | 雄：10mg/kg 体重/日 雌：10mg/kg 体重/日 | 雄：10mg/kg 体重/日超 雌：10mg/kg 体重/日超 | 影響なし |
| | 52週間 慢性毒性 試験 | 雄：10mg/kg 体重/日 雌：10mg/kg 体重/日 | 雄：100mg/kg 体重/日 雌：100mg/kg 体重/日 | 雌雄：平均赤血球血色素濃度減少、Howell-Jolly 小体、Heinz 小体等 |

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量（ADI）を設定した。

| | |
|--------------|--------------------------|
| ADI | 0.011mg/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） | 52 週間（慢性毒性）/24 カ月間（発がん性） |
| （投与方法） | 混餌投与 |
| （無毒性量） | 1.1mg/kg 体重/日 |
| （安全係数） | 100 |

別紙 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 |
| トマト(施設) | 2 | EC | 85~137 | 4 | 1 | 0.32 | 0.21 |
| | | | | 4 | 3 | 0.33 | 0.21 |
| | | | | 4 | 7 | 0.32 | 0.23 |
| なす(施設) | 2 | EC | 78~89 | 4 | 1 | 0.15 | 0.10 |
| | | | | 4 | 3 | 0.17 | 0.08 |
| | | | | 4 | 7 | 0.07 | 0.04 |
| キャベツ(露地) | 2 | EC | 85 | 3 | 7 | 0.33 | 0.17 |
| | | | | 3 | 14 | 0.27 | 0.11 |
| | | | | 3 | 21 | 0.21 | 0.08 |
| はくさい(露地) | 2 | EC | 85 | 3 | 7 | 0.41 | 0.25 |
| | | | | 3 | 14 | 0.36 | 0.20 |
| | | | | 3 | 21 | 0.36 | 0.14 |
| てんさい(露地) | 2 | EC | 71 | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 |

< 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 | WDG | 365~399 | 3 | 14 | 0.88 | 0.67 |
| | 1 | | | 6 | 0 | 1.04 | 0.94 |
| | 1 | | | 6 | 3 | 0.91 | 0.79 |
| | 1 | | | 6 | 7 | 0.69 | 0.61 |
| | 18 | | | 6 | 14 | 1.15 | 0.61 |
| | 1 | | | 6 | 28 | 0.77 | 0.75 |
| りんご(露地) | 4 | WDG | 371~1156 ¹⁾ | 6 | 14 | 0.56 | 0.41 |
| なし(露地) | 1 | WDG | 364~385 | 6 | 0 | 0.86 | 0.74 |
| | 1 | | | 6 | 3 | 0.67 | 0.61 |
| | 1 | | | 6 | 7 | 0.53 | 0.51 |
| | 10 | | | 6 | 14 | 1.95 | 0.88 |
| | 1 | | | 6 | 28 | 0.30 | 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

・試験には全てマイクロカプセル剤を土壤に混和して用いた。

・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 ¹⁴C 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 好氣的土壌代謝試験(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 好氣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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 ヘキサ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-siryoku3.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-siryoku1-1.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-siryoku1-2.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年厚生労働省告示第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-siryoku1-1-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-siryoku1-4.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 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
 - 63 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
 - 64 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