

（案）

農薬評価書

ニトラピリン

2007年3月14日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

- ・ 目次
- ・ 審議の経緯
- ・ 食品安全委員会委員名簿
- ・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿
- ・ 要約

- ・ 評価対象農薬の概要
 - 1. 用途
 - 2. 有効成分の一般名
 - 3. 化学名
 - 4. 分子式
 - 5. 分子量
 - 6. 構造式
 - 7. 開発の経緯

- ・ 毒性等に関する科学的知見
 - 1. 動物体内運命試験
 - (1) 代謝試験(ラット)
 - (2) 代謝試験(マウス)
 - (3) 皮膚浸透性試験(ラット)
 - (4) その他の知見
 - 2. 植物体内運命試験
 - 3. 土壌中運命試験
 - (1) 土壌中運命試験(好氣的条件、嫌氣的条件)
 - (2) 土壌吸着試験
 - 4. 水中運命試験
 - 5. 土壌残留試験
 - 6. 作物残留試験
 - 7. 後作物残留試験
 - 8. 急性毒性試験
 - 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性
 - 10. 亜急性毒性試験
 - (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)
 - (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)
 - (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)
 - (4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)
 - 11. 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)
 - (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)
 - (3) 2年間発がん性試験(マウス)
 - (4) 2年間発がん性試験(マウス)
 - 12. 生殖発生毒性試験
 - (1) 2世代繁殖試験(ラット)
 - (2) 発生毒性試験(ラット)
 - (3) 発生毒性試験(ラット)
 - (4) 発生毒性試験(ウサギ)
 - (5) 発生毒性試験(ウサギ)
 - 13. 遺伝毒性試験

- ・ 総合評価
- ・ 別紙 1：検査値等略称
- ・ 参照

1 < 審議の経緯 >

- 2005年 11月29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2006年 12月18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1218011号)(参照8)
- 2006年 12月19日 同接受
- 2006年 12月21日 食品安全委員会第172回会合(要請事項説明)(参照9)
- 2007年 3月14日 農薬専門調査会確認評価第三部会第3回会合(参照10)

2

3 < 食品安全委員会委員名簿 >

- 4 (2006年12月20日まで) (2006年12月21日から)
- 5 寺田雅昭(委員長) 見上 彪(委員長)
- 6 見上 彪(委員長代理) 小泉直子(委員長代理*)
- 7 小泉直子 長尾 拓
- 8 長尾 拓 野村一正
- 9 野村一正 畑江敬子
- 10 畑江敬子 本間清一
- 11 本間清一 *平成19年2月1日から

12

13 < 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

- | | | |
|---------------|------|------|
| 14 鈴木勝土(座長) | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 15 廣瀬雅雄(座長代理) | 佐々木有 | 林 真 |
| 16 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 17 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 18 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 19 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 20 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 21 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎 浩 |
| 22 大澤貴寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 23 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 24 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 25 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
| 26 小林裕子 | 布柴達男 | |

要 約

硝化阻害剤である「ニトラピリン」(IUPAC: 2 - クロロ - 6 - トリクロロメチルピリジン) について各種評価書等（米国の評価書等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス）、植物体内運命（トウモロコシ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス、ウサギ）、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ、ウサギ）、慢性毒性（ラット、イヌ）、発がん性（ラット、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。

各種試験結果から、繁殖能に対する影響は認められなかった。発がん性試験において、ラットに腎腫瘍、マウスに肝腫瘍、非腺胃乳頭腫及びハーダー腺腫瘍が認められたが、生体にとって問題となるような遺伝毒性が認められないことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

1 **．評価対象農薬の概要**

2 **1 ．用途**

3 硝化阻害剤

5 **2 ．有効成分の一般名**

6 和名：ニトラピリン

7 英名：Nitrapyrin (ISO 名)

