資料４－２

農薬評価書

ニトラピリン

（第２版）

令和８年（２０２６年）３月

食品安全委員会

目　次

頁
○ 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 4
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿 5
○ 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．物理的化学的性状 7
８．開発の経緯 8

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 9
１．土壌中動態試験 9
（１）土壌中動態試験（好気的条件、嫌気的条件） 9
（２）土壌吸着試験 9
２．水中動態試験 9
３．土壌残留試験 10
４．植物、家畜等における代謝及び残留試験 10
（１）植物代謝試験 10
（２）作物残留試験 11
（３）後作物残留試験 12
（４）家畜代謝試験 12
（５）畜産物残留試験（代謝物 6-CPA） 16
５．動物体内動態試験 17
（１）ラット 17
（２）ラット（皮膚吸収） 20
（３）マウス 20
（４）その他の知見 23
６．急性毒性試験等 23
（１）急性毒性試験（経口投与） 23
７．亜急性毒性試験 24

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 24
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 25
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 26
８．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 27
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 27
（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 28
（３）２年間発がん性試験（マウス）① 29
（４）２年間発がん性試験（マウス）② 30
９．神経毒性試験..... 31
（１）急性神経毒性試験（ラット） 31
（２）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 32
１０．生殖発生毒性試験..... 33
（１）２世代繁殖試験（ラット） 33
（２）発生毒性試験（ラット）① 34
（３）発生毒性試験（ラット）② 34
（４）発生毒性試験（ウサギ） 34
１１．遺伝毒性試験..... 35
１２．経皮投与、吸入ばく露等試験..... 36
（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露） 36
（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 37
（３）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 38
１３．その他の試験..... 38
（１）肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討 38
（２）28 日間免疫毒性試験（ラット） 43

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物） 44
１．慢性毒性試験..... 44
（１）２年間慢性毒性試験（ラット及びマウス）（代謝物 6-CPA）＜参考資料＞ ... 44

Ⅳ．食品健康影響評価..... 45

・別紙１：代謝物/分解物略称..... 52
・別紙２：検査値等略称..... 53
・別紙３－１：作物残留試験成績（海外） 54
・別紙３－２：作物残留試験成績（海外） 58
・参照..... 61

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2005 年　11 月　29 日　残留農薬基準告示（参照 1）
2006 年　12 月　18 日　厚生労働大臣から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）
2006 年　12 月　19 日　関係書類の接受（参照 2～7）
2006 年　12 月　21 日　第 172 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年　3 月　14 日　第 3 回農薬専門調査会確認評価第三部会
2007 年　4 月　11 日　第 15 回農薬専門調査会幹事会
2007 年　7 月　5 日　第 197 回食品安全委員会（報告）
2007 年　7 月　5 日　から 8 月 3 日まで　国民からの意見・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　第 205 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 8）
2008 年　4 月　30 日　残留農薬基準告示（参照 9）

－第 2 版関係－

2025 年　2 月　6 日　インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
2025 年　6 月　19 日　内閣総理大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（消食基第 412 号）、関係書類の接受（参照 10～55）
2025 年　6 月　24 日　第 988 回食品安全委員会（要請事項説明）
2025 年　8 月　28 日　追加資料受理（参照 59～61）
2025 年　9 月　5 日　第 42 回農薬第二専門調査会
2025 年　10 月　6 日　第 43 回農薬第二専門調査会
2025 年　12 月　23 日　第 1007 回食品安全委員会（報告）
2025 年　12 月　24 日　から 2026 年 1 月 22 日まで　国民からの意見・情報の募集
2026 年　3 月　2 日　農薬第二専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2026 年　3 月　10 日　第 1017 回食品安全委員会（報告）
（3 月 11 日付け内閣総理大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 12 月 20 日まで）	（2009 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）

小泉直子	長尾　拓
長尾　拓	野村一正
野村一正	畑江敬子
畑江敬子	廣瀬雅雄**
本間清一	本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

（2026 年 1 月 6 日まで）
山本茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
祖父江友孝（委員長代理　第二順位）
頭金正博（委員長代理　第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

（2026 年 1 月 7 日から）
祖父江友孝（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
頭金正博（委員長代理　第二順位）
春日文子（委員長代理　第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

＜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	根岸友惠
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	

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林　　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚　明
泉　啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨

大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	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

＜食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿＞

（2024 年 4 月 1 日から）

堀本政夫（座長）	金田勝幸	藤本成明
義澤克彦（座長代理）	佐藤順子	安彦行人
安部賀央里	田中徹也	山折　大
稲見圭子	野村崇人	

＜第 42 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿＞

篠原厚子（順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座（衛生学）客員教授）
清家伸康（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門研究推進部研究推進室長）
平塚　明（東京薬科大学名誉教授）
森田　健（元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長）

＜第 43 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿＞

篠原厚子（順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座（衛生学）客員教授）
清家伸康（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門研究推進部研究推進室長）
平塚　明（東京薬科大学名誉教授）
森田　健（元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長）

要　約

ピリジン系殺菌剤（硝化阻害剤）である「ニトラピリン」（CAS No. 1929-82-4）について各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、植物代謝試験（ばれいしょ）、作物残留試験（ばれいしょ）、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、急性毒性試験（マウス、ウサギ等）、急性神経毒性試験（ラット）、90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）、復帰突然変異試験、*in vivo* UDS 試験（マウス）、急性吸入毒性試験（ラット）、皮膚刺激性試験（ウサギ）、肝腫瘍発生メカニズム試験（マウス等）、28 日間免疫毒性試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（とうもろこし及びばれいしょ）、作物残留、家畜代謝（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留、動物体内動態（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット、マウス等）、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）、急性神経毒性（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性、免疫毒性（ラット）等である。

各種毒性試験結果から、ニトラピリン投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び腎臓（重量増加、慢性進行性腎症（ラットのみ）等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫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が、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。腎腫瘍は、雄ラットに特異的な α_{2u}-グロブリン腎症に関連したもの、ハーダー腺腫瘍についてもヒトには存在しない臓器であるため、ヒトへの外挿性はないものと考えられた。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、自発運動量の減少、振戦等が認められ、90 日間亜急性神経毒性試験において、着地開脚幅及び自発運動量の増加が認められた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をニトラピリン及び代謝物 6-CPA と設定した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 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/日を許容一日摂取量（ADI）とした。

また、ニトラピリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小量は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 16mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.16 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

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-(trichloromethyl)pyridine

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

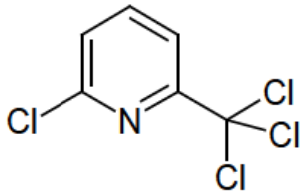
４．分子式

$C_6H_3Cl_4N$

５．分子量

230.9

６．構造式



７．物理的化学的性状

融点	: 63.6℃
沸点	: 136～138℃（11 mmHg）
密度	: 1.55 g/mL（20℃）
蒸気圧	: 0.43 Pa（25℃）
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色、刺激臭
水溶解度	: 2.01×10^{-2} g/L（18.5℃）
オクタノール/水分配係数	: log P_{ow} = 3.32　（23.5℃）
解離定数	: 解離しない

８．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、主にとうもろこし（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。

第 2 版では、インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験［Ⅱ．１、２、４及び５］に用いた放射性標識ニトラピリンについては、ピリジン環の 2 位及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]ニトラピリン」という。）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は比放射能（質量放射能）からニトラピリンの濃度（mg/kg 又は μg/g）に換算した値として示した。

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．土壌中動態試験

（１）土壌中動態試験（好気的条件、嫌気的湛水条件）

ニトラピリンを用いて、土壌中動態試験（好気的及び嫌気的湛水条件）が実施された。

試験の結果については表 1 に示されている。（参照 4）

表１　土壌中動態試験（好気的及び嫌気的湛水条件）の結果

土壌	認められた分解物	推定半減期
好気的	6-CPA	11～17 日
嫌気的湛水	6-CPA、CM、DCM	3 時間未満

（２）土壌吸着試験

ニトラピリン及び主要分解物である 6-CPA を用いて、土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 4）

