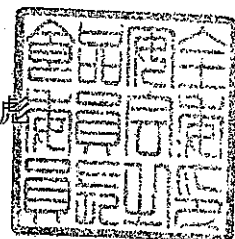




府食第 847 号
平成 19 年 9 月 6 日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218011 号をもって貴省から当委員会に対して求められたニトラピリ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

ニトラピリンの一日摂取許容量を 0.03 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ニトラピリン

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	- 3 -
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	- 3 -
・ 要約	- 5 -
. 評価対象農薬の概要	- 6 -
1 . 用途	- 6 -
2 . 有効成分の一般名	- 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 -
. 毒性等に関する科学的知見	- 7 -
1 . 動物体内運命試験	- 7 -
(1) 動物体内運命試験 (ラット)	- 7 -
(2) 動物体内運命試験 (マウス)	- 7 -
(3) 皮膚浸透性試験 (ラット)	- 8 -
(4) その他の知見	- 8 -
2 . 植物体内運命試験	- 8 -
3 . 土壌中運命試験	- 8 -
(1) 土壌中運命試験 (好氣的条件、嫌氣的条件)	- 8 -
(2) 土壌吸着試験	- 9 -
4 . 水中運命試験	- 9 -
5 . 土壌残留試験	- 9 -
6 . 作物残留試験	- 9 -
7 . 後作物残留試験	- 9 -
8 . 一般薬理試験	- 10 -
9 . 急性毒性試験	- 10 -
10 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 10 -
11 . 亜急性毒性試験	- 10 -
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	- 10 -
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	- 11 -
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	- 11 -
(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	- 11 -
12 . 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 11 -
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	- 11 -

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	- 12 -
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	- 12 -
(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)	- 12 -
1 3 . 生殖発生毒性試験	- 13 -
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	- 13 -
(2) 発生毒性試験 (ラット)	- 13 -
(3) 発生毒性試験 (ラット)	- 13 -
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 13 -
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 14 -
1 4 . 遺伝毒性試験	- 14 -
1 5 . 代謝物 6-CPA の毒性試験 (参考)	- 14 -
. 総合評価	- 16 -
• 別紙 1 : 検査値等略称	- 19 -
• 参照	- 20 -

< 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2)
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3)
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4)
2007年 4月 11日 農薬専門調査会幹事会第15回会合(参照5)
2007年 7月 5日 食品安全委員会第197回会合(報告)
2007年 7月 5日 より8月3日 国民からの御意見・情報の募集
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12月20日まで)

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

(2006年12月21日から)

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
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 >

(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	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士(座長)

林 真(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 真

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

代田真理子****

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

殺菌剤（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）について米国の評価書を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書における試験成績は、動物体内運命（ラット及びマウス）、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、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ及びウサギ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、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。

各種試験結果から、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで腎腫瘍、マウスで肝腫瘍、前胃乳頭腫及びハーダー腺腫瘍の発生頻度が増加したが、本剤に生体において問題となる遺伝毒性は認められず、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、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。

・評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤（硝化阻害剤）

2. 有効成分の一般名

和名：ニトラピリン

英名：Nitrapyrin（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ 6-トリクロロメチルピリジン

英名：2-chloro-6-trichloromethylpyridine

CAS (No.1929-82-4)

和名：2-クロロ 6-トリクロロメチルピリジン

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

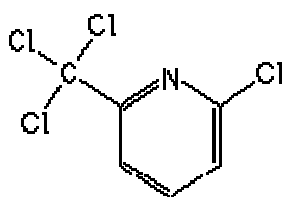
4. 分子式

$C_6H_3Cl_4N$

5. 分子量

230.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

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年に米国で農薬登録され、主にトウモロコシ（99%）で土壌処理用の殺菌剤として使われる。その他には、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。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

・毒性等に関する科学的知見

米国の評価書 (EPA:RED Document (2005年)等、NIEHS.ILS: Toxicological Summary (1999年) CDP:Summary of Toxicology Data (1997年)) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 6~11)

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) 動物体内運命試験 (ラット)

F344 ラットに、プリン環の 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、動物体内運命試験が実施された。

投与 72 時間後までに総投与放射能 (TAR) 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、組織中の残留放射能は 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 8)

(2) 動物体内運命試験 (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、動物体内運命試験が実施された。

投与 72 時間後までに 99.4~101% TAR が回収された。投与後 72 時間に 76.9~82.8% TAR が吸収された。尿には 76.1~82.2% TAR が排泄され、その大部分は投与後 36 時間以内に排泄された。糞中には投与後 72 時間に 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 時間後の体内残留放射能は最小値を示し、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、F344 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 8)

(3) 皮膚浸透性試験(ラット)

F344 ラット(一群雄 4 匹)に、¹⁴C で標識したニトラピリンを 1.0 mg/cm² の用量で 10 cm² 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)をと殺し、残りの 4 匹(第 2 群)を皮膚洗浄 48 時間後(処理 72 時間後)にと殺して分析が行われた。

