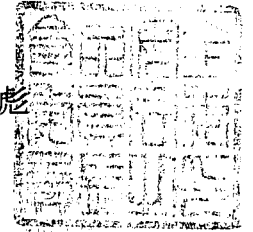


資料 3-7-3

府 食 第 849 号
平成 19 年 9 月 6 日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 6 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0625002 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

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

農薬評価書

ノバルロン

(第3版)

2007年9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	- 4 -
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	- 4 -
・ 要約	- 6 -
I. 評価対象農薬の概要	- 7 -
1. 用途	- 7 -
2. 有効成分の一般名	- 7 -
3. 化学名	- 7 -
4. 分子式	- 7 -
5. 分子量	- 7 -
6. 構造式	- 7 -
7. 開発の経緯	- 7 -
II. 試験結果概要	- 8 -
1. 動物体内運命試験	- 8 -
2. 植物体内運命試験	- 9 -
(1) キャベツ	- 9 -
(2) ジャガイモ	- 9 -
(3) リンゴ	- 9 -
3. 土壌中運命試験	- 10 -
(1) 好氣的土壌中運命試験 (分解経路)	- 10 -
(2) 好氣的土壌中運命試験	- 11 -
(3) 土壌吸着試験	- 11 -
4. 水中運命試験	- 11 -
(1) 加水分解試験	- 11 -
(2) 水中光分解試験 (蒸留水、自然水)	- 11 -
(3) 水中光分解試験 (緩衝液)	- 11 -
(4) 水中光分解試験 (自然水)	- 12 -
5. 土壌残留試験	- 12 -
6. 作物残留試験	- 12 -
7. 一般薬理試験	- 13 -
8. 急性毒性試験	- 14 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 14 -
10. 亜急性毒性試験	- 15 -
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	- 15 -
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	- 15 -

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、高用量)	- 16 -
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、低用量)	- 16 -
(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	- 16 -
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 17 -
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	- 17 -
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	- 17 -
(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	- 18 -
1 2. 生殖発生毒性試験	- 19 -
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	- 19 -
(2) 発生毒性試験 (ラット)	- 19 -
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 20 -
1 3. 遺伝毒性試験	- 20 -
III. 総合評価	- 21 -
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	- 24 -
・別紙 2 : 検査値等略称	- 25 -
・別紙 3 : 作物残留試験成績	- 26 -
・参照	- 27 -

<審議の経緯>

第1版関係

- 2003年 10月 23日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準設定依頼（新規：きゃべつ、なす）
- 2003年 10月 29日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安第1029001号）、同接
受（参照1～46）
- 2003年 11月 6日 食品安全委員会第18回会合（要請事項説明）（参照47）
- 2003年 11月 12日 農薬専門調査会第2回会合（参照48）
- 2003年 11月 20日 食品安全委員会第20回会合（報告）
- 2003年 11月 20日より12月17日 国民からの意見・情報の募集
- 2003年 12月 24日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2003年 12月 25日 食品安全委員会第25回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照49）
- 2004年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照50）
- 2004年 7月 5日 初回農薬登録

第2版関係

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

第3版関係

- 2007年 6月 13日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準設定依頼（ミニトマト、ピーマン、いちご）
- 2007年 6月 25日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請（厚生労働省発食安第 0625002 号）（参照
64～66）
- 2007年 6月 26日 同接受
- 2007年 6月 28日 食品安全委員会第 196 回会合（要請事項説明）（参照 67）
- 2007年 7月 27日 農薬専門調査会幹事会第 23 回会合（参照 68）
- 2007年 9月 4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
- 2007年 9月 6日 食品安全委員会第 205 回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*：2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清

上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

要 約

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤である「ノバルロン」(IUPAC : (RS)-1-[3クロロ・4-(1,1,2-トリフルオロ・2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(キャベツ、ジャガイモ及びりんご)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

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

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ノバルロン

英名：novaluron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS(No.116714-46-6)

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

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

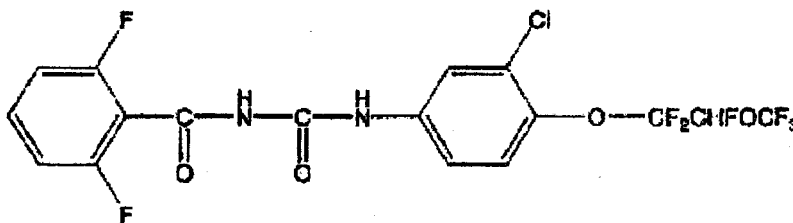
4. 分子式

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 社により開発されたベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤であり、アセチルグルコサミンの生成を阻害し、脱皮阻害効果を発揮する。