表２　土壌吸着試験の概要及び結果

被験物質	供試土壌	吸着係数	有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc}
ニトラピリン	砂壌土(米国)、商業用壌土、埴壌土(米国)、砂壌土(米国)及びシルト質埴壌土(米国)	0.947～19.9[a]	254～360
6-CPA	鉱質土壌、ラテライト土壌及び高有機質土壌	0.387～1.02[b]	－

[a]：吸着係数 K_d
[b]：Freundlich の吸着係数 K^{ads}
－：該当なし

２．水中動態試験

ニトラピリンを用いて、加水分解試験及び水中光分解試験が実施された。

試験の結果については表 3 に示されている。（参照 4）

表３　水中動態試験の結果

試験名	滅菌緩衝液	認められた分解物	推定半減期
加水分解試験	pH5、7、9	6-CPA	10 日未満
水中光分解試験	pH7	6-CPA	9.4 日

３．土壌残留試験

ニトラピリンを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の結果については表 4 に示されている。（参照 4）

表４　土壌残留試験の結果

土壌	推定半減期
5 種類の土壌	15～38 日

４．植物、家畜等における代謝及び残留試験

（１）植物代謝試験

①　とうもろこし

放射性標識したニトラピリンを 1 ポンド ai/エーカー（約 1,120 g ai/ha）の用量でとうもろこしに処理し、植物代謝試験が実施された。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。

各試料における残留放射能濃度は、青刈飼料で 0.85 mg/kg、サイレージで 0.46 mg/kg、収穫段階では、子実で 0.04 mg/kg、それ以外の部分で 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）

②　ばれいしょ

箱栽培したばれいしょ（品種：Red La Soda）の成長期（BBCH 41）に、乳剤に調製した[pyr-^{14}C]ニトラピリンを 1,120 g ai/ha の用量で根元散布処理し、植物代謝試験が実施された。試料は、最終散布 15 日後に未熟茎葉が、27 日後に未熟茎葉が、45 日後に成熟塊茎がそれぞれ採取された。

ばれいしょ試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

残留放射能濃度は、未熟茎葉で 0.488 mg/kg、成熟茎葉で 2.01 mg/kg、成熟塊茎で 0.766 mg/kg であった。

いずれの試料からも未変化のニトラピリンは検出されず、主要代謝物は 6-CPA であった。そのほかに、成熟茎葉では HM のグルコース抱合体が 10%TRR を超えて認められた。（参照 11、12）

表５　ばれいしょ試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

試料	総残留放射能(mg/kg)	抽出画分	ニトラピリン	6-CPA	HM グルコース抱合体	抽出残渣
未熟茎葉	0.488	105 (0.512)	ND (ND)	105 (0.512)	ND (ND)	4.93 (0.024)
成熟茎葉[a]	2.01	93.3 (1.87)	ND (ND)	81.9 (1.64)	11.4 (0.230)	9.65[b] (0.194)
成熟塊茎	0.766	103 (0.791)	ND (ND)	103 (0.791)	ND (ND)	2.10 (0.016)

下段( )：残留放射能濃度(mg/kg)
ND：検出されず
[a]：アセトニトリル/水(1:1)で抽出後、NaOH で加水分解させた。
[b]：残留放射能は植物体構成成分であるタンパク質、ペクチン、リグニン抽出物等に認められた。

ニトラピリンの植物体内における主要代謝経路は、主にトリクロロメチル基の加水分解による 6-CPA の生成であり、最終的に植物体構成成分に取り込まれるものと考えられた。ばれいしょの茎葉では、中間体 HM のグルコース抱合体の生成も考えられた。

（２）作物残留試験

①　小麦、とうもろこし及びソルガム

海外において、小麦、飼料用とうもろこし及びソルガムを用いてニトラピリン並びに代謝物 6-CPA 及び DCM を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3-1 に示されている。

ニトラピリンの最大残留値は、散布 147 日後に収穫した小麦の青刈り（茎葉飼料）の 0.164 mg/kg であった。代謝物 6-CPA の最大残留値は、散布 115 日後に収穫した麦わらの 4.800 mg/kg、代謝物 DCM の最大残留値は、散布 141 日後に収穫した飼料用とうもろこしの穂軸の 0.056 mg/kg であった。(参照 4、13～17)

②　ばれいしょ

海外において、ばれいしょを用いてニトラピリン及び代謝物 6-CPA を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3-2 に示されている。

いずれの試料においてもニトラピリンの残留値は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。ニトラピリン及び代謝物 6-CPA の合量の最大残留値は、土壌及び葉面に 1 回ずつ散布した試料では最終散布 53 日後に収穫した塊茎の 0.330 mg/kg、葉面に 2 回散布した試料では最終散布 67 日後に収穫した塊茎の 0.457 mg/kg、申請された使用量の 5 倍量を土壌及び葉面に 1 回ずつ散布した試料では最終散

布 58 日後に収穫した塊茎の 1.77 mg/kg であった。（参照 11、18）

（３）後作物残留試験

放射性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にとうもろこしを植え付け、30 日後にとうもろこしを収穫し、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%TRR～100%TRR）が代謝物 6-CPA で、ニトラピリンは検出されなかった。

輪作作物におけるニトラピリンの後作物残留試験が、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 ポンド ai/エーカー（約 1,120 g ai/ha）の用量で土壌処理後にとうもろこし（飼料用とうもろこし）を植え付け、処理 30 日後、120 日後及び 365 日後に小麦、エン麦、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代謝物 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（麦わら）でのみ代謝物 6-CPA が 0.2～0.3 mg/kg 検出された。（参照 4）

（４）家畜代謝試験

①　ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、雌 2 頭）に[pyr-^{14}C]ニトラピリンを 31 mg/頭/日（20 mg/kg 飼料相当）の用量で、1 日 1 回、4 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与約 6 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 6 に、代謝物は表 7 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、尿中に 51.2%TAR～59.3%TAR、糞中に 12.4%TAR～18.6%TAR 排泄された。

乳汁中の最大残留放射能濃度は、0.063 μg/g（投与 3 日午後）であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で比較的高く、筋肉及び脂肪で低かった。

乳汁中の主要代謝物は、6-CPA のグリシン抱合体（56.7%TRR）及び 6-CPA（5.35%TRR）であった。同様に、肝臓及び腎臓中の主要代謝物も 6-CPA グリシン抱合体（4.00%TRR～30.9%TRR）及び 6-CPA（11.1%TRR～27.3%TRR）であった。ほかに代謝物 6-HPA 及び DCM が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。抽出前に肝臓及び腎臓試料を加水分解処理した場合、代謝物 6-CPA の割合が増加することが示された。また、尿中の主要代謝物は 6-CPA のグリシン抱合体（72.6%TRR）及び 6-CPA（15.3%TRR）であった。

いずれの試料においても、未変化のニトラピリンは検出限界未満又は僅か（2.35%TRR 以下）であった。（参照 19）

表６　各試料中の残留放射能分布

試料	採取時期	動物 1		動物 2	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
乳汁	投与 0 日午前	ND	－	ND	－
	投与 0 日午後	0.026	－	0.038	－
	投与 1 日午前	0.005	－	0.008	－
	投与 1 日午後	0.027	－	0.049	－
	投与 2 日午前	0.006	－	0.012	－
	投与 2 日午後	0.030	－	0.047	－
	投与 3 日午前	ND	－	0.013	－
	投与 3 日午後	0.032	－	0.063	－
腎臓	最終投与 6 時間後	0.267	0.024	0.225	0.027
肝臓		0.431	0.258	0.286	0.198
筋肉		0.011	－	0.007	－
脂肪		0.003	－	ND	－
血液		0.023	－	0.018	－
胃内残留物		－	3.16	－	11.3
腸内残留物		－	1.74	－	7.48
尿	4 日間合計	－	59.3	－	51.2
糞	4 日間合計	－	18.6	－	12.4

