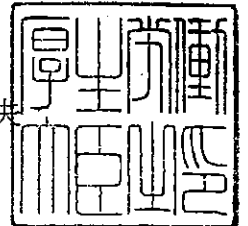


厚生労働省発食安第1004002号
平成 1 8 年 1 0 月 4 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 柳 澤 伯 夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ノバルロン

平成19年1月17日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 井上 達

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成18年10月4日厚生労働省発食安第1004002号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくノバルロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

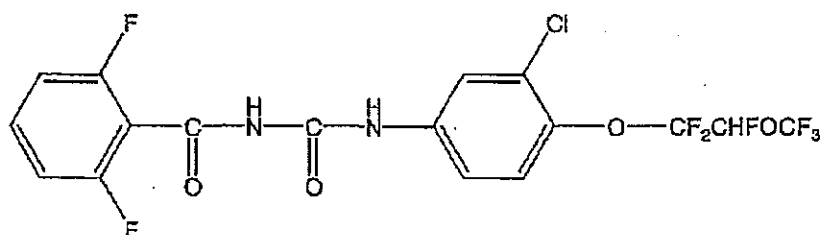
ノバルロン

1. 品目名：ノバルロン (Novaluron)

2. 用途：殺虫剤

ジフルベンゾイルウレア系殺虫剤である。鱗翅目、甲虫目、半翅目及び双翅目に属する様々な昆虫の幼虫に対して、活性を示す。アセチルグルコサミンの生成を阻害することにより、作用すると考えられる。

3. 化学名：(R S)-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



4. 構造式及び物性

分子式 $C_{17}H_9ClF_8N_2O_4$

分子量 492.7

水溶解度 0.003mg/1 (20°C)

分配係数 $\log Pow=4.3$

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

なお、本剤は、平成16年2月5日付け食安発第0205001号「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づき、りんご及びなしに設定されている残留基準の変更が要請されている。

(1) 国内における使用方法

作物名	適用病害虫名	使用方法							
		希釈倍数	散布液量 (L/10a)	使用 時期	使用回数※	方法			
キャベツ	コナガ	2,000～	100～300	収穫7日 前まで	3回以内	散布			
	アオムシ	3,000倍							
	ヨトウムシ	2,000倍							
なす	コナジラミ類	2,000倍	100～300	収穫前日 まで	4回以内		散布		
	オオタバコガ								
	マメハモグリバエ								
トマト	コナジラミ類	2,000倍	100～300	収穫前日 まで	4回以内			散布	
	オオタバコガ								
てんさい	ヨトウムシ	2,000～ 3,000倍	100～300	収穫7日 前まで	2回以内				散布

(2) 米国におけるりんご及びなしについての使用方法

7.5%ノバルロン顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	1回あたりの製剤 使用量 (g/10a)	使用時期	使用回数	使用方法
りんご なし	ハモグリガ類	123～370	収穫14日 前まで	3回以内	散布
	ナシキジラミ	247～493			
	コドリンガ	179～370 (東部) 280～493 (西部)			
	<i>Choristoneura rosaceana</i>	179～493			
	<i>Pandemis pyrusana</i>				
	<i>Argyrotaenia velutinana</i> <i>Archips argyrospila</i>	179～370			

	<i>Platynota flavedana</i>				
	<i>Platynota idaeusalis</i> リンゴシロヒメハマキ	179~370			
	ナシヒメソクイ	179~370			
	カスミカムシ リンゴシロヨコバイ	179~493			

使用量：1シーズンあたり 1.435 kg/10a 未満

(有効成分として、1シーズンあたり約 108 g/10a)

6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

ノバルロン

② 分析法の概要

試料を含水アセトニトリルで抽出した後、C18 ミニカラム及びNH₂ ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV 検出器) を用いて定量する。

定量限界 0.01ppm。

なお、米国においては、資料を含水メチルアルコールで抽出した後、NH₂ ミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (EC 検出器) を用いて定量する方法を採用している。

定量限界 0.05ppm

(2) 作物残留試験結果

① キャベツ

キャベツを用いた作物残留試験(2例)において、8.5%乳剤の2,000倍希釈液を3回散布(200L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は0.28, 0.32ppmであった。

