

表 21 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	74.2	298	895
		雌	90.7	361	1,080
	F ₁ 世代	雄	97.8	390	1,180
		雌	106	418	1,250

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

4,000 ppm 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(1415.4~2387.6×10⁶/mL)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認められず、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。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で脾比重量の増加、児動物では 1,000 ppm 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で 1,000 ppm (P 雄: 74.2 mg/kg 体重/日、P 雌: 90.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 97.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 106 mg/kg 体重/日) 未満であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 40)

表 22 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 脾ヘモジデリン沈着増加 腎絶対重量増加 精巣上体及び精嚢比重量減少 肝小葉像明瞭 脾腫大 	<ul style="list-style-type: none"> 脾及び子宮広間膜ヘモジデリン沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾ヘモジデリン沈着増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 脾ヘモジデリン沈着増加 小葉周辺性肝細胞脂肪変性増加
	4,000 ppm 以上			<ul style="list-style-type: none"> 腎比重量増加 	
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加
児動物	12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数減少 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数減少 脾及び肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数減少 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 生存児数減少 脾比重量増加
	4,000 ppm 以上		4,000 ppm 以下 毒性所見なし		
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 		<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加

(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 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 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が、1,000 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認められなかった。

胎児にも検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

1,000 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 (3.30~16.9%) の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、1,000 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

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。

試験結果は表 23 に示されており、すべて陰性であったことから、ノバルロンに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 43~45)

表 23 遺伝毒性試験結果概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100、TA98、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト培養リンパ球	40~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、1,250、2,500、5,000 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. 食品健康影響評価

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、次いで肝臓、膵臓、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基とジフルオロフェニル基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、じゃがいも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りんご果実を用いた試験でも移行は認められなかった。

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。

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 (RBC 関連項目) 及び肝臓に認められた。血液に認められた影響については、ノバルロンの代謝物を介して、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。神経毒性、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 24 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/日を一日摂取許容量 (ADI) の設定根拠とすることとした。

表 24 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 ³
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 減少等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	雄：1,750 雌：2,000	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (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：MetHb 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： 1,000	母動物及び胎児： －	母動物及び胎児：毒性所見な 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：網状赤血球数増加、赤 血球封入体増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：300 胎児：100	母動物：1,000 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①	雄：－ 雌：－	雄：100 雌：100	雌雄：MCHC 減少、Heinz 小体増加等

³：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 ³
	90日間 亜急性毒性 試験②	雄：10 雌：10	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	雄：10 雌：10	雄：100 雌：100	雌雄：MCHC 減少、Heinz 小体増加等

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた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	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与 (処理) 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 (栽培形態) 実施年度	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	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01
キャベツ (露地) 2001年度	2	EC	85	3	7	0.33	0.17
					14	0.27	0.11
					21	0.21	0.08
トマト (施設) 2000年度	2	EC	85~137	4	1	0.32	0.21
					3	0.33	0.21
					7	0.32	0.23
ミニトマト (施設) 2005年度	2	EC	106~128	4	1	0.67	0.50
					3	0.73	0.50
					7	0.60	0.42
ピーマン (施設) 2004年度	2	EC	57	4	1	0.24	0.18
					3	0.18	0.14
					7	0.11	0.10
なす (施設) 2000年度	2	EC	78~89	4	1	0.15	0.10
					3	0.17	0.08
					7	0.07	0.04
いちご (施設) 2002年度	2	EC	85~119	4	1	0.85	0.73
					3	0.86	0.64
					7	0.72	0.58
ふき (施設) 2007年度	2	EC	128	2	7	0.50	0.42
					14	0.32	0.27
					21	0.16	0.13

・北米の圃場の試験

作物名 (栽培形態)	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

・ 韓国の圃場の試験

作物名 (分析部位) 実施年	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
とうがらし 2005年	1	SC	100	3	1	0.28	0.27
				3	3	0.24	0.22
				3	5	0.21	0.20
				3	7	0.10	0.09
とうがらし (葉) 2005年	1	SC	100	3	1	11.6	11.2
				3	3	9.74	9.45
				3	5	8.63	7.79
				3	7	4.26	4.14

注) EC:乳剤、WDG:顆粒水和剤、SC:フロアブル
 ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<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）、