ND：ベースラインの 2 倍未満又は検出されず
－：該当データなし

表７　各試料中の代謝物（%TRR）

試料	ニトラピリン	代謝物			
		6-HPA	6-CPA	6-CPA グリシン抱合体	DCM
乳汁	0.48 (<0.001)	－	5.35 (0.003)	56.7 (0.027)	0.10 (<0.001)
肝臓	0～1.77 (0～0.008)	0	11.1～12.3 (0.048～0.053)	4.00～11.3 (0.017～0.049)	1.92～4.39 (0.008～0.019)
腎臓	0～1.55 (0～0.004)	0	22.6～27.3 (0.060～0.073)	23.2～30.9 (0.062～0.082)	0～2.33 (0～0.006)
尿	ND	－	15.3	72.6	－
加水分解処理 [a]					
肝臓	2.28～2.35 (0.010)	0～1.92 (0～0.008)	4.53～25.4 (0.020～0.110)	0.45～9.16 (0.002～0.039)	0～2.56 (0～0.011)
腎臓	0	0～1.78 (0～0.005)	19.7～47.5 (0.052～0.127)	0～4.51 (0～0.012)	0

下段( )：残留放射能濃度(μg/g)、－：該当なし、99%信頼限界未満は 0 μg/g と表示
[a]：試料を酸にて加水分解処理後、抽出

② ニワトリ

産卵鶏（バブコック B-300-V 種、雌 15 羽、5 羽/サブセット）に[pyr-^{14}C]ニトラピリンを 2.6 mg/羽/日（20 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、7 日連続間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵及び排泄物は毎日採取し、最終投与 6 時間後に臓器及び組織が採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 8 に、代謝物は表 9 に示されている。

投与された放射能の 84.2%TAR～93.1%TAR が排泄物中に認められた。卵黄中残留放射能は徐々に増加し、最終投与 6 時間後に最大値 0.467 μg/g（0.035%TAR）を示した。卵白中の残留放射能は卵黄中に比べて低く、0.012 μg/g（0.002%TAR）以下であった。臓器及び組織中の残留放射能は、肝臓（2.16～2.84 μg/g）で最も高く、腎臓及び脂肪が続いた。

各試料中の主要成分は、未変化のニトラピリン及び/又は代謝物 6-CPA であった。そのほかの代謝物として、6-CPA グリシン抱合体及び DCM が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 20）

表８　各試料中の残留放射能分布

試料	採取時期	サブセット１		サブセット２		サブセット３	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
卵黄	投与０日	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	投与１日	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	投与２日	0.012	0.001	0.038	0.003	0.011	0.001
	投与３日	0.116	0.011	0.099	0.006	0.075	0.008
	投与４日	0.227	0.017	0.163	0.013	0.156	0.012
	投与５日	0.323	0.033	0.276	0.025	0.146	0.015
	投与６日	0.443	0.025	0.349	0.021	0.297	0.025
	最終投与６時間後	0.467	0.035	0.423	0.041	0.307	0.018
	７日間合計	／	0.122	／	0.109	／	0.079
卵白	投与０日～と殺日	ND～0.012	ND～0.002	ND～0.009	ND～0.002	ND～0.009	ND～0.001
	７日間合計	／	0.009	／	0.003	／	0.002
肝臓	最終投与６時間後	2.65	0.648	2.84	0.645	2.16	0.597
腎臓		1.00	0.065	1.19	0.07	0.869	0.063
筋肉(大腿)		0.028	／	0.031	／	0.02	／
筋肉(胸)		0.008	／	0.015	／	0.01	／
脂肪		0.56	／	0.47	／	0.42	／
皮膚		0.25	／	0.28	／	0.17	／
血液		0.12	／	0.16	／	0.10	／
排泄物	７日間合計	／	93.1	／	86.4	／	84.2

・サブセット当たり雌５羽
ND：バックグラウンドの２倍未満
／：該当なし

表９　各試料中の代謝物（%TRR）

試料	ニトラピリン	代謝物		
		6-CPA	6-CPA グリシン抱合体	DCM
卵黄	26 (0.12)	11 (0.05)	2 (0.01)	3 (0.01)
肝臓	ND	9 (0.26)	ND	ND
腎臓	2 (0.02)	14 (0.17)	2 (0.02)	1 (0.01)
脂肪	62 (－)	ND	ND	4 (－)

下段(　)：残留放射能濃度(μg/g)
ND：信頼限界未満、－：該当なし

ニトラピリンのヤギ又はニワトリにおける主要代謝経路は、トリクロロメチル

基の酸化的脱ハロゲン化及び加水分解による代謝物 6-CPA の生成であり、その後、グリシン抱合体を生成するものと考えられた。

（５）畜産物残留試験（代謝物 6-CPA）

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）に代謝物 6-CPA を対照群として 0 mg/kg 飼料相当、漸増投与群として 1 mg/kg 飼料相当（予想飼料最大負荷量の約 0.2 倍量）及び 10 mg/kg 飼料相当（約 2 倍量）で 14 日間混餌投与後、混餌濃度を 100 mg/kg 飼料相当（約 20 倍量）に上げて 21 日間混餌投与し、投与終了後に基礎飼料のみで 5 日間飼育して、代謝物 6-CPA を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

乳汁は、10 mg/kg 飼料投与 10 及び 12 日、100 mg/kg 飼料投与 18～20 日並びに 100 mg/kg 飼料及び基礎飼料投与 1～5 日に、乳脂肪は、10 mg/kg 飼料投与 13 及び 14 日、100 mg/kg 飼料投与 14～20 日並びに 100 mg/kg 飼料及び基礎飼料投与 3 及び 5 日に採取した。その結果、いずれの採取時期の乳汁及び乳脂肪試料においても、代謝物 6-CPA は定量限界（0.025 μg/g）未満であった。（参照 4、6、11、21）

② ウシ

食肉用子牛（交雑種、性別不明、一群 3 頭）に代謝物 6-CPA を 0、10 mg/kg 飼料相当（予想飼料最大負荷量の約 2 倍量）、30（約 7 倍量）又は 100 mg/kg 飼料相当（約 20 倍量）（平均検体摂取量：0、0.38、1.06、3.40 mg/kg 体重/日）の用量で 30 日間混餌投与した。さらに 100 mg/kg 飼料の用量（平均検体摂取量：2.97 mg/kg 体重/日）で 30 日間混餌投与した後、5 日間基礎飼料を投与した群を設けた。いずれの投与群も、最終投与 1 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、代謝物 6-CPA を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

代謝物 6-CPA の最大残留値は、100 mg/kg 飼料投与群における腎臓の 0.08 μg/g であった。肝臓、筋肉及び脂肪では 100 mg/kg 飼料投与群においても定量限界（0.03 又は 0.05 μg/g）未満であった。（参照 4、6、11、22）

③ ブタ

子豚（品種不明、雌雄混合、一群各 3 頭）に代謝物 6-CPA を 0、10 mg/kg 飼料相当（予想飼料最大負荷量の約 30 倍量）、30 mg/kg（約 90 倍量）又は 100 mg/kg 飼料相当（約 300 倍量）の用量で 30 日間混餌投与した後、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、代謝物 6-CPA を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

最終投与後の代謝物 6-CPA の最大残留値は 100 mg/kg 飼料相当投与群における腎臓の 0.3 μg/g であった。肝臓、筋肉及び脂肪では 100 mg/kg 飼料相当投与

