

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8に示されている。(参照16~25)

表8 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)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	ヘキサバル ピタール 睡眠	ICR マウス	雄 5 雌 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/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、 大腿動脈流量・抵抗、呼 吸数、呼気量	ビーグ ル犬	雌 4	0、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
自律 神経系	血圧、心拍 数、瞬膜	ネコ	雄 4	0、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
消化 器系	小腸炭末輸 送能	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 10	0、500、 1,000、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
協調歩行		ICR マウス	雌 10	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎 機能	尿/電解質 排泄	SD ラット	雄 8	0、500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/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 (<i>in vitro</i>)	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL	1.0 mg/mL において非常に弱い溶血作用。
	血液凝固	Wistar ラット	雄 12	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

8. 急性毒性試験

ノバルロン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 26～28）

表 9 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	>5,000	>5,000	立毛、円背位
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	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 ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚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、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	8.3	819	1,670
	雌	4.7	8.9	871	1,820

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で T.Bil 増加、雌で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 32）

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・脾絶対重量増加	・尿量増加
10,000 ppm 以上	・Hb 及び RBC 減少、網状赤血球数及び MetHb 増加 ・脾髄外造血亢進 ・脾ヘモジデリン沈着増加	・網状赤血球数及び MetHb 増加 ・脾絶対及び比重量 ² 増加 ・脾髄外造血亢進 ・肝髄外造血亢進、クッパー細胞色素沈着増加
100 ppm 以上		・Hb 及び Ht 減少
50 ppm 以上	・T.Bil 増加	・RBC 減少 ・脾ヘモジデリン沈着増加

（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、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	12.8	136	1,390
	雌	4.7	15.2	136	1,490

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

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）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・小葉周辺性肝細胞肥大	
1,000 ppm 以上	・脾絶対及び比重量増加 ・RBC 及び Ht 減少	・脾絶対及び比重量増加 ・網状赤血球数増加
100 ppm 以上	・T.Bil 増加 ・MetHb 減少、スルフヘモグロ ビン増加	・T.Bil 増加 ・RBC 及び Ht 減少
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

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 1,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

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、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 34）

表 14 90 日間亜急性毒性試験（イヌ、高用量）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日		・網状赤血球数増加 ・脾絶対及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日 以上	・MetHb 及び MCV 増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加	・MetHb 及び MCV 増加、Hb 及び RBC 減少 ・肝クッパー細胞色素沈着増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・MCHC 減少、Heinz 小体及び 網状赤血球数増加	・MCHC 減少、Heinz 小体増加

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

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貪食（比較対照が 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、網状赤血球数増加が認められた。

雌の網状赤血球数増加は変動範囲内(0.1~3.2%)であり、雄のWBCの増加は、先に実施した1,000 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同年齢のイヌ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、2,000及び20,000 ppm:平均検体摂取量は表15参照)投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表15 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	17.5	174	1,750
	雌	20.5	207	2,000

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つた。

20,000 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つた。20,000 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つたので、投与の影響とは考えられなかつた。

2,000 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つた。

対照群及び20,000 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)及び坐骨神経(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つた。

本試験において、神経行動障害及び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つたので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量20,000 ppm(雄:1,750 mg/kg体重/日、雌:2,000 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)

1.1. 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 1,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた MCHC 減少及び雄で認められた 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。また、雌雄で認められた胸骨及び大腿骨骨髓の造血亢進は、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、脾臓及び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、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 減少、Heinz 小体増加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)

表 16 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び RBC 減少傾向、Hb 減少、MCV 及び MetHb 増加 ・ T.Bil 増加 ・ 肝褐色色素細胞沈着増加* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び RBC 減少傾向 ・ 網状赤血球数増加 ・ T.Bil 増加 ・ 肝褐色色素細胞沈着増加*
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ 網状赤血球数増加 ・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾洞うっ血増加 ・ 胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加 ・ 脾洞うっ血増加 ・ 胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 主としてクッパー細胞内へのヘモジデリン沈着

(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 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 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 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	700 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	30.6	884
	雌	1.4	39.5	1,110

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

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 MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (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。(参照 38)

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH、MCV 及び網状赤血球数増加、Hb 及び RBC 減少 ・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 増加 ・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着増加 ・ 腎皮質尿細管色素沈着頻度増加
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加、MCHC 減少 ・ 脾へモジデリン沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb、MCV、PLT 及び網状赤血球数増加、Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 脾比重量増加
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 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

(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 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 参照)

投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 19 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	450 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.6	53.4	800
	雌	4.3	63.3	913

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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増加、赤血球封入体増加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)

表 20 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・肝クッパー細胞色素沈着増加	・MCH 増加 ・肝比重量増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加 ・腎皮質尿管色素沈着増加 ・副腎皮髄質セロイド沈着減少 ・脾うっ血増加
450 ppm 以上	・RBC、Ht、Hb 減少 ・網状赤血球数増加 ・赤血球封入体 (Heinz 小体、屈折小体、突出小体) 増加 ・脾腫大 ・脾髄外造血亢進 ・脾ヘモジデリン沈着増加 ・脾うっ血増加	・RBC、Ht、Hb 減少 ・網状赤血球数増加 ・赤血球封入体 (Heinz 小体、屈折小体、突出小体) 増加 ・脾比重量増加 ・脾腫大 ・脾及び肝髄外造血亢進 ・脾ヘモジデリン沈着増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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、1,000、4,000 及び 12,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-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）、

- 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-bunshyo-33.pdf>)
 - 47 第 18 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai18/index.html>)
 - 48 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai2/index.html>)
 - 49 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunshyo-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 (URL : <http://www.acis.go.jp/syouroku/novaluron/index.html>)
 - 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、未公表
 - 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
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/uke-170214-novaluron.pdf>)
 - 56 第 84 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai84/index.html>)
 - 57 第 33 回食品安全委員会農薬専門調査会
(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

- (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-novaluron-180718.pdf>)
- 60 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 61 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai2/index.html)
- 62 食品健康影響評価の結果の通知について
(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 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-190626.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 (URL : <http://www.acis.go.jp/syouroku/novaluron/index.html>)
- 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 第 196 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai196/index.html>)
- 68 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai23/index.html)
- 69 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-novaluron-190906.pdf>)
- 70 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 20 年 4 月 30 日付、厚生労働省告示第 296 号）
- 71 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-novaluron-201209.pdf>)
- 72 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、2008 年、未公表
- 73 ノバルロン 10%SC の作物（唐辛子）残留性試験報告書：韓国三共公農業研究所、2005 年、未公表
- 74 ノバルロンの作物残留試験成績（ふき）：（株）エス・ディー・エス バイオテック、2007 年、未公表
- 75 第 266 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai266/index.html>)
- 76 第 47 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai47/index.html)
- 77 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
- 78 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
- 79 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