9 **3 ．化学名**

10 IUPAC

11 和名：2 - クロロ - 6 - トリクロロメチルピリジン

12 英名：2-chloro-6-trichloromethylpyridine

14 CAS (No.1929-82-4)

15 和名：2 - クロロ - 6 - トリクロロメチルピリジン

16 英名：2-chloro-6-(trichloromethyl)pyridine

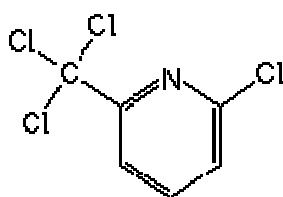
18 **4 ．分子式**

19 $C_6H_3Cl_4N$

21 **5 ．分子量**

22 230.9

24 **6 ．構造式**



28 **7 ．開発の経緯**

29 ニトラピリンは、ダウケミカル社によって開発された硝化阻害剤であり、亜硝酸生
30 成菌に対して特異的に作用し、アンモニウムイオンから亜硝酸イオンへの硝化（硝酸
31 化成作用）を遅らせ、土壌のアンモニウム性窒素の消失を抑制する。1974 年に米国で
32 農薬登録され、主に（99%）トウモロコシで土壌処理剤として使われる。その他には、
33 ソルガム、小麦等に適用されている。日本では農薬として登録されていない。

1 . 毒性等に関する科学的知見

米国の評価書等(EPA:RED Document、EPA:RED Fact sheet、EPA:Public Docket、NIEHS.ILS:Toxicological Summary、CDPR:Summary of Toxicology) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した(参照 2~7)。

放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ニトラピリンに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1 . 動物体内運命試験

(1) 代謝試験(ラット)

Fischer ラットに、ピリジン環の 2 位及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したニトラピリンを、1 及び 60 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、ならびに 1 mg/kg 体重/日の用量で非標識体を 14 日間反復経口投与後、標識体を単回経口投与し、代謝試験が実施された。

投与 72 時間後に投与放射能の 94.8~99.2%が回収された。ニトラピリンの吸収及び排泄は速やかで、半減期は 1.2~3.2 時間であり、投与後 72 時間までにほぼ完全に排泄された。尿中から 79.6~85.4%TAR、糞中から 11.0~13.6%TAR が回収され、組織残留は 0.51~0.95%TAR であった。尿中に未変化のニトラピリンは認められず、代謝物として 6-chloropicolinic acid (6-CPA) 及びそのグリシン抱合体が検出された。(参照 4)

(2) 代謝試験(マウス)

B6C3F1 マウス(雄 10 匹) に、放射能標識したニトラピリンを 25 及び 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、代謝試験が実施された。

投与 72 時間後に投与放射能の 99.4~101%が回収された。投与後 72 時間までに 76.9~82.8%TAR が吸収された。尿には 76.1~82.2%TAR 排泄され、その大部分が投与後 36 時間以内に排泄された。糞中には投与後 72 時間までに 16.0~21.6%TAR が排泄された。本試験条件下では、ニトラピリンの吸収及び排泄は飽和に達しなかった。投与 72 時間後の組織/身体カーカス負荷量は最小値を示し、低用量投与群で 0.77%TAR (1.8 $\mu\text{g/g}$)、高用量投与群で 0.64%TAR (9.7 $\mu\text{g/g}$) であった。ニトラピリンの組織への蓄積性はみられなかった。

尿中には代謝物として、6-CPA、6-CPA のグリシン抱合体及びタウリン抱合体が検出された。高用量投与群の尿中にはニトラピリンも認められたが、低用量投与群ではニトラピリンは検出されなかった。これは、高用量は代謝が飽和する閾値に近いことを示していると考えられた。投与後 72 時間までに、6-CPA のグリシン抱合体は低用量投与群で 70.6%TAR、高用量投与群で 69.8%TAR 認められた。

尿中代謝物プロファイルにおける種差について評価するために、Fischer ラット(雄 2 匹) に、ニトラピリンを 60 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した結果、ラットでは 6-CPA が尿中代謝物の大部分を占め、6-CPA のタウリン抱合体及び親化合物は検出されなかった。6-CPA のグリシン抱合体はマウスより僅かに多く認められた。

(参照 4)

（ 3 ）皮膚浸透性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雄 4 匹）に、 ^{14}C で標識したニトラピリンを 1.0 mg/cm^2 の用量で 10 cm^2 の剃毛した前肩甲骨間部に処理し、皮膚浸透性試験が実施された。24 時間間隔で排泄物を採取し、処理 24 時間後に皮膚を洗浄して 4 匹（第 1 群）を屠殺し、残りの 4 匹（第 2 群）を皮膚洗浄 48 時間後（処理 72 時間後）に屠殺して分析が行われた。