群においても定量限界（0.05 μg/g）未満であった。（参照 4、6、11、23）

④　ニワトリ

産卵鶏（品種不明、一群 35 羽）に代謝物 6-CPA を 1（予想飼料最大負荷量の約 3 倍量）、3（約 9 倍量）、10（約 30 倍量）又は 30 mg/kg 飼料相当（約 90 倍量）の用量で 28 日間混餌投与した後、卵、肝臓、腎臓及び筋肉（皮膚及び脂肪を含む。）における代謝物 6-CPA を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

最終投与後の代謝物 6-CPA の最大残留値は、30 mg/kg 飼料相当投与群の腎臓で 0.08 μg/g、肝臓で 0.06 μg/g であった。一方、卵及び筋肉では 30 mg/kg 飼料相当投与群においても定量限界（0.05 μg/g）未満であった。（参照 4、6、11、24）

５．動物体内動態試験

（１）ラット

①　吸収

a.　血中濃度推移

頚静脈にカニューレを挿入した F344 ラット（一群雄 3 匹）に、[pyr-^{14}C]ニトラピリンを 1 mg/kg 体重（以下［５．（１）①及び④］において「低用量」という。）又は 60 mg/kg 体重（以下［５．（１）①及び④］において「高用量」という。）の用量で単回経口投与し、投与 48 時間後まで経時的に血液を採取して、血漿中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 10 に示されている。

ニトラピリンは速やかに吸収され、投与後 2.0 時間で C_{max} に達した。AUC は投与量に比例し、高用量投与群は低用量投与群の約 60 倍であった。（参照 4、11、25）

表 10　血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメータ		1 mg/kg 体重	60 mg/kg 体重
		雄	
T_{max} (hr)		2.0	2.0
C_{max} (μg/g)		0.599	23.8
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	2.19	2.19
	β 相	14.6	14.6
AUC (hr･μg/g)		4.96	308

b.　吸収率

排泄試験［５．（１）④］より得られた投与 72 時間後の尿、組織及びケージ洗

浄液中の放射能の合計から、吸収率は単回投与では低用量で 81.2%～84.0%、高用量で 83.7%～85.1%、反復投与では 86.1%～86.4%と算出された。（参照 4、11、25）

② 分布

F344 ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-^{14}C]ニトラピリンを 1 若しくは 60 mg/kg 体重の用量で単回経口投与又は 1 mg/kg 体重/日の用量で非標識ニトラピリンを 14 日間反復経口投与後、[pyr-^{14}C]ニトラピリンを単回経口投与（以下［５.（１）②］において「反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能能分布は表 11 に示されている。

肝臓の残留放射能濃度が最も高く、ほかに定量可能な量の残留放射能が腎臓、肺、赤血球及び血漿に認められた。各臓器及び組織における性別及び投与方法による残留放射能濃度に顕著な差は認められなかった。

また、F344 ラット（一群雄 3 又は 5 匹）に[pyr-^{14}C]ニトラピリンを 60 mg/kg 体重の用量で単回経口投与後、2、10、24 及び 72 時間後に血漿、肝臓、腎臓及び脂肪を採取して、体内分布試験が実施された。

肝臓、腎臓、脂肪及び血漿における経時的な残留放射能濃度は表 12 に示されている。

残留放射能濃度は投与 2 及び 10 時間後の時点で脂肪が最も高く、72 時間後には定量限界未満に減少した。腎臓と血漿は概ね同じ濃度で推移し、肝臓は比較的緩やかな減衰を示した。（参照 4、11、25）

表 11　主要臓器及び組織における残留放射能分布（%TAR）

投与群	性別	(最終)投与 72 時間後
1 mg/kg 体重 (単回投与)	雄	肝臓(0.838)、肺(0.070)、赤血球(0.021)、血漿(0.002)
	雌	肝臓(0.781)、肺(0.072)、腎臓(0.058)、赤血球(0.028)、血漿(0.006)
60 mg/kg 体重 (単回投与)	雄	肝臓(0.499)、腎臓(0.050)
	雌	肝臓(0.484)、赤血球(0.018)、血漿(0.006)
1 mg/kg 体重/日 (反復投与)	雄	肝臓(0.735)、肺(0.043)、腎臓(0.042)、赤血球(0.023)、血漿(0.004)
	雌	肝臓(0.643)、腎臓(0.058)、肺(0.054)、血漿(0.005)、赤血球(0.0025)

表 12　肝臓、腎臓、脂肪及び血漿における経時的な残留放射能濃度（μg/g）

投与群	性別	試料	2 時間後	10 時間後	24 時間後	72 時間後
60 mg/kg 体重（単回投与）	雄	脂肪	72.5	183	4.22	NQ
		肝臓	11.6	8.84	6.83	2.02
		腎臓	26.5	35.5	4.13	1.00
		血漿	38.6	31.4	3.76	NQ

NQ：定量限界未満（バックグラウンドの 3 倍未満）

③　代謝

排泄試験［５．（１）④］で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の代謝物は表 13 に示されている。

いずれの投与群においても、尿中には代謝物 6-CPA 及び 6-CPA のグリシン抱合体のみが同定され、未変化のニトラピリンは検出されなかった。（参照 4、11、25）

表 13　尿中の代謝物（%TRR）

投与群	投与後の採取時期（時間）	性別	ニトラピリン	6-CPA	6-CPA グリシン抱合体
1 mg/kg 体重（単回投与）	0～12	雄	ND	40.3	59.7
		雌	ND	27.7	72.3
	12～24	雄	ND	52.5	47.5
		雌	ND	46.5	53.5
60 mg/kg 体重（単回投与）	0～12	雄	ND	45.2	54.8
		雌	ND	40.9	59.1
	12～24	雄	ND	69.0	31.0
		雌	ND	54.0	46.0
1 mg/kg 体重/日（反復投与）	0～12	雄	ND	29.5	70.5
		雌	ND	18.3	81.7
	12～24	雄	ND	41.6	58.4
		雌	ND	20.5	79.9

ND：検出されず

④　排泄

体内分布試験［５．（１）②］で得られた尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 14 に示されている。

投与後 72 時間までに、79.6%TAR～85.5%TAR が尿中に、11.0%TAR～14.2%TAR が糞中に排泄され、雌雄、投与量にかかわらず主に尿中に排泄された。投与後 12 時間までに低用量投与群では 63.9%TAR 以上が尿中に排泄されたが、高用量投与群では 41.6%TAR 以下であり、高用量投与群では低用量投与群より

も初期の尿中排泄がやや遅かった。糞中排泄に性差及び用量差はほとんど認められなかった。（参照 4、11、25）

表 14　投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	投与後の採取時期(時間)	1 mg/kg体重(単回投与)		60 mg/kg体重(単回投与)		1 mg/kg体重/日(反復投与)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～12	69.6	63.9	41.6	38.6	73.6	71.7
	12～24	10.9	12.7	36.4	38.7	9.68	10.5
	24～36	1.23	1.51	3.41	4.77	1.21	1.55
	36～48	0.57	0.77	0.80	1.19	0.51	0.63
	48～60	0.26	0.37	0.30	0.33	0.28	0.35
	60～72	0.21	0.23	0.18	0.32	0.19	0.24
	合計	82.7	79.6	82.6	83.9	85.5	84.9
糞	0～24	10.1	11.1	10.0	11.0	9.37	8.44
	24～48	1.39	2.13	2.58	2.60	1.51	2.75
	48～72	0.32	0.38	0.44	0.57	0.16	0.33
	合計	11.8	13.6	13.1	14.2	11.0	11.5
組織	72	0.93	0.95	0.55	0.51	0.85	0.79
ケージ洗浄液	72	0.36	0.67	0.48	0.66	0.10	0.36
合計		95.9	94.8	96.7	99.2	97.5	97.6

