

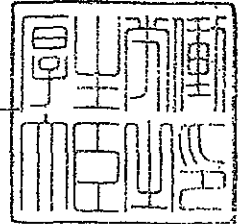
厚生労働省発食安第1003004号

平成 19 年 10 月 3 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ニトラピリン

平成 19 年 11 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 19 年 10 月 3 日厚生労働省発食安第 1003004 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくニトラピリンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ニトラピリン

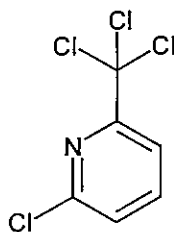
1. 品目名：ニトラピリン (Nitrapyrin)

2. 用途：殺菌剤（硝化阻害剤）

作用機構としては、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と考えられている。

3. 化学名：2-クロロ-6-トリクロロメチルピリジン

4. 構造式及び物性



分子式 $C_6H_3Cl_4N$

分子量 230.9

水溶解度 54mg/L (25°C) 注1)

分配係数 $\log_{10}P_{ow}=3.41$ 注2)

注1) Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals

注2) Exploring QSAR-Hydrophobic, Electronic and Steric Constants, American Chemical Society

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬について、我が国では農薬取締法に基づく登録はなされていない。
本薬の海外における使用方法は以下のとおり^{註)}。

作物名	使用量	使用方法	使用時期	使用回数等
とうもろこし	561g/ha	土壌灌注	定植前又は定植時	総量として 1121g/ha まで (ただし、定植後は 1回)
	561～ 1121g/ha	散布		
	280～ 561g/ha	側溝土壌混和	定植後～ 定植後 30 日まで	
小麦	561g/ha	土壌灌注	定植前又は定植時	総量として 1121g/ha まで
	561～ 1121g/ha	散布		
こうりゃん	561g/ha	土壌灌注	定植前又は定植時	総量として 1121g/ha まで
	561～ 1121g/ha	散布		

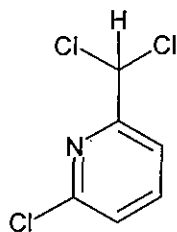
注) N-Serve® 24 Specimen Label

6. 作物残留試験

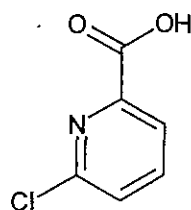
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ニトラピリン
- ・2-クロロ-6-ジクロロメチルピリジン (DCM)
- ・6-クロロ-ピコリン酸 (6-CPA)



DCM



6-CPA

② 分析法の概要

ニトラピリン及びDCM

試料を水及びヘキサンと振とうし、ヘキサン層を分取してガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。必要に応じて、シリカゲルカラムを用いて精製する。

定量限界 0.05 ppm

6-CPA

試料に水酸化ナトリウム水溶液を添加して加水分解した後、酸性条件下にし、ジエチルエーテルで抽出する。抽出物に炭酸水素ナトリウムを加え、ジエチルエーテル層を除去する。再度、酸性条件下にジエチルエーテルで抽出する。溶媒を留去し、三フッ化ホウ素/メタノール溶液に溶解してメチル化し、ガスクロマトグラフ（ECD）で定量する。

定量限界 0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1を参照。

7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成18年12月18日付け厚生労働省発食安第1218011号により食品安全委員会あて意見を求めたニトラピリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：3 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 混餌投与
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.03 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこし、小麦等に基準値が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ニトラピリン及び6-CPA。ただし、ニトラピリン及び6-CPAをニトラピリン含量に換算した和とし、6-CPAには遊離酸及び抱合体が含まれるものとする。

作物残留試験において、ニトラピリン以外にDCM及び6-CPAの分析が行われているが、DCMについては全例において定量限界未満であること、6-CPAは検出事例がありニトラピリンと比較しても同等以上の残留が想定されることから、規制対象として6-CPAを含めることとした。また、植物代謝試験において、6-CPAが遊離酸のみならず抱合体として検出されていること及び作物残留試験の分析法において、6-CPAの抱合体も含めて遊離酸として分析していることから、6-CPAについて

は遊離酸及び抱合体の両方を含めることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてニトラピリン及び6-CPAを設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のニトラピリンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.7
幼小児 (1~6歳)	1.8
妊婦	0.8
高齢者 (65歳以上)	0.5

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ニトラピリン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【ニトラピリン/DCM/6-CPA】
とうりゃん (穀粒)	5	22.2% フロアブル	1230g/ha 定植時散布	1回	113日	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05
					136日	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05
					137日	圃場C:<0.05/<0.05/<0.05
					116日	圃場D:<0.05/<0.05/<0.05
					149日	圃場E:<0.05/<0.05/<0.05
小麦 (穀粒)	10	22.2% フロアブル	1230g/ha 定植時散布	1回	208日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.05
			615g/ha 定植時散布		270日	圃場B:<0.01/<0.01/<0.05
					259日	圃場C:<0.01/<0.01/<0.05
			1230g/ha 定植時散布		245日	圃場D:<0.01/<0.01/<0.05
					267日	圃場E:<0.01/<0.01/<0.05
					113日	圃場F:<0.01/<0.01/<0.05
					118日	圃場G:<0.01/<0.01/<0.06
					145日	圃場H:<0.01/<0.01/<0.05
			312日		圃場I:<0.01/<0.01/<0.05	
とうもろこし (穀粒)	10	22.2% フロアブル	1230g/ha 定植時散布	1回	141日	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05
					165日	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05
					169日	圃場C:<0.05/<0.05/<0.05
					175日	圃場D:<0.05/<0.05/<0.05
					135日	圃場E:<0.05/<0.05/<0.05
					134日	圃場F:<0.05/<0.05/<0.05
					143日	圃場G:<0.05/<0.05/<0.05
					141日	圃場H:<0.05/<0.05/<0.05
					155日	圃場I:<0.05/<0.05/<0.05
164日	圃場J:<0.05/<0.05/<0.05					
とうもろこし (穀粒)	10	22.2% フロアブル	615g/ha 定植後散布	1回	110日	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05
					111日	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05
					138日	圃場C:<0.05/<0.05/<0.05
					140日	圃場D:<0.05/<0.05/<0.05
					106日	圃場E:<0.05/<0.05/<0.05
					112日	圃場F:<0.05/<0.05/<0.05
					110日	圃場G:<0.05/<0.05/<0.05
					123日	圃場H:<0.05/<0.05/<0.05
126日	圃場I:<0.05/<0.05/<0.05					