投与 72 時間までに投与放射能の 83~90% が回収された。排泄物、組織及び胴体部カーカスから回収された放射能の総量に基づいて算出した結果、ニトラピリンは処理 24 時間後で 24.6% TAR、72 時間後で 34.6% TAR が吸収された。吸収された放射能の大部分（> 78%）が尿中に排泄された。

（ 参照 5 ）

（ 4 ）その他の知見

ニトラピリンは、ラット及びイヌ体内において 6-CPA に代謝された (Redemann et al. 1966)。イヌでは、ニトラピリン投与量の少なくとも 80% が尿中に 6-CPA（主としてグリシン抱合体）として排泄された。ラットでは、少量の 6-CPA がグリシンによる抱合を受けた。ニトラピリンを 100 ppm の濃度で混餌投与した乳牛の乳汁には、残留物は検出されなかった（検出限界 $< 0.025 \text{ ppm}$ ）(Jensen, 1971)。6-CPA を 100 ppm の濃度で 30 日間混餌投与した子牛及び幼若ブタでは、筋、脂肪及び肝には残留物は検出されなかったが、腎では 6-CPA が $0.08 \sim 0.3 \text{ ppm}$ 検出された。6-CPA を 30 ppm の濃度で 30 日間混餌投与した産卵鶏では、肝及び腎で 6-CPA が $0.06 \sim 0.08 \text{ ppm}$ 検出されたが、卵及び筋組織では残留物は検出されなかった (Mullison and Norris, 1976)。

（ 参照 6 ）

2．植物体内運命試験

放射能標識したニトラピリンを 1 lb ai/A（約 1120 g ai/ha）の用量でトウモロコシに処理し、植物体内運命試験が実施された。試料は青刈飼料、サイレージ及び収穫の3段階で採取した。各試料の総残留放射能（TRR）は、青刈飼料及びサイレージでそれぞれ 0.85 及び 0.46 mg/kg、収穫段階では、子実及びそれ以外の部分、飼い葉、葉及び殻、茎及び雄穂でそれぞれ 0.04、~~2.34~~、~~2.34~~ 及び 2.34 mg/kg であった。いずれの試料にもニトラピリンは認められず、代謝物として 6-CPA のみが、0.07~0.3 mg/kg 検出された。（参照 4）

3．土壌中運命試験

（1）土壌中運命試験（好氣的条件、嫌氣的条件）

好氣的鉍質土壌でのニトラピリンの半減期は 11～17 日であり、嫌氣的湛水条件下での半減期は 3 時間未満であった。加水分解及び光分解における主要分解物として 6-CPA が検出され、中間分解物として 2-chloro-6-(dichloromethyl)pyridine 及び 2-chloro-6-(chloromethyl)pyridine が同定された。6-CPA は、水酸化（ピリジン環の開裂）及び微生物による無機化により減衰したと想定された。（参照 4）

（2）土壌吸着試験

Hanford 砂壤土、commerce 壤土、Hoytville 埴壤土、Cecil 砂壤土及び Catlin シルト質埴壤土を用いて、ニトラピリンの土壌中における吸着試験が実施された。

吸着係数（Kd）は 0.947~19.9、有機炭素吸着係数（Koc）は 254~360 であり、鉍質土壌中でのニトラピリンの移動性は中等度であった。

主要分解物である 6-CPA の吸着試験では、鉍質土壌、ラテライト土壌及び高有機質土壌における Freundlich の吸着係数（Kf）は 0.387~1.02 であり、6-CPA の土壌中での移動性が示された。（参照 4）

4．水中運命試験

pH5、7 及び 9 の滅菌緩衝液中で、ニトラピリンは加水分解を受け、半減期は 10 日未満であった。pH7 の滅菌緩衝液中で光分解を受け、半減期は 9.4 日であった。加水分解及び光分解による主要分解物は 6-CPA であり、pH7 での加水分解試験における 6-CPA の最高濃度は 83% TAR であった。（参照 4）