（２）ラット（皮膚吸収）

F344 ラット（一群雄 4 匹）に、[pyr-^{14}C]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、皮膚吸収試験が実施された。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%TAR～90%TAR が回収された。排泄物、組織及びカーカス[1]から回収された残留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%TAR 超）が尿中に排泄された。（参照 5）

（３）マウス

B6C3F1 マウス（雄 10 匹）に、[pyr-^{14}C]ニトラピリンを 25 mg/kg 体重（以下［５．（３）］において「低用量」という。）又は 250 mg/kg 体重（以下［５．（３）］において「高用量」という。）で単回経口投与し、吸収、分布、代謝及び排泄について検討された。（参照 4、11、26）

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

① 吸収

排泄試験［５.（３）④］における尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカス中の残留放射能の合計から、投与後 72 時間の吸収率は低用量で 77.8%、高用量で 84.8%と算出された。

② 分布

投与 72 時間後の体内分布が測定された。

主要臓器及び組織内の残留放射能濃度は表 15 に示されている。

肝臓の残留放射能濃度が最も高く、脂肪、腺胃、十二指腸等の残留放射能濃度は血液よりも低かった。

表 15　主要臓器及び組織内の残留放射能濃度（μg/g）

投与群	性別	投与 72 時間後
25 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.87)、腎臓(0.533)、皮膚(0.194)、前胃(0.121)、血液(0.050)、カーカス(0.048)、脂肪(0.047)、腺胃(0.036)、十二指腸(0.018)
250 mg/kg 体重		肝臓(9.75)、腎臓(5.56)、血液(3.95)、皮膚(1.27)、前胃(1.20)、腺胃(0.871)、カーカス(0.704)、十二指腸(0.672)、脂肪(0.574)

③ 代謝

排泄試験［５.（３）④］で得られた尿について、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与 72 時間後までの尿中の主要代謝物は表 16 に示されている。

低用量及び高用量投与群において、尿中で最も多い代謝物は 6-CPA グリシン抱合体であり、ほかに 6-CPA 及び 6-CPA タウリン抱合体が同定された。未変化のニトラピリンは高用量投与群の 0～12 時間及び 12～24 時間を除き、検出されなかった。

表 16　投与 72 時間後までの尿中の主要代謝物（%TAR）

投与群	性別	投与後の採取時期(時間)	ニトラピリン	6-CPA	6-CPA グリシン抱合体	6-CPA タウリン抱合体
25 mg/kg 体重	雄	0～12	ND	3.61	57.5	1.20
		12～24	ND	0.65	8.89	ND
		24～36	ND	ND	1.42	ND
		36～48[a]	ND	ND	1.70	ND
		48～60[a]	ND	ND	0.63	ND
		60～72[a]	ND	ND	0.50	ND
		合計	ND	4.26	70.7	1.20
250 mg/kg 体重		0～12	0.63	2.28	31.1	0.44
		12～24	0.53	5.78	27.8	0.41
		24～36	ND	1.93	8.95	ND
		36～48[a]	ND	0.21	1.00	ND
		48～60[a]	ND	0.12	0.56	ND
		60～72[a]	ND	0.09	0.41	ND
		合計	1.16	10.4	69.8	0.85

ND：検出限界未満
[a]：残留放射能濃度が低いため分析せず。値は推定値

④　排泄

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 17 に示されている。

尿中排泄率は 76.1%TAR～82.2%TAR、糞中排泄率は 16.0%TAR～21.6%TAR であり、主に尿中に排泄された。投与後 12 時間で低用量投与群では 62.3%TAR が尿中に排泄されたが、高用量投与群では 34.5%TAR であり、高用量投与群は低用量投与群よりも初期の尿中排泄がやや遅かった。

表 17　投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	投与後の採取時期(時間)	25 mg/kg 体重	250 mg/kg 体重
		雄	
尿(ケージ洗浄液を含む)	0～12	62.3	34.5
	12～24	9.54	34.5
	24～36	1.42	10.9
	36～48	1.70	1.21
	48～60	0.63	0.68
	60～72	0.50	0.50
	合計	76.1	82.2
糞	0～24	20.12	12.80
	24～48	0.84	2.66
	48～72	0.59	0.58
	合計	21.6	16.0
組織及びカーカス	72	0.77	0.64
最終ケージ洗浄液	72	0.94	1.93
合計		99.4	101

（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代謝物 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%が尿中に代謝物 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、少量の代謝物 6-CPA がグリシンによる抱合を受けた。（参照 6）

ニトラピリンの動物体内における主要代謝経路は、トリクロロメチル基の酸化的脱ハロゲン化及び加水分解による代謝物 6-CPA の生成であり、その後、グリシン抱合体又はタウリン抱合体を形成して排泄されるものと考えられた。

６．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与）

ニトラピリン（原体）のラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 2、5、11、27）

表 18　急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット[a] 雄 5 匹 Wistar ラット[b] 雌 5 匹 (参照 27)	1,070	1,230	投与量：126(雄のみ)、252、500、1,000、2,000、3,980 mg/kg 体重 雄：1,000 mg/kg 体重以上で鼻腔内出血 500 mg/kg 体重以上で多尿 雌：2,000 mg/kg 体重以上で多尿及び後肢運動失調 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
Swiss マウス[b] 雌 5 匹 (参照 27)	／	713	投与量：252、500、1,000、2,000、3,980 mg/kg 体重 症状なし 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
NZW ウサギ[b] 雌雄各 1 匹 (参照 27)	713[c]		投与量：252、500、1,000、2,000、3,980 mg/kg 体重 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で下痢、興奮及び啼鳴 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
Hartley モルモット[b] 雄 5 匹 (参照 27)	<252	／	投与量：252、500、1,000、2,000、3,980 mg/kg 体重 症状なし 252 mg/kg 体重以上で死亡例

溶媒として[a]：コーン油：アセトン= 9：1、[b]：コーン油
[c]：雌雄混合　　／：該当なし

7．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）を用いた混餌投与（原体：0、10、40 及び 120 mg/kg 体重/日）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 19 に示されている。

40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、肝臓の絶対及び比重量増加（雌では比重量増加のみ）並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎ネフローゼ、腎尿細管

変性の程度増加等が、雌で近位尿細管上皮褐色色素沈着が認められたことから、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 6、7、11、28）

表 19　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
120 mg/kg 体重/日	・体重減少(投与 91 日) ・RBC、Hb 及び MCV 減少 ・Alb 及び T.Bil 増加 ・腎及び肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化(脂肪変性)	・体重減少(投与 42 日以降) ・RBC、Hb 及び MCV 減少 ・TP 及び T.Bil 増加 ・腎比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化(脂肪変性)
40 mg/kg 体重/日以上	・腎ネフローゼ ・腎尿細管変性の程度増加 ・腎皮質境界部単核細胞集簇	・近位尿細管上皮褐色色素沈着
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（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）を用いた混餌投与（原体：0、200、300（雄）、400、600 及び 800（雌）mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 20 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		200	300	400	600	800
平均検体摂取量	雄	196	294	394	542	／
(mg/kg 体重/日)	雌	196	／	389	516	616

／：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、肝臓の絶対及び比重量増加並びに小葉中心性及びび漫性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄の全例が、試験終了までに死亡又は瀕死で切迫と殺された[2]。400 mg/kg 体重/日投与群において、雄に精巣の絶対及び比重量減少が、雌に脳の絶対及び比重量減少が認められたが、病理組織学的所見との関連がみられなかったことから、検体投与による変化と考えられなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄及び 400 mg/kg 体重/日

[2] 600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に対して、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査は実施されなかった。

投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加、肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日（平均検体摂取量：196 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、7、10、29）