経過日数は最終散布日からの日数を示す。
DCM及び6-CPAについては、ニトラピリンに換算した量で示す。

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【<0.06-0.07(n=10)】
とうもろこし	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【<0.10(n=20)】
その他の穀類	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【<0.10(n=5)】
牛の筋肉		0.05			0.05 アメリカ	
豚の筋肉		0.05			0.05 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05			0.05 アメリカ	
牛の脂肪		0.05			0.05 アメリカ	
豚の脂肪		0.05			0.05 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05			0.05 アメリカ	
牛の肝臓		0.05			0.05 アメリカ	
豚の肝臓		0.05			0.05 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05			0.05 アメリカ	
牛の腎臓		0.05			0.05 アメリカ	
豚の腎臓		0.05			0.05 アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05			0.05 アメリカ	
牛の食用部位		0.05			0.05 アメリカ	
豚の食用部位		0.05			0.05 アメリカ	
部位		0.05			0.05 アメリカ	
鶏の筋肉		0.05			0.05 アメリカ	
その他の家きんの筋肉		0.05			0.05 アメリカ	
鶏の脂肪		0.05			0.05 アメリカ	
その他の家きんの脂肪		0.05			0.05 アメリカ	
鶏の肝臓		0.05			0.05 アメリカ	
その他の家きんの肝臓		0.05			0.05 アメリカ	
鶏の腎臓		0.05			0.05 アメリカ	
その他の家きんの腎臓		0.05			0.05 アメリカ	
鶏の食用部位		0.05			0.05 アメリカ	
その他の家きんの食用部位		0.05			0.05 アメリカ	

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

【 】で示した結果等については、海外で実施された作物残留試験成績を示した。

作物残留試験成績についてはニトラピリン及び6-CPAをニトラピリン含量に換算した和を示した。

今回基準値を設定するニトラピリンについては、ニトラピリン及び6-CPAをニトラピリン含量に換算した和とする。

(別紙3)

ニトラピリン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.1	11.7	8.2	12.3	8.3
とうもろこし	0.1	0.3	0.4	0.3	0.1
その他の穀類	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
計		12.0	8.7	12.7	8.5
ADI比 (%)		0.7	1.8	0.8	0.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準値の告示
平成18年12月18日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年12月21日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 3月14日 第3回農薬専門調査会確認評価第三部会
平成19年 4月11日 第15回農薬専門調査会幹事会
平成19年 7月 5日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 9月 6日 食品安全委員会（報告）
平成19年 9月 6日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年10月 3日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年10月 4日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

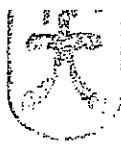
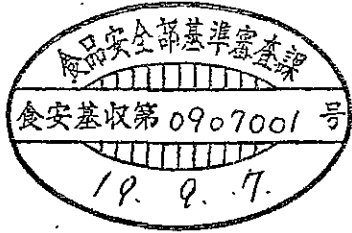
答申（案）

ニトラピリン

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.1
とうもろこし	0.1
その他の穀類(注)	0.1

今回基準値を設定するニトラピリンについては、ニトラピリン及び6-CPAをニトラピリン含量に換算した和とする。

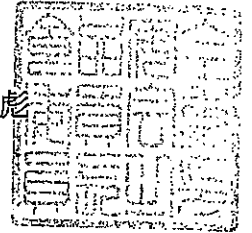
(注)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。



府 食 第 847 号
平成 19 年 9 月 6 日

厚生労働大臣
舛添 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 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 -
I. 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 -
II. 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) ①	- 12 -
(4) 2年間発がん性試験 (マウス) ②	- 12 -
13. 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) ①	- 13 -
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	- 13 -
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	- 13 -
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	- 14 -
14. 遺伝毒性試験	- 14 -
15. 代謝物 6-CPA の毒性試験 (参考)	- 14 -
III: 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 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

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。

I. 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

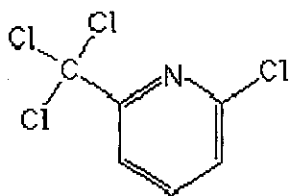
4. 分子式

$C_6H_3Cl_4N$

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。

II. 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)、CDPR: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、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、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、鈹質土壌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、鈹質土壌、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 K_{ads} 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 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 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) の用量で土壌処理し、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)

1.2. 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、腎近位曲尿細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 $\alpha 2u$ 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) ①

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) ②

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) ①

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) ②

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) ①

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) ②

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①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②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①	<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②	<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)

Ⅲ. 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 α 2u グロブリン腎症に関連したものの、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①	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②	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①	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②	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①	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②	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50 mg/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-siryoul-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-siryoul-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)