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

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

II. 試験結果概要

各種運命試験 (II. 1~4) は、ノバルロンのクロロフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものの (Chl- ^{14}C ・ノバルロン) 及びジフルオロフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものの (Dif- ^{14}C ・ノバルロン) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ノバルロンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

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

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

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

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

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

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

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

2. 植物体内運命試験

(1) キャベツ

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

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

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

(2) ジャガイモ

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

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

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

(3) りんご

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

し、検体として葉と果実を採取し、ノバルロンの植物体内運命試験が行われた。

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

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

(参照 5)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 (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 (英国) に添加し、181 日間インキュベーションし、ノバルロンの好氣的土壌中運命試験が行われた。

抽出放射能は時間とともに減少し、181 日後では Chl-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%TAR 及び 61.7%TAR 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 日後以降で 10%TAR 以上であり、一部残留試料について分画した結果は土壌中結合残留物の 65%がフミン画分、6%がフルボ酸画分、その他はフミン酸画分であった。Dif-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%TAR 未満であった。Chl-¹⁴C・ノバルロンの主要分解物は分解物 C と同定され、この分解物は 7 日後に最大 18.1%TAR となり、120 日後では 4.9%TAR となった。他の分解物は分解物 D であり、14 日後以降で約 5%TAR 認められた。Dif-¹⁴C・ノバルロンの主要分解物は CO₂ であり、最大で 26.5%TAR 生成した。揮発性物質の生成は Chl-¹⁴C・ノバルロン処理区では顕著でなく、4.3%TAR (120 日) が最大であった。Dif-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、59 日後以降は約 20%TAR でほぼ一定となり、181 日で 26.5%TAR (累積) であった。他の分解物は分解物 A であったが、その量はわずかであり、さらに 6 種類の未同定分解物が 3.6%TAR 以下で検出された。

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

(2) 好氣的土壤中運命試験

Chl-¹⁴C・ノバルロンを 0.13mg/kg の用量で粘土、砂壤土及びシルト質埴壤土（英国）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、シルト質埴壤土でのノバルロンの推定半減期はそれぞれ 12 日（20℃）及び 20 日（10℃）、10 日、5 日であり、主要分解物である分解物 C の推定半減期はそれぞれ 50 日（20℃）及び 110 日（10℃）、46 日及び 64 日であった。（参照 7）

(3) 土壤吸着試験

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

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

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

(2) 水中光分解試験（蒸留水、自然水）

オートクレーブ滅菌した蒸留水又は除菌ろ過した自然水（大阪まさんだ池）に、ノバルロンを 1.99 μg/L の濃度になるように処理し、25.0～25.5℃で 7 日間キセノンランプ光（光強度：56.7～62.2 W/m²、波長：280～800 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。

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

(3) 水中光分解試験（緩衝液）

Chl-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 日間キセノンランプ光（光強度：42.8～49.2 W/m²、波長：290～400 nm）を照射し、水中光分解試験が行われた。

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

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

(4) 水中光分解試験 (自然水)

Chl-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(光強度:39.1W/m²、波長:300~400nm)を照射し、ノバルロンの水中光分解試験が行われた。照射溶液中でのノバルロンは試験終了時に約 42%TAR 残存し、の推定半減期は、東京(北緯 35°)の春期太陽光に換算して 31.3 日であった。分解物 B が 19.4%TAR を占め、他の分解物は少量であった(回収された放射能の 10%以下)。ノバルロンは暗所対照溶液中でもわずかに分解し、7 日間のインキュベーション後には約 73%TAR を占めていた。

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

5. 土壌残留試験

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

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

表 1 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	土壌	推定半減期	
		ノバルロン	ノバルロン+分解物
圃場試験	火山灰埴壤土	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

6. 作物残留試験

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

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

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

表 2 食品中より摂取されるノバルロンの推定摂取量

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

注) ・残留値は、予想される使用時期・使用回数の内、最大の残留を示す試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙3)。

- ・「ff」：平成10年~12年の国民栄養調査(参照 69~71)の結果に基づく農産物摂取量(g/人日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたノバルロンの推定摂取量(μg/人日)
- ・てんさいは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

7. 一般薬理試験

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

表 3 一般薬理試験概要

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

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

8. 急性毒性試験

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

ノバルロンの急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 5.15 mg/L 超であった。(表 4) (参照 26~28)

表 4 急性毒性試験結果概要 (原体)

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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