（肝細胞の増殖性に関する検討は、その他の試験［13.①及び③］を参照）

表 21　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
800 mg/kg 体重/日		・死亡[呼吸数減少、嗜眠、低体温]又は切迫と殺(全例、投与 4～8 日) ・体重減少(投与 5 日)
600 mg/kg 体重/日	・死亡[呼吸数減少、嗜眠、低体温]又は切迫と殺(全例、投与 46～54 日) ・体重減少(投与 5 日以降) ・摂餌量減少(投与 40 日以降)	・死亡[呼吸数減少、嗜眠、低体温](全例、投与 38～41 日) ・体重減少(投与 5 日以降) ・摂餌量減少(投与 26 日以降)
400 mg/kg 体重/日	・Hb 及び Ht 減少 ・ALP 増加 ・肝炎症性細胞浸潤及び肝クッパー細胞色素沈着 ・髄外造血亢進	・Hb、Ht 及び PLT 減少 ・Ret 及び WBC 増加 ・ALT 増加 ・Glu、TP、Alb 及び A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性及びび漫性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化及び単細胞壊死 ・肝炎症性細胞浸潤及び肝クッパー細胞色素沈着 ・髄外造血亢進 ・卵巣及び子宮形成不全/萎縮
300 mg/kg 体重/日以上	・PLT 減少 ・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性及びび漫性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化及び単細胞壊死	
200 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]：死亡動物で認められた所見

（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）を用いた混餌投与（原体：0、15、40 及び 75 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に著しい摂餌量減少がみられたことから、投与 49 日以降は用量が 50 mg/kg 体重/日に減じられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において肝臓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。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大及び空胞化

等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 6、7、10、30）

表 22　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75/50 mg/kg 体重/日 [a]	・PT 延長 ・TP 及び Ca 減少 ・副腎過形成/肥大 ・近位尿細管好塩基性染色増加	・PT 延長 ・MCV 減少 ・TP 及び Ca 減少 ・副腎過形成/肥大 ・近位尿細管好塩基性染色増加
40 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC、Hb 及び MCV 減少 ・PLT 増加 ・Alb 減少	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC 及び Hb 減少 ・PLT 増加 ・Alb 減少
15 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び空胞化(小葉中心性、小葉中間帯、び漫性)§	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び空胞化(小葉中心性、小葉中間帯、び漫性)§

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：投与 49 日以降、50 mg/kg 体重/日に変更

８．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）を用いた混餌投与（原体：0、0.5、3 及び 15 mg/kg 体重/日）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 23 に示されている。

15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、心比重量の減少がみられたが、付随する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性所見としなかった。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 及び T.Chol 増加、肝臓の絶対及び比重量増加並びに肝細胞肥大が認められたことから、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 5～7、11、31）

表 23　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
15 mg/kg 体重/日	・ALP 及び T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大(小葉中心性及び小葉中間帯)§	・ALP 及び T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大(小葉中心性及び小葉中間帯並びにび漫性)§
3 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（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）を用いた混餌投与（原体：0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 24 及び 25 に、腎臓における腫瘍発生頻度は表 26 に示されている。

60 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎症が認められたが、免疫組織学的検査において α_{2u}-グロブリンの沈着が確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

20 mg/kg 体重/日投与群の雄において、肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。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/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、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 5～7、11、32）

表 24　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（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重/日	・死亡率増加(46%) ・MCV 減少 ・ALT 及び BUN 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・尿比重低下 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性) ・慢性進行性腎症の重篤化 ・嚢胞状甲状腺ろ胞	・体重増加抑制(投与 49 日以降) ・ALT、BUN 及び T.Bil 増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)
20 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(投与 595 日以降)[a] ・RBC 及び Hb 減少	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：60 mg/kg 体重/日の雄では投与 483 日以降に認められた。

表 25　慢性毒性群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重/日	・MCV 減少 ・BUN 増加 ・尿比重低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§ ・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)§	・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§ ・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)§
20 mg/kg 体重/日以上	・RBC 及び Hb 減少	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

表 26　腎臓における腫瘍発生頻度

性別	雄				雌			
投与群(mg/kg 体重/日)	0	5	20	60	0	5	20	60
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腎腺腫(尿細管、原発)	0	0	0	3*1	1	0	0	0
腎腺癌(尿細管、原発)	0	0	0	3*1	0	0	0	0
腎腫瘍合計	0	0	0	6*2	1	0	0	0

*1：$p<0.05$（Cochran-Armitage 傾向検定）
*2：$p<0.05$（Yates 補正カイ二乗検定）

（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）を用いた混餌投与（原体：0、5、25 及び 75 mg/kg 体重/日）による 2 年間発がん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 27 に示されている。

75 mg/kg 体重/日投与群の雌において肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で T.Chol 減少、雌雄で十二指腸粘膜の色素沈着が認められたことから、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 6、7、11、33）

表 27　２年間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 mg/kg 体重/日	・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞細胞質均質性の変化	
25 mg/kg 体重/日以上	・T.Chol 減少 ・十二指腸粘膜色素沈着§	・十二指腸粘膜色素沈着§
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：雌雄の 25 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（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）を用いた混餌投与（原体：0、125 及び 250 mg/kg 体重/日）による 2 年間発がん性試験が実施された。衛星群の肝臓及び前胃に対して PCNA 免疫染色を行い、細胞増殖活性を測定した。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に、腫瘍発生頻度は表 29 に示されている。

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、雌に涙腺・ハーダー腺の腺腫の発生頻度増加が認められた。涙腺・ハーダー腺の腺腫の増加については、いずれの投与群においても背景データの範囲内[3]又はその近傍であるものの、検体投与の影響と考えられた。一方、ハーダー腺はげっ歯類に特有な臓器であることから、ヒトにおける毒性学的意義は低いと考えられた。また、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、小葉中心領域部の肝細胞に PCNA 陽性率の増加が認められた。

本試験において、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大及び肝細胞壊死並びに十二指腸及び空腸の上皮細胞空胞化、過形成及び肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 5、7、11、34）

（肝腫瘍の発生機序に関する検討は、その他の試験［13.（１）②及び④］を参照）

[3] 試験実施機関における B6C3F1 マウス、雌、対照群における発生頻度は 2/50～7/50 例（1983～1995 年、14 試験）

表 28　２年間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(投与 19 日以降)	
125 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化§ ・肝細胞壊死 ・肝び漫性炎症 ・前胃粘膜過形成 ・十二指腸及び空腸粘膜上皮細胞空胞化、過形成及び肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化§ ・肝細胞壊死 ・前胃粘膜過形成 ・十二指腸及び空腸粘膜上皮細胞空胞化、過形成及び肥大

§：125 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 29　マウス２年間発がん性試験②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% (12/50)	38% (19/50)	90%* (45/50)
	雌	12% (6/50)	54%* (27/50)	64%* (32/50)
肝細胞癌	雄	14% (7/50)	6% (3/50)	24% (12/50)
	雌	0% (0/50)	2% (1/50)	4% (2/50)
前胃乳頭腫	雄	2% (1/50)	18%* (9/50)	24%* (12/50)
	雌	2% (1/50)	16%* (8/50)	42%* (21/50)
前胃扁平上皮癌	雄	0% (0/50)	0% (0/50)	6% (3/50)
	雌	0% (0/50)	0% (0/50)	4% (2/50)
涙腺・ハーダー腺の腺腫	雌	2% (1/50)	16%* (8/50)	18%* (9/50)

*：$p<0.05$（イエーツ補正カイ二乗検定）

９．神経毒性試験

（１）急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、16、80 及び 400 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）による急性神経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 30 に示されている。

いずれの投与群においても、神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、400 mg/kg 体重投与群の雄で軽度の振戦及び自発運動量減少が、80 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動量減少が認められたことから、無毒性量は雄で 80 mg/kg 体重、雌で 16 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 11、35）