② なす

なすを用いた作物残留試験(2例)において、8.5%乳剤の2,000倍希釈液を4回散布(183~210L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は0.12, 0.16ppmであった。

③ トマト

トマトを用いた作物残留試験(2例)において、8.5%乳剤の2,000倍希釈液を4回散布(200~323L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は0.16, 0.32ppmであった。

④ てんさい

てんさいを用いた作物残留試験(2例)において、8.5%乳剤の2,000倍希釈液を2

回散布 (300 L/10a) したところ、散布後 7~21 日の残留量はいずれも 0.01ppm 未満であった。

注 1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成 10 年 8 月 7 日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

また、米国において使用条件に適合した作物残留試験が 4 カ所において実施されており各地におけるノバルロンの平均残留量は 0.734ppm、0.774ppm、0.503ppm、0.670ppm であった。

なお、これらの試験結果の概要については、別紙 1 を参照。

7. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、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 号により食品安全委員会あて意見を求めたノバルロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.1 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 52 週間 (慢性毒性) / 24 ヶ月間 (発がん性)

安全係数：100

ADI : 0.011 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

コーデックス、米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において、ばれいしょ、りんご等に基準値が設定されており、オーストラリアにおいて綿実等に基準値が設定されている。また、本年国際基準がりんご、なし等に設定された。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ノバルロン本体

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

なお、別添中の「基準値現行」の欄において 0.02ppm の基準値を設定している農産物は、本来、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」（一律基準）である 0.01ppm で規制するところ、分析法の状況を考慮し、0.01ppm までの分析が困難と考えられたことから 0.02ppm の残留基準を設定したものである。今回、本剤については 0.01ppm までの分析が可能となったことから、0.02ppm の基準を削除し、一律基準 0.01ppm で規制することとした。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のノバルロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量（推定摂取量(EDI)）の ADI に対する比は、以下のとおりである。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。詳細な暴露評価は別添 3 参照。

	推定摂取量／ADI (%) ^{注)}
国民平均	21.6
幼小児（1～6 歳）	61.8
妊婦	21.9
高齢者（65 歳以上）	21.1

注) 作物残留試験成績がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMDI 試算を行った。なお、「牛の筋肉」等畜産物については、JMPR において評価がなされていることから、EDI 試算を行うにあたって、同評価に採用されている「管理試験の中央値 (STMR ; Supervised trial median residue)」を用い、国内の食品摂取量に基づき評価を実施した。本剤の評価に当たっては、食肉中の筋肉及び脂肪についてそれぞれの摂取比率を 80%、20% として試算した。また、高齢者における畜産物の摂取量は国民栄養調査結果の特別集計を依頼していなかったことから得られていないため、「国民平均」の値を用いた。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

我が国におけるノバルロン作物残留試験成績一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件 (申請範囲に限る。)				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ	2	8.5% 乳剤	2,000 倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21 日	圃場 A: 0.28 圃場 B: 0.32
なす	2	8.5% 乳剤	2,000 倍散布 200, 300L/10a	4回	1, 3, 7 日	圃場 A: 0.12 圃場 B: 0.16 (4回、3日)
トマト	2	8.5% 乳剤	2,000 倍散布 250L/10a	4回	1, 3, 7 日	圃場 A: 0.16 圃場 B: 0.32
てんさい	2	8.5% 乳剤	2,000 倍散布 300L/10a	2回	1, 3, 7 日	圃場 A: <0.01 圃場 B: <0.01

米国におけるノバルロン残留試験成績一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件 (申請範囲に限る。)				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
りんご	4	7.5% 顆粒水和剤	89 倍希釈 43.9~45.0L/10a	3回	14 日	0.734ppm
			93 倍希釈 46.8~47.0L/10a			0.774ppm
			96 倍希釈 48.1~49.9L/10a			0.503ppm
			98 倍希釈 49.9~50.2L/10a			0.670ppm