5．土壌残留試験

5 種類の土壌を用いて土壌残留試験が実施されており、半減期は 15~38 日であった。（参照 4）

6．作物残留試験

放射能標識したニトラピリンを、トウモロコシ、ソルガム及び小麦の植え付け前に 1 lb ai/A（約 1120 g ai/ha）植え付け後に 0.5 lb ai/A（約 560 g ai/ha）の用量で土壌処理し、ニトラピリン及び代謝物 6-CPA または 2-chloro-6-(dichloromethyl)pyridine（DCM）を併せて分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

トウモロコシにおいて、ニトラピリン、6-CPA 及び DCM の残留値はフィールドコーン飼料用トウモロコシ及びフォレージ（茎葉飼料）で検出下限値 0.25 mg/kg 未満（以後“ND”とする）、飼い葉子実以外の部分の飼料全体で ND~ $\pm$ 0.26 mg/kg（検出下限値 0.25 mg/kg）であった。スイートコーン食用トウモロコシでは、全穂軸及び穀粒で ND、フォレージ茎葉飼料で ND~0.35 mg/kg であった。

ソルガムでは、ニトラピリン及び 6-CPA の残留値は子実で ND（0.06 mg/kg 未満）飼い葉子実以外の飼料全体で ND（0.25 mg/kg）~0.34 mg/kg、フォレージ茎葉飼料で ND~0.32 mg/kg であった。

小麦では、ニトラピリン、6-CPA 及び DCM の残留値はフォレージ茎葉飼料で ND（0.21 mg/kg）~0.92 mg/kg、わらで ND~4.8 mg/kg（すべてが 6-CPA）であった。子実では 6-CPA が <0.05 ~0.33 mg/kg 検出された。（参照 4）

7．後作物残留試験

放射能標識したニトラピリンを、0.5 lb ai/A（約 560 g ai/ha）の用量で混和した土壌混和処理後トウモロコシを植え付け、30 日後にトウモロコシを収穫し、輪作作物の春播き小麦、レタス、ほうれんそう及びかぶを植え付けて、後作物残留試験が実施された。

いずれの後作物においても、全植物体の総残留放射能濃度（TRR）は 0.052~0.43 mg/kg であり、その大部分（43~100%TRR）が 6-CPA で、親化合物は検出されなかった。

輪作作物におけるニトラピリンの圃場試験が、カリフォルニア、イリノイ、ミシガ

ン及びミシシッピー州において実施された。ニトラピリンを 1 lb ai/A(約 1120 g ai/ha)
の用量で土壌処理後トウモロコシ（フィールドコーン飼料用トウモロコシ）を植え付
け、処理 30 日後、120 日後及び 365 日後に小麦、オーツ（燕麦エンバク）、大豆、レ
タス及び~~からし~~カラシナを植え付けた。試料は通常の収穫期に採取し、ニトラピリン
及び代謝物の分析が行われた。いずれの試料においてもニトラピリン及び DCM は検
出されず、カリフォルニア州におけるトウモロコシ収穫 30 日後に播種した小麦のわ
らでのみ 6-CPA が 0.2~0.3 mg/kg 検出された。（参照 4）

8 . 急性毒性試験

ニトラピリンのラットを用いた急性経口毒性試験及び急性吸入毒性試験、ウサギを
用いた急性経皮毒性試験が実施された。

急性毒性試験の結果は表 1 に示されている。（参照 2、5）

表 1 ニトラピリンの急性毒性試験結果

投与方法	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット	雄：1070 雌：1230
経皮	NZW ウサギ	>2000

吸入	Fischer ラット	LC_{50} (mg/L) ----- >0.03
----	-------------	------------------------------------

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。

眼一次刺激性試験では、7 日で虹彩炎、14 日で角膜混濁（2/6）、21 日で結膜炎、7 日で虹彩炎が認められた。眼刺激性はカテゴリーに分類された。皮膚一次刺激性試験では、極軽度の紅斑及び軽度の落屑が認められた。皮膚刺激性はカテゴリーに分類された。

モルモットを用いた皮膚感作性試験（改良 Maguire 法）では陽性であった。

（参照 2、5）

10．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 10, 40, 120 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。

40mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に、肝重量増加、肝細胞肥大、腎尿細管の病変等が、120 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に体重増加抑制、腎重量増加、肝細胞空胞化（脂肪変性）、Ht・RBC の低下等が認められた。

本試験において、40mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝重量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/日と判断された。（参照 6、7）

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 200, 300（雄のみ）、400, 600, 800（雌のみ）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。

600 mg/kg 体重/日以上投与群のほぼ全例が、試験終了までに死亡または瀕死で切迫殺された。200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に、肝重量増加及び肝細胞肥大が認められ、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雄に、肝細胞空胞化、肝クッパー細胞色素沈着、血清 ALT の上昇等が認められた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に肝重量増加、血清 ALT 上昇等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日と判断された。（参照 5～7）

（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 40, 75（49日に50に変更）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。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群で肝小葉の進行性変化（肥大及び空胞化）が認められたので、無毒性量は設定できなかった。本試験において認められた影響の多くは、ニトラピリンを混入した飼料に対する嗜好性が低下したためにもたらされた栄養状態の悪化による二次的な影響であると考えられた。（参照6、7）

（4）21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各5匹）を用いた経皮（原体：0, 100, 500, 1000 mg/kg 体重/日、6時間/日、5日間/週）投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝の絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 mg/kg 体重/日と判断された。（参照5）

11．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）を用いた混餌（原体：0, 0.5, 3, 15 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。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、ALP 活性及びコレステロール濃度の上昇、肝の絶対及び比重量の増加、肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも3 mg/kg 体重/日と判断された。（参照5～7）

（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群（2年群）：一群雌雄各50匹、衛星群（1年群）：一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0, 5, 20, 60 mg/kg 体重/日）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。

~~60 mg/kg 体重/日投与群で、雌雄に慢性進行性糸球体腎症が、雄に原発性腎腫瘍（腺腫3例、腺癌3例）が認められ、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び60 mg/kg 体重/日投与群の雌に、体重増加抑制、腎の絶対及び比重量増加、肝重量増加、肝細胞の肥大及び空胞化（脂肪変性）、雄に腎近位置尿管上皮細胞の蛋白滴蓄積が認められた。~~

60 mg/kg 体重/日投与群で、雌雄に慢性進行性糸球体腎症が、雄に原発性腎腫瘍（腺腫3例、腺癌3例）が認められた。本試験において認められた腎腫瘍は、ラットの雄に特異的なα2u グロブリン腎症に関連したものであると考えられた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び60 mg/kg 体重/日投与群の雌に、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で5 mg/kg 体重/日、雌で20 mg/kg 体重/日と判断された。

~~本試験において認められた腎腫瘍は、ラットの雄に特異的なα2u グロブリン腎症に関連したものであると考えられた。（参照5～7）~~

(3) 2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（主群（2 年群）：一群雌雄各 50 匹、衛星群（1 年群）：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 5, 25, 75 mg/kg 体重/日）投与による発がん性試験が実施された。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に、血中コレステロールレベルの有意な低下、雌雄に十二指腸の色素沈着（staining properties）及び小葉中心性肝細胞の細胞質の均一性の変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日と判断された。発がん性は認められなかった。（参照 6、7）

(4) 2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（主群（2 年群）：一群雌雄各 50 匹、衛星群（1 年群）：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 125, 250 mg/kg 体重/日）投与による発がん性試験が実施された。

本試験において、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に、肝細胞の肥大及び単細胞壊死、非腺胃の角質増殖および過形成、十二指腸及び空腸の上皮細胞空胞化及び過形成/肥大が認められたので、無毒性量は設定できなかった。

125 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌雄に肝細胞腺腫及び非腺胃乳頭腫が、雌にハーダー腺の腺腫/癌が認められた。腫瘍発生頻度は表 2 に示されている。（参照 5～7）

表 2 マウス 2 年間発がん性試験における腫瘍発生頻度

所見		投与量（mg/kg 体重/日）		
		0	125	250
死亡	雄	10	17	13
	雌	13	13	10
肝細胞腺腫	雄	24%	38%	90%*
	雌	12%	27%*	64%*
非腺胃乳頭腫	雄	2%	18%*	24%*
	雌	2%	16%*	42%*
ハーダー腺の腺腫/癌	雌	2%	16%*	18%*