表 30　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重	・振戦(軽度)§1 ・自発運動量減少§2	・振戦(軽度)§1 ・歩行協調運動障害(軽度)§1 ・眼瞼閉鎖 ・流涙§1 ・会陰部周囲の汚れ§1
80 mg/kg 体重以上	80 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・自発運動量減少§2
16 mg/kg 体重		毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：雌雄別に統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
・いずれの毒性所見も投与当日（投与 6 時間後）の FOB 観察において認められた。

（２）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、40 及び 120 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 31 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 31　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(mg/kg 体重/日)		10	40	120
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.2	40.6	122
	雌	10.0	40.2	121

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

いずれの投与群においても、神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、120 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、着地開脚幅及び自発運動量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日（雄：40.6 mg/kg 体重/日、雌：40.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11、36）

表 32　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
120 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～8 日以降) ・肝絶対及び比重量増加 ・着地開脚幅増加(投与 13 週)§ ・自発運動量増加(投与 8 及び 13 週)§	・肝絶対及び比重量増加 ・着地開脚幅増加(投与 8 及び 13 週)§ ・自発運動量増加(投与 13 週)§
40 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：事後検定は実施されていないが、雌雄をまとめた統計検定では有意差が認められ、検体投与の影響と考えられた。

１０．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）を用いた混餌投与（原体：0、5、20 及び 75 mg/kg 体重/日）による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

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臓及び腎臓の絶対及び比重量増加等、児動物では 75 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び脂肪変性を伴う小葉中心性肝細胞空胞化が認められたことから、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 5～7、11、37）

表 33　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	75 mg/kg 体重/日	・小葉中心性～中間帯肝細胞空胞化(脂肪変性) ・尿細管上皮壊死	・体重増加抑制(投与 7 日以降) ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)	・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)	・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)
	20 mg/kg 体重/日以上	・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	毒性所見なし	・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝及び腎絶対及び比重量増加
	5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	75 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(生後 4 日以降)		・低体重(生後 1 日)及び体重増加抑制(生後 4 日以降)	
		・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)	・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)	・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)	・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪変性)
	20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

（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 日に強制経口投与（原体：0、15、50 及び 120 mg/kg 体重/日）し、発生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 34 に示されている。

本試験において、母動物では 120 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が、胎児では 120 mg/kg 体重/日投与群で雌の低体重並びに骨格変異（腰肋）及び胸骨分節の骨化遅延の増加が認められたことから、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 5～7、11、38）

表 34　発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児・児動物
120 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(妊娠 6～9 日) ・摂餌量減少(妊娠 6～9 日) ・唾液過剰分泌(妊娠 9～15 日)	・低体重(雌) ・腰肋増加 ・第 5 及び第 6 胸骨分節骨化遅延増加
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（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 日に強制経口投与（原体：0、5、15、50 mg/kg 体重/日）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ことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 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 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 日に強制経口投与（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）し、発生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 35 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制並びに肝臓の絶対及び比重量増加、胎児に舌骨弯曲の発生頻度の増加が認められたことから、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 5～7、11、39）

表 35　発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児・児動物
30 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(妊娠 12～15 及び 6～19 日) ・肝絶対及び比重量増加	・舌骨弯曲発生頻度増加
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１１．遺伝毒性試験

ニトラピリンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験並びにマウスを用いた小核試験及び UDS 試験が実施された。

結果は表 36 に示されている。

復帰突然変異試験①で TA97、TA98 及び TA100 株の代謝活性化系存在下（ラット肝又はハムスター肝 S9）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、③及び④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遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験及び UDS 試験では全て陰性であったことから、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 5～7、11、40～42、57、58、60、61）

表 36　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験①（参照 6、57、60）	*Salmonella. typhimurium*（TA1535、TA97、TA98、TA100 株）	3～333 μg/プレート（-S9） 3～666 μg/プレート（+S9）	-S9：陰性 +S9：陽性（TA1535 を除く）[a]
	復帰突然変異試験②（参照 5、7）	*S. typhimurium*（TA1535、TA97、TA98、TA100 株）	0.8～500 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験③（参照 40）	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2*uvrA* 株）	1～500 μg/プレート（-S9） 10 ～ 1,000 μg/プレート（+S9）	陰性[b]
	復帰突然変異試験④（Fluctuation Ames Test）（参照 58）	*S. typhimurium*（TA98、TA100 株）	7.81～1,000 μg/mL(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験（参照 5、7、41）	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO/*HGPRT*）	20～100 μg/mL(-S9) 120～200 μg/mL(+S9)	陰性
	UDS 試験（参照 5、7）	ラット初代培養肝細胞	0.023～23 μg/mL	陰性
in vivo	小核試験（参照 42）	ICR マウス(骨髄)（一群雌雄各 5 匹）	雌雄：800 mg/kg 体重(MTD)（単回経口投与 24、48 及び 72 時間後に骨髄採取）	陰性
	UDS 試験（参照 57、61）	B6C3F1 マウス(肝臓)（一群雄 3 匹）	125, 250 mg/kg 体重（単回経口投与後 2～4 時間及び 12～16 時間後に肝臓採取）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：TA97、TA98 及び TA100 株の+S9（ラット肝 5%、10%、30%及びハムスター肝 5%、10%、30%を使用）において、いくつかの S9 条件下で陽性判定基準である復帰変異コロニー数の用量依存的な増加がみられ、陽性又は弱陽性と判定されたが、溶媒対照群に対し TA97 では 1.9 倍までの、TA98 では 3.5 倍までの、TA100 では 2.4 倍までの増加であった。

[b]：TA98 株(-S9)において、復帰変異コロニー数が溶媒対照群に対し 2.5～2.6 倍に増加したが、試験実施機関の陽性判定基準（3 倍基準）以下であった。

１２．経皮投与、吸入ばく露等試験

（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

ニトラピリン（原体又は製剤）の急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 37 に示されている。（参照 2、5、11、43～46）

表 37　急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体又は製剤）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹 (参照 43)	>2,000	>2,000	雌雄：2,000 mg/kg 体重で傾眠、食欲低下及び浅速呼吸 雌雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例なし
吸入	F344 ラット[a] 雌雄各 6 匹 (参照 44) ＜参考資料[4]＞	LC_{50}(mg/L)		雌雄：2.75 ppm で症状なし 雌雄：2.75 ppm で死亡例なし
		>0.03 (>2.75 ppm)	>0.03 (>2.75 ppm)	
	F344 ラット[b] 雌雄各 5 匹 (参照 45) ＜参考資料[5]＞	>5.14[c]	>5.14[c]	雄：5.14 mg/L で一時的体重減少 雌：5.14 mg/L で一時的体重減少及び肛門生殖器の汚れ 雌雄：5.14 mg/L で死亡例なし
	Wistar ラット[b] 雌雄各 5 匹 (参照 46) ＜参考資料 [5]＞	>5.65[d]	>5.65[d]	雄：5.65 mg/L で一過性の体重減少 雌：5.65 mg/L で症状なし 雌雄：5.65 mg/L で死亡例なし

[a]：（蒸気）4 時間全身ばく露
[b]：エアロゾル、4 時間鼻部ばく露
[c]：製剤を用いた試験（有効成分濃度 17.5%）、数値は製剤としての濃度
[d]：製剤を用いた試験（有効成分濃度 25.8%）、数値は製剤としての濃度

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ニトラピリン（原体）の 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、虹彩炎（７日までに消失）、角膜混濁（14 日に消失）及び結膜炎（21 日までに消失）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。また、別の皮膚刺激性試験では、明らかな紅斑と極軽度の浮腫が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（改良 Maguire 法）が実施され、結果は陽性であった。（参照 2、4、11、27、47～49）