投与 72 時間後までに 83~90%TAR が回収された。排泄物、組織及び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後 24 時間で 24.6%TAR、72 時間で 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 9)

(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。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 ppm)。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 0.08~0.3 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 0.06~0.08 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。(参照 10)

2. 植物体内運命試験

放射能標識したニトラピリンを 1 ポンド ai/エーカー(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でそれぞれ 0.04 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 8)

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。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 (DCM) 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すると想定された。(参照 8)

(2) 土壤吸着試験

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、ニトラピリンの土壤吸着試験が実施された。

吸着係数 K_d は 0.947~19.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 254~360 であり、鉍質土壤中でのニトラピリンの移動性は中程度であった。

主要分解物である 6-CPA の吸着試験では、鉍質土壤、ラテライト土壤及び高有機質土壤における Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.387~1.02 であり、6-CPA の土壤中での移動性が示された。(参照 8)

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%TRR であった。(参照 8)

5. 土壤残留試験

5 種類の土壤を用いて土壤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 8)

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 ポンド ai/エーカー(約 1120 g ai/ha) 植え付け後に 0.5 ポンド ai/エーカー(約 560 g ai/ha) の用量で土壤処理し、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 の残留値は飼料用トウモロコシ及び茎葉飼料で検出限界 0.25 mg/kg 未満(以下「ND」とする)、子実以外の部分の飼料全体で ND~0.26 mg/kg であった。食用トウモロコシでは、全穂軸及び穀粒で ND、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 0.06 mg/kg 未満、子実以外の飼料全体で ND~0.34 mg/kg、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 の残留値は茎葉飼料で検出限界 0.21~0.92 mg/kg、わらで 0.21~4.8 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 8)

7. 後作物残留試験

放射能標識したニトラピリンを、0.5 ポンド ai/エーカー(約 560 g ai/ha) の用量で土壤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は 0.05~0.43 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州において実施された。ニトラピリンを 1 ポンド ai/エーカー (約 1120 g ai/ha) の用量で土壌処理後トウモロコシ (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、エンバク、大豆、レタス及び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処理 30 日後に植え付け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 8)

8 . 一般薬理試験

一般薬理試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

9 . 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 6、9)

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	F344 ラット	LC ₅₀ (mg/L) >0.03

10 . 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、21 日で結膜炎が認められた。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。

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 6、9)

11 . 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、40 及び 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。

40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に、肝絶対・比重量¹⁾増加(40 mg/kg 体重/日の雌では比重量増加のみ)、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減少、腎絶対・比重量増加、肝細胞空胞化(脂肪変性)、Hb、RBC の低下等が認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量増加、肝細胞肥大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 10、11)

(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 及び 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と殺された。200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝絶対・比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、すべての投与群の雌雄に肝絶対・比重量の増加及び肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は設定できなかった。(参照 9~11)

(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 及び 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。本試験において肝以外に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 10、11)

(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 及び 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絶対・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/日であると考えられた。(参照 9)

12. 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 及び 15 mg/kg

¹⁾: 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

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 T.Chol 濃度の上昇、肝絶対・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/日であると考えられた。(参照 9~11)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

F344 ラット (主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、5、20 及び 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。

20 mg/kg 体重/日投与群の雄に体重増加抑制が、60 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に体重増加抑制、腎比重量の増加、肝絶対・比重量の増加、肝細胞肥大及び空胞化 (脂肪変性) 慢性進行性糸球体腎症が、雄に腎絶対重量の増加、腎近位尿管上皮細胞の蛋白滴状物蓄積が認められた。

60 mg/kg 体重/日投与群では、雄に原発性腎腫瘍 (腺腫 3 例、腺癌 3 例) の発生頻度増加が認められたが、この腫瘍はラットの雄に特異的な α_2u 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/日であると考えられた。(参照 9~11)

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、5、25 及び 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 T.Chol 濃度の低下、雌雄に十二指腸の色素沈着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/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 10、11)

(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、125 及び 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肥大及び単細胞壊死、前胃の角質増殖及び過形成、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前胃乳頭腫、雌にハーダー腺の腺腫・腺癌の発生頻度増加が認められた。腫瘍発生頻度は表 2 に示されている。(参照 9~11)

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
死亡率	雄	10/50	2/50	17/50
	雌	13/50	13/50	10/50
肝細胞腺腫	雄	24%	38%	90%*
	雌	12%	27%*	64%*
前胃乳頭腫	雄	2%	18%*	24%*
	雌	2%	16%*	42%*
ハーダー腺の 腺腫・腺癌	雌	2%	16%*	18%*

* : p<0.05

1 3 . 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

F344 ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、20 及び 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/日以上投与群の雌雄に肝及び腎の絶対・比重量の増加、小葉中心性/び慢性肝細胞肥大、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/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 9~11)

(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 及び 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/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で体重の低下、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とも 50 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 9~11)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