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現 行 ppm	登録 有 無	国際		作物残留試験成績 ppm	
				基準 ppm	外国 基準値 ppm		
米(玄米をいう)		0.02					
小麦		0.02					
大麦		0.02					
ライ麦		0.02					
とうもろこし		0.02					
そば		0.02					
その他の穀類		0.02					
大豆		0.02					
小豆類(いんげん、ささげを含む※)		0.02					
えんどう		0.02					
そらまめ		0.02					
らっかせい		0.02					
その他の豆類		0.02					
ばれいしょ	0.05	0.05		0.01	アメリカ	<0.01 (14data)	
さといも類(やつがしらを含む)	0.05	0.05			アメリカ		
かんしょ	0.05	0.05			アメリカ		
やまいも(長いもをいう)	0.05	0.05			アメリカ		
こんにやくいも		0.02					
その他のいも類	0.05	0.05			アメリカ		
てんさい	0.05	0.02	申			<0.01, <0.01	
さとうきび		0.02					
だいこん類(ラディッシュを含む)の根		0.02				0.28, 0.32	
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉		0.02					
かぶ類の根		0.02					
かぶ類の葉		0.02					
西洋わさび		0.02					
クレソン		0.02					
はくさい		0.02					
キャベツ	1	1	○	0.50	アメリカ		
芽キャベツ		0.02		0.50	アメリカ		
ケール		0.02		0.50	アメリカ		
こまつな		0.02					
きょうな		0.02					
ちんげんさい		0.02					
カリフラワー		0.02		0.50	アメリカ		
ブロッコリー		0.02		0.50	アメリカ		
その他のあぶらな科野菜		0.02		0.50	アメリカ		
ごぼう		0.02					
サルシフィー		0.02					
アーティチョーク		0.02					
チコリ		0.02					
エンダイブ		0.02					
しゅんぎく		0.02					
レタス(サラダ菜及びちしやを含む)		0.02					
その他のさく科野菜		0.02					
たまねぎ		0.02					
ねぎ(リーキを含む)		0.02					
にんにく		0.02					
にら		0.02					
アスパラガス		0.02					
わけぎ		0.02					
その他のゆり科野菜		0.02					
にんじん		0.02					
パースニップ		0.02					
パセリ		0.02					
セロリ		0.02					
みつば		0.02					
その他のせり科野菜		0.02					
トマト	1	1	○	0.02		0.15, 0.32	
ピーマン		0.02					

なす	0.5	0.5	○				0.12, 0.16
その他のなす科野菜		0.02					
きゅうり(ガーキンを含む)		0.02					
かぼちゃ(スカッシュを含む)		0.02					
しろうり		0.02					
すいか		0.02					
メロン類果実		0.02					
まくわうり		0.02					
その他のうり科野菜	0.05	0.05			0.05	アメリカ	
ほうれん草		0.02					
たけのこ		0.02					
オクラ		0.02					
しょうが	0.05	0.05			0.05	アメリカ	
未成熟えんどう		0.02					
未成熟いんげん		0.02					
えだまめ		0.02					
マッシュルーム		0.02					
しいたけ		0.02					
その他のきのこ類		0.02					
その他の野菜	0.05	0.05			0.05	アメリカ	
みかん		0.02					
なつみかん							
なつみかんの外果皮							
なつみかんの果実全体		0.02					
レモン		0.02					
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)		0.02					
グレープフルーツ		0.02					
ライム		0.02					
その他のかんきつ類果実		0.02					
りんご	3	1	申	3	2.0	アメリカ	0.734, 0.774, 0.503, 0.670
日本なし	3	1	申	3	2.0	アメリカ	
西洋なし	3	1		3	2.0	アメリカ	
マルメロ	3	1		3	2.0	アメリカ	
びわ	3	1		3	2.0	アメリカ	
もも		0.02					
ネクタリン		0.02					
あんず(アブリコットを含む)		0.02					
すもも(プルーンを含む)		0.02					
うめ		0.02					
おうとう(チェリーを含む)		0.02					
いちご		0.02					
ラズベリー		0.02					
ブラックベリー		0.02					
ブルーベリー		0.02					
クランベリー		0.02					
ハックルベリー		0.02					
その他のベリー類果実		0.02					
ぶどう		0.02					
かき		0.02					
バナナ		0.02					
キウイ		0.02					
パパイヤ		0.02					
アボカド		0.02					
パイナップル		0.02					
グアバ		0.02					
マンゴー		0.02					
パッションフルーツ		0.02					
なつめやし		0.02					
その他の果実		0.02					
ひまわりの種子		0.02					
ごまの種子		0.02					
べにばなの種子		0.02					
綿実	1	1		0.5			
なたね		0.02					
その他のオイルシード		0.02					

ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶		0.02				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				
その他のスパイス	0.05	0.05				
その他のハーブ	0.05	0.05				
牛の筋肉	0.7	0.6	0.7	0.60	アメリカ	
豚の筋肉	0.7	0.01	0.7	0.01	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類の筋肉	0.7	0.6	0.7	0.60	アメリカ	
牛の脂肪	10	10	10	11	アメリカ	
豚の脂肪	10	0.05	10	0.05	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類の脂肪	10	10	10	11	アメリカ	
牛の肝臓	0.7	1	0.7	1.0	アメリカ	
豚の肝臓	0.7	0.01	0.7	0.01	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類の肝臓	0.7	1	0.7	1.0	アメリカ	
牛の腎臓	0.7	1	0.7	1.0	アメリカ	
豚の腎臓	0.7	0.01	0.7	0.01	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類の腎臓	0.7	1	0.7	1.0	アメリカ	
牛の食用部分	0.7	0.6	0.7	0.60	アメリカ	
豚の食用部分	0.7	0.01	0.7	0.01	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類の食用部分	0.7	0.6	0.7	0.60	アメリカ	
乳	0.4	1	0.4	1.0	アメリカ	
鶏の筋肉	0.01	0.03	0.01	0.03	アメリカ	
その他の家きんの筋肉	0.01	0.03	0.01	0.03	アメリカ	
鶏の脂肪	0.01	0.4	0.01	0.40	アメリカ	
その他の家きんの脂肪	0.01	0.4	0.01	0.4	アメリカ	
鶏の肝臓	0.01	0.04	0.01	0.04	アメリカ	
その他の家きんの肝臓	0.01	0.04	0.01	0.04	アメリカ	
鶏の腎臓	0.01	0.04	0.01	0.04	アメリカ	
その他の家きんの腎臓	0.01	0.04	0.01	0.04	アメリカ	
鶏の食用部分	0.01	0.04	0.01	0.04	アメリカ	
その他の家きんの食用部分	0.01	0.04	0.01	0.04	アメリカ	
鶏の卵	0.01	0.05	0.01	0.05	アメリカ	
その他の家きんの卵	0.01	0.05	0.01	0.05	アメリカ	

※: いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙3)

ノバルロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 推定一日摂取量	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) 推定一日摂取量	妊婦 TMDI	妊婦 推定一日摂取量	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) 推定一日摂取量
ばれいしよ	0.05	0.01	1.8	0.4	1.4	0.3	2.0	0.4	1.1	0.2
さといも類(やつがしらを含む)	0.05	0.05	0.6	0.6	0.9	0.9	0.4	0.4	0.3	0.3
かんしよ	0.05	0.05	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.9	0.9
やまいも(長いも)	0.05	0.05	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
その他のいも類	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.05	0.01	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
キャベツ	1	0.3	22.8	6.8	19.9	6.0	22.9	6.9	9.8	2.9
トマト	1	0.24	24.3	5.8	18.9	4.5	24.5	5.9	16.9	4.1
なす	0.5	0.14	2.0	0.6	2.9	0.8	1.7	0.5	0.5	0.1
その他のうり科野菜	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
しょうが	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.05	0.05	0.0	0.6	0.0	0.6	0.0	0.5	0.0	0.5
りんご	3	0.65	105.9	22.9	106.8	23.1	90.0	19.5	108.6	23.5
日本なし	3	0.65	15.3	3.3	15.3	3.3	15.9	3.4	13.2	2.9
西洋なし	3	0.65	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
マルメロ	3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
びわ	3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
綿実	1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のスパイス	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	筋肉0.7/ 脂肪10	筋肉0.19/ 脂肪4.1	562.0	54.6	562.0	55.5	597.0	58.0	324.0	31.5
陸棲哺乳類の内臓	0.7	0.26	0.9	0.3	0.9	0.3	0.6	0.2	0.4	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.4	0.2	57.1	28.5	57.1	28.5	73.2	36.6	78.8	39.4
家禽の肉類	0.01	0.005	8.1	0.1	8.1	0.1	6.5	0.1	7.4	0.1
家禽の卵類	0.01	0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	1.5	0.0
計			805.0	126.5	798.4	125.9	838.8	134.1	564.5	107.4
ADI比(%)			137.3	21.6	133.9	21.1	137.1	21.9	324.8	61.8