*：p<0.05

1 2 . 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0, 5, 20, 75 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では 20 mg/kg 体重/日以上との投与群の雌雄に、肝及び腎重量の増加、小葉中心性肝細胞のびまん性肥大が、児動物では 75 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、脂肪変性を伴う肝小葉中心性肝細胞空胞化が認められたので、無毒性量は親動物で 5 mg/kg 体重/日、児動物で 20 mg/kg 体重/日と判断された。繁殖能に対する影響はみられなかった。（参照 5～7）

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 28 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0, 15, 50, 120 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、120 mg/kg 体重/日投与群で、母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児重量の低下、骨格変異（腰肋）及び胸骨分節の骨化遅延の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日と判断された。催奇形性は認められなかった。（参照 5～7）

（3）発生毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0, 5, 15, 50 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は 50 mg/kg 体重/日と判断された。（参照 6、7）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25～27 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0, 3, 10, 30 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重増加抑制及び肝の絶対及び比重量増加が認められ、胎児に舌骨彎曲の発生頻度の上昇が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日と判断された。外表及び内臓奇形は認められなかった。（参照 5～7）

（5）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 6～7 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0, 30, 100, 200 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群では全母動物が死亡し、30 mg/kg 体重/日投与群では、肝の腫大及び退色、腎及び肝重量の増加が認められたので、無毒性量は設定できなかった。（参照 7）

13．遺伝毒性試験

ニトラピリンの各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。復帰突然変異試験で TA100 株の代謝活性化系存在下において陽性の結果が得られたが、別途行われた復帰突然変異試験では同株で陰性の結果が得られ、その他の試験結果はすべて陰性であった。（参照 5～7）

1

表3 遺伝毒性試験概要（原体）

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	3~666 µg/plate -S9：陰性 +S9：陽性
		<i>S. typhimurium</i> TA1535	3~333 µg/plate (+/-S9) 陰性
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験 —(Ames test)—	<i>S. typhimurium</i> TA1535,TA97,TA98, TA100	0, 0.8, 4, 20, 100, 500 µg/plate (+/-S9) —————µg/plate ラット肝代謝活性化系の存在下及び非存在下で陰性
	前進突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO/HGPRT)	0, 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL (-S9) 0, 120, 140, 160, 180, 200 µg/mL (+S9) 陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット初代培養肝細胞	1×10⁻⁷~1×10⁻⁴ mole/L 0.023~23 µg/mL 陰性
<i>In vivo</i>	小核試験	マウス	800 mg/kg 体重 (MTD) 陰性

2 +/-S9:代謝活性化系存在下及び非存在下

3 —:データなし。

4 MTD：最大耐量。

5

6

7

1 . 総合評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「ニトラピリン」の食品健康影響評価を実施した。

3 動物体内において、ニトラピリンの吸収及び排泄は速やかであり、主として尿中に
4 代謝物 6-CPA 及びそのグリシン抱合体として排泄された。

5 植物体内では、親化合物は検出されず、6-CPA が唯一の代謝物として同定された。

6 作物残留試験がニトラピリン及び代謝物 6-CPA または DCM を併せて分析対象化合物
7 物とした作物残留試験が実施されており、最高値は小麦藁の 4.8 mg/kg (すべて 6-CPA)
8 であった。後作物残留試験では、いずれの作物においても残留値は 0.02~0.43 mg/kg
9 (すべて 6-CPA) であり、圃場試験においても、小麦藁に 6-CPA が 0.2~0.3 mg/kg 検
10 出されたのみで、いずれの作物にもニトラピリン及び代謝物は検出されなかった。

11 各種運命試験結果及び残留試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をニトラピ
12 リン（親化合物のみ）と設定した。

13
14
15
16
17 各種毒性試験結果から、繁殖能に対する影響は認められなかった。発がん性試験に
18 おいて、ラットでは雄に腎腫瘍が、マウスでは雌雄に肝腫瘍及び非腺胃乳頭腫、雌に
19 ハーダー腺腫瘍が認められた。ラットにみられた腎腫瘍は、雄に特異的な α 2u グロブ
20 リン腎症に関連しており、ヒトとの関連性はないと考えられた。また、生体にとって
21 問題となるような遺伝毒性が認められないことから、本剤の評価に当たり閾値を設定
22 することは可能であると考えられた。