F344 ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、5、15 及び 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、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 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 10、11)

(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 及び 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/日投与群の母動物に体重増加抑制及び肝絶対・

比重量の増加、胎児に舌骨湾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/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 9~11)

(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 及び 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、腎及び肝の絶対・比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。催奇形性は認められなかった。

(参照 11)

1.4. 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、再現性はみられなかった。また、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた前進突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験ではすべて陰性であったので、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 9~11)

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 株	3~666 µg/プレート (+/-S9)	-S9: 陰性 +S9: 陽性
		<i>S. typhimurium</i> TA1535 株	3~333 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA97, TA98, TA100 株	0, 0.8, 4, 20, 100, 500 µg/プレート (+/-S9)	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	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

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下 MTD: 最大耐量

1.5. 代謝物 6-CPA の毒性試験 (参考)

ニトラピリンの主要代謝物である 6-CPA について、ラット及びマウスを用いた 2 年間慢性毒性試験が実施された。

ラット (系統不明) を用いた混餌 (0、30、100、300 及び 1000 ppm) 投与に

よる 2 年間慢性毒性試験では、雌に用量相関性のある胆管増生が認められたが、雄には影響はみられなかった。

B6C3F1 マウスを用いた混餌 (0、100、300 及び 900 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験では、900 mg/kg 体重/日投与群の雄に体重増加抑制及び腎近位尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。同群の雌には肝細胞癌の増加が認められたが、その発生頻度 (12%) は背景データの範囲 (0~15%) 内にあった。雄には腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。本試験における無毒性量は 300 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 10)

・総合評価

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。

動物体内運命試験において、ニトラピリンは速やかに吸収、排泄され、主として尿中に代謝物 6-CPA 及びそのグリシン抱合体として排泄された。

植物体内運命試験において、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。

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とした作物残留試験が実施されており、最高値は小麦わらの 4.8 mg/kg(すべて 6-CPA)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(すべて 6-CPA)であり、圃場試験においても、小麦わらに 6-CPA が 0.2~0.3 mg/kg 検出されたのみで、いずれの作物にもニトラピリン及び DCM は検出されなかった。

各種毒性試験結果から、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で腎腫瘍、マウスの雌雄で肝腫瘍及び前胃乳頭腫、雌でハーダー腺腫瘍の発生頻度が増加した。ラットにみられた腎腫瘍は、雄に特異的な $\alpha 2u$ グロブリン腎症に関連したもの、マウスにみられたハーダー腺腫瘍についてもヒトとの関連性はないものと考えられた。また、生体において問題となる遺伝毒性は認められず、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

主要代謝物 6-CPA の毒性に関するデータは限定的であるが、親化合物より強い毒性を示す証拠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ニトラピリン及び 6-CPA と設定した。

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

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がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったので、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

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ることとする。

表4 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			米国
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 40, 120	雌雄：10 雌雄：肝比重量増加、肝細胞肥大等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 5, 20, 60	雄：5 雌：20 雌雄：体重増加抑制等 (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：肝及び腎の絶対・比重量増 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 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：0, 200, 300, 400, 600 雌：0, 200, 400, 600, 800	雌雄：200 雌雄：肝絶対・比重量増加、肝細胞 肥大
	2年間 発がん性 試験	0, 5, 25, 75	雌雄：5 雌雄：小葉中心性肝細胞の変化等 (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、前胃乳頭腫、 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 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			米国
ウサギ	発生毒性 試験	0, 3, 10, 30	母動物：10 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：舌骨湾曲の発生頻度上昇 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験	0, 30, 100, 200	- 母動物：肝腫大及び退色等 (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⁾	- 肝小葉の肥大及び空胞化
	1年間 慢性毒性 試験	0, 0.5, 3, 15	雌雄：3 雌雄：ALP 活性、T.Chol 濃度上昇 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

-：無毒性量は設定できない。

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

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。

²⁾：49日に50mg/kg体重/日に変更。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホファターゼ
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))
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
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	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TRR	総残留放射能

< 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）
- 2 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
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryoku1-1.pdf>)
- 3 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 172 回会合資料 1-2
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryoku1-2.pdf>)
- 4 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
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai3/index.html)
- 5 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 15 回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai15/index.html)
- 6 U.S.EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) Document for Nitrapyrin (2005)
- 7 U.S. EPA : RED Fact Sheet-Nitrapyrin (2005)
- 8 U.S. EPA : Nitrapyrin: Team Review of Metabolism Information (2004)
- 9 U.S. EPA : Nitrapyrin: Second Revision of the Toxicology Chapter for the RED (2005)
- 10 NIEHS, ILS (Integrated Laboratory Systems) : Toxicological Summary for 2-Chloro-6-(trichloromethyl)pyridine (Nitrapyrin) (1999)
- 11 CDPR (California Department of Pesticide Regulation) : Summary of Toxicology Data. Nitrapyrin. CDPR Medical Toxicology Branch. (1997)