※: 個別の作物残留試験成績がなく、基準値(案)の数値を用いたものは(・)を入れた。

※※: 「牛の筋肉」等畜産物については、TMDI計算では「牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉及び脂肪」等の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗した。また、高齢者における畜産物の摂取量は国民栄養調査結果の特別集計を依頼していなかったことから得られていないため、「国民平均」の値を用いた。

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

EDI: 推定1日摂取量 (Estimate Daily Intake)

(答申案)

ノバルロン

食品名	残留基準値 案 ppm
ばれいしょ	0.05
さといも類(やつがしらを含む)	0.05
かんしょ	0.05
やまいも(長いもをいう)	0.05
その他のいも類(注1)	0.05
てんさい	0.05
その他のうり科野菜(注2)	0.05
しょうが	0.05
その他の野菜(注3)	0.05
りんご	3
日本なし	3
西洋なし	3
マルメロ	3
びわ	3
その他のスパイス(注4)	0.05
その他のハーブ(注5)	0.05
牛の筋肉	0.7
豚の筋肉	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物(注6)の筋肉	0.7
牛の脂肪	10
豚の脂肪	10
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	10

ノバルロン(つづき)

食品名	残留基準値 案 ppm
牛の肝臓	0.7
豚の肝臓	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.7
牛の腎臓	0.7
豚の腎臓	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.7
牛の食用部分	0.7
豚の食用部分	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.7
乳	0.4
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん(注7)の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

(注1) その他のいも類とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにゃく以外のものをいう。

(注2) その他のうり科野菜とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

(注3) その他の野菜とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

(注4) その他のスパイスとは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

(注5) その他のハーブとは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

(注6) その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(注7) その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

(参考)

これまでの経緯

平成13年11月28日	農薬登録申請
平成15年10月29日	厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成15年11月6日	第18回食品安全委員会（要請事項説明）
平成15年11月12日	第2回食品安全委員会農薬専門調査会
平成15年11月20日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成15年12月24日	食品安全委員会（報告）
平成15年12月25日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成16年6月4日	残留農薬基準告示
平成16年7月5日	初回農薬登録
平成17年1月13日	農薬登録申請（適用拡大）
平成17年2月18日	インポートトレランスの申請
平成17年2月28日	厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年3月3日	第84回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年7月20日	第33回食品安全委員会農薬専門調査会
平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成18年7月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成18年7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年8月28日	第2回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成18年9月7日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成18年10月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成18年10月26日	食品安全委員会（報告）
平成18年10月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成18年12月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○井上 達 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長 |
| 井上 松久 | 北里大学医学部教授 |
| 大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 小沢 理恵子 | 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事（化学部） |
| 志賀 正和 | 社団法人農林水産先端技術産業振興センター企画調査部 調査役 |
| 下田 実 | 東京農工大学農学部獣医学科・家畜薬理学教室教授 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 中澤 裕之 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |

(○：部会長)

ノバルロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に対して
寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月厚生省告示第 370 号）の一部改正（食品中の農薬ノバルロンの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 2 月 5 日～平成 19 年 3 月 6 日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 2 月 13 日～平成 19 年 4 月 14 日

2. 現在までに寄せられた意見数

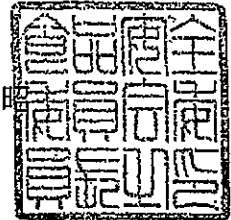
なし



府食第 845 号
平成 18 年 10 月 26 日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅晴



食品健康影響評価の結果の通知について

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 号をもって貴省から当委員会に対して求められたノバルロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ノバルロンの一摂取許容量を 0.011 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ノバルロン

(第2版)