23 評価に用いた評価書等に記載されている各試験における無毒性量等は表 4 に示され
24 ている。

25 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1
26 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100
27 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

29
30 暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認す
31 ることとする。

1 表4 各試験における無毒性量等（米国の評価結果）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	90日間亜急性 毒性試験	0, 10, 40, 120	雌雄：10 雌雄：肝重量増加等
	2年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	0,5,20,60	雄：5 雌：20 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制 (60 mg/kg 体重/日投与群の雄で 腎腫瘍発生)
	2世代繁殖 試験	0, 5, 20, 75	親動物：5 児動物：20 繁殖能：75 親動物：肝及び腎重量増加等 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性試験	0, 15, 50, 120	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重低下、骨格変異増加等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0, 5, 15, 50	母動物：50 胎児：50 (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：0, 200, 300, 400, 600 雌：0, 200, 400, 600, 800	雌雄：200 雌雄：肝重量増加等
	2年間発がん 性試験	0, 5, 25, 75	雌雄：5 雌雄：肝細胞の変化等 (発がん性は認められない)
	2年間発がん 性試験	0, 125, 250	- 雌雄：肝細胞肥大、単細胞壊死等 (125 mg/kg 体重/日以上投与 群の雌雄で肝腫瘍、非腺胃乳 頭腫、雌でハーダー腺腫瘍増 加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ウサギ	21日間経皮 亜急性毒性 試験	0, 100, 500, 1000	雌雄：500 雌雄：肝重量増加
	発生毒性試験	0, 3, 10, 30	母動物：10 胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：舌骨彎曲の発生頻度上昇
	発生毒性試験	0, 30, 100, 200	- (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0, 15, 40, 75(50) ²⁾	- 肝小葉の進行性変化
	1年間慢性 毒性試験	0, 0.5, 3, 15	雌雄：3 雌雄：ALP 上昇等
ADI (cRfD)			NOAEL：3 UF：100 cRfD：0.03
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

1 -：無毒性量は設定できない。

2 NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

3 ¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4 ²⁾：49日に50 mg/kg 体重/日に変更。

5

6

1 <別紙1：検査値等略称>

略称	名称
A	エーカー
ai	有効成分量
ALP	アルカリフォスファターゼ
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))
Ht	ヘマトクリット値
lb	ポンド
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総処理放射能
TRR	総残留放射能

2

3

< 参照 >

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改定する
2 件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働小告示第 499 号）
- 3 2 U.S.EPA：Reregistration Eligibility Decision (RED) Document for
4 Nitrapyrin (2005)
5 (URL; http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/nitrapyrin_red.pdf)
- 6 3 U.S. EPA：RED Fact Sheet-Nitrapyrin (2005)
7 (URL; http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/nitrapyrin_factsheet.pdf)
- 8 4 U.S. EPA：Nitrapyrin: Team Review of Metabolism Information
9 (URL; <http://www.regulations.gov/fdmspublic/custom/jsp/search/searchresult/docketSearchResult.jsp>)
- 10 5 U.S. EPA：Nitrapyrin: Second Revision of the Toxicology Chapter for the RED.
11 (URL; <http://www.regulations.gov/fdmspublic/custom/jsp/search/searchresult/docketSearchResult.jsp>)
- 12 6 NIEHS, ILS (Integrated Laboratory Systems)：Toxicological Summary for
13 2-Chloro-6-(trichloromethyl)pyridine (Nitrapyrin) (1999)
14 (URL; http://www.ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/Nitrapyrin.pdf)
- 15 7 CDPR (California Department of Pesticide Regulation)：Summary of
16 Toxicology Data. Nitrapyrin. CDPR Medical Toxicology Branch. (1997 revised)
17 (URL; <http://www.cdpr.ca.gov/docs/toxsums/pdfs/439.pdf>)
- 18 8 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1-1
19 (URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-1.pdf>)
- 20 9 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
21 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1-2
22 (URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-2.pdf>)
- 23 10 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会第 3 回会合
24 (URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai3/index.html)