2006年10月

食品安全委員会

目次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
・ 要約	5
I. 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
II. 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
Ⅲ.	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）
2006年9月7日より2006年10月6日 国民からの意見聴取
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）

<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。

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]aminocarbonyl]-2,6-difluorobenzamide

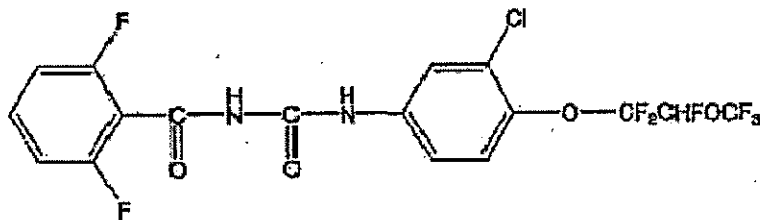
4. 分子式

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 パイオテック(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。

II. 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 ($\text{Chl-}^{14}\text{C}$ -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 ($\text{Dif-}^{14}\text{C}$ -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 $\text{Chl-}^{14}\text{C}$ -ノバルロンを 2mg/kg 体重 (低用量) 又は 1000mg/kg 体重 (高用量)、 $\text{Dif-}^{14}\text{C}$ -ノバルロンを低用量でそれぞれ単回、また $\text{Chl-}^{14}\text{C}$ -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、 $\text{Chl-}^{14}\text{C}$ -ノバルロン単回投与では 5~8 時間後に $0.03\sim 0.04\ \mu\text{g/g}$ (低用量)、2~5 時間後に $1.86\sim 3.01\ \mu\text{g/g}$ (高用量)、反復投与では 2~8 時間後に $0.04\sim 0.05\ \mu\text{g/g}$ 、 $\text{Dif-}^{14}\text{C}$ -ノバルロンの低用量単回投与では 8 時間後に $0.04\sim 0.05\ \mu\text{g/g}$ 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 $\text{LogPow}(4.3)$ 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 $1/5\sim 1/10$ 程度であった。

$\text{Chl-}^{14}\text{C}$ -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。 $\text{Dif-}^{14}\text{C}$ -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。 $\text{Dif-}^{14}\text{C}$ -ノバルロンは $\text{Chl-}^{14}\text{C}$ -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。

$\text{Chl-}^{14}\text{C}$ -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。 $\text{Dif-}^{14}\text{C}$ -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°C、粘土は 10°C 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°C) 及び 20 (10°C)、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°C) 及び 110 (10°C)、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 (壤土、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°C 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°C 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°C 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°C 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℃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℃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

	沖積埴壤土	25 日	38 日
--	-------	------	------

注) 代謝物 ①1-[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
②2,6-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 (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 (μ g/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μ g/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μ g/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μ g/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)。

- ・「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 (μ g/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

ヘキソバルビタール 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髓外造血亢進、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、肝の髓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のため、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つた。

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、肝臓へ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）

1 2. 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	90.7	361	1080

F ₁ 世代	雄	97.8	390	1180
	雌	106	418	1250

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、精巣上体及び精囊比重量の減少 (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: 90.7mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄: 97.8mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌: 106mg/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	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> TA100, TA98, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	313~5000 μ g/7 ^h 点 (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト培養リンパ球 40~1000 μ g/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス雌雄各 5 匹	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°C 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°C 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 ¹
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：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：3.6 雌：4.3	雄：53.4 雌：63.3	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：4.2 未満 雌：4.7 未満	雄：4.2 雌：4.7	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：1750 雌：2000	雄：1750 超 雌：2000 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：1.1 雌：1.4	雄：30.6 雌：39.5	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：74.2 未満 P 雌：90.7 未満 F ₁ 雄：97.8 未満 F ₁ 雌：106 未満	親動物・児動物 P 雄：74.2 P 雌：90.7 F ₁ 雄：97.8 F ₁ 雌：106	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	母動物・胎児： 1000 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： 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 化発生率の増加 (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：100 未満 雌：100 未満	雄：100 雌：100	雌雄：平均赤血球血色素濃度 減少、Heinz 小体等

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

食品安全委員会は、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1.1 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	0.011mg/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
 ・全てのデータが検出限界以下の場合に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/ovaluron/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 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