[4] ニトラピリン原体がもつワックス状の物理化学的性質により、適切な気中濃度のエアロゾルが生成できなかったことから、参考資料とした。
[5] 製剤を用いた試験であることから、参考資料とした。

（３）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）を用いた経皮投与（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）による 21 日間亜急性経皮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 38 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で検体適用部位に表皮過形成、炎症等が認められたことから、皮膚の局所作用に対する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。なお、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で検体投与による全身性の毒性影響は認められなかったことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄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。（参照 5、11、50）

表 38　21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・浮腫（適用部位）§	
500 mg/kg 体重/日以上		・浮腫(適用部位)§
100 mg/kg 体重/日以上	・過角化、表皮過形成及び炎症(適用部位)§	・過角化、表皮過形成及び炎症(適用部位)§

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

１３．その他の試験

（１）肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討

2 年間発がん性試験（マウス）［８.（４）］において認められた肝細胞腺腫の発生機序解明の目的で、以下のメカニズム試験が実施された。

①　肝細胞増殖性確認試験（マウス）

B6C3F1 マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験［７.（２）］において、雌雄ともに肝細胞肥大が認められたことから、肝細胞の細胞増殖性を確認するため、同試験の 0、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄から得られた肝臓のパラフィン標本に対し、細胞増殖マーカーKi-67 を用いた免疫組織化学的染色が行われた。

各用量群の測定結果は表 39 に示されている。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄に Ki-67 陽性細胞の用量に関連した有意な増加が認められた。雌においては陽性細胞の増加に用量反応関係はみられなかったものの、全体的な増加傾向が認められた。よって、雌雄ともニトラピリン投与によ

り肝細胞の細胞増殖活性が亢進されたものと考えられた（参照 11、51）

表 39　肝細胞増殖性確認試験（マウス）の結果

性別	領域	0 mg/kg 体重/日	200 mg/kg 体重/日		400 mg/kg 体重/日	
		スコア±SD	スコア±SD	倍率	スコア±SD	倍率
雄	小葉中心	0.02±0.04	0.06±0.13	3.0	0.11±0.13	5.5
	中間帯	0.02±0.04	0.04±0.08	2.0	0.12±0.10*	6.0
	門脈周囲	0.03±0.07	0.01±0.03	0.3	0.24±0.16*	8.0
	全体	0.02±0.05	0.04±0.09	2.0	0.16±0.14*	8.0
雌	小葉中心	0.01±0.03	0.13±0.19*	13.0	0.03±0.05	3.0
	中間帯	0.04±0.07	0.04±0.05	1.0	0.20±0.26	5.0
	門脈周囲	0.05±0.08	0.18±0.18	3.6	0.11±0.16	2.2
	全体	0.03±0.07	0.12±0.16	4.0	0.11±0.19	3.7

スコア：1,000 細胞/領域/動物に基づく Ki-67 陽性肝細胞の平均パーセント
倍率：対照群に対する相対的倍率
*：Dunnett's test（p≤0.05）　SD：標準偏差

②　肝腫瘍発生の作用機序検討（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雄 6 又は 9 匹）を用いた 7 日間又は 14 日間混餌投与（原体：0、75、250 及び 400 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 40 参照）による作用機序解明試験が実施された。回復群として、14 日間混餌投与後に 21 日間基礎飼料のみを投与した群が設けられた。全ての動物に対して、投与期間終了の 7 日前に BrdU 浸透圧ポンプが皮下に埋め込まれた。臓器重量測定、病理組織学的検査等に加え、肝臓における Cyp 遺伝子発現レベル/タンパク質発現量及び BrdU 取り込みを指標とした細胞増殖活性が検討された。

表 40　肝腫瘍発生の作用機序検討（マウス）の平均検体摂取量

投与群		75 mg/kg 体重/日 (326 ppm)	250 mg/kg 体重/日 (1,090 ppm)	400 mg/kg 体重/日 (1,740 ppm)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7 日間	65.7	198	294
	14 日間	58.3	207	313
	14 日間＋21 日間回復	55.6	187	335

( )：餌中検体濃度

各測定項目の結果は表 41 に示されている。

いずれの投与群も *Cyp1a1*、*Cyp3a11* 及び *Cyp4a10* の遺伝子発現レベルに有意な変化が認められなかった。一方、PROD 活性の増加はみられなかったものの、250 mg/kg 体重/日以上投与群で *Cyp2b10* の遺伝子発現亢進及び Cyp2b10 タンパク質量の増加が認められたことから、ニトラピリンによる肝腫瘍形成機序は、

CAR を媒介したものと考えられた。なお、21 日間の回復群においては可逆性がみられた。（参照 11、52）

表 41　肝腫瘍発生の作用機序検討（マウス）の結果概要

投与群	測定項目	投与期間		
		7 日間	14 日間	14 日間＋ 21 日間回復
0 mg/kg 体重/日	肝細胞有糸分裂像増加	3/6 匹	0/6 匹	0/6 匹
	肝細胞肥大(中等度以下)	0/6 匹	0/6 匹	0/6 匹
	肝細胞空胞化	0/6 匹	0/6 匹	0/6 匹
	肝絶対重量(g)	1.35±0.09	1.40±0.06	1.44±0.05
	肝比重量(g/100)	5.49±0.19	5.46±0.15	5.34±0.11
75 mg/kg 体重/日	*Cyp1a1* 遺伝子	1.11	1.16	1.02
	Cyp2b10 遺伝子	4.05	4.45	1.60
	Cyp3a11 遺伝子	0.86	0.69	1.08
	Cyp4a10 遺伝子	1.32	1.23	1.21
	Cyp2b10 タンパク質	ND	変化なし	変化なし
	PROD 活性	ND	1.0	1.0
	肝細胞有糸分裂像増加	2/6 匹	0/6 匹	0/6 匹
	肝細胞肥大(中等度以下)	0/6 匹	0/6 匹	0/6 匹
	肝細胞空胞化	0/6 匹	0/6 匹	0/6 匹
	肝絶対重量(g)	1.39±0.08	1.42±0.09	1.42±0.07
	肝比重量(g/100)	5.63±0.23	5.62±0.17	5.36±0.13
	BrdU 肝細胞増殖活性	−1.8	−1.1	1.0
250 mg/kg 体重/日	*Cyp1a1* 遺伝子	1.96	1.67	0.92
	Cyp2b10 遺伝子	351	390	2.91
	Cyp3a11 遺伝子	1.38	1.12	1.23
	Cyp4a10 遺伝子	6.75	4.22	1.57
	Cyp2b10 タンパク質	ND	増加(+)	変化なし
	PROD 活性	ND	1.1	1.1
	肝細胞有糸分裂像増加	6/6 匹§	4/6 匹§	2/6 匹
	肝細胞肥大(中等度以下)	6/6 匹§	6/6 匹§	0/6 匹
	肝細胞空胞化	3/6 匹§	5/6 匹§	0/6 匹
	肝絶対重量(g)	1.59±0.08*	1.69±0.06*	1.47±0.09
	肝比重量(g/100)	6.56±0.18*	6.76±0.15*	5.50±0.25
	BrdU 肝細胞増殖活性	2.0	2.4*	1.1

投与群	測定項目	投与期間		
		7 日間	14 日間	14 日間＋ 21 日間回復
400 mg/kg 体重/日	*Cyp1a1* 遺伝子	2.03	1.87	1.04
	Cyp2b10 遺伝子	716	1090	2.70
	Cyp3a11 遺伝子	1.51	1.19	0.88
	Cyp4a10 遺伝子	5.19	2.91	1.33
	Cyp2b10 タンパク質	ND	増加(++)	変化なし
	PROD 活性	ND	1.0	1.1
	肝細胞有糸分裂像増加	6/6 匹§	7/9 匹§	0/9 匹
	肝細胞肥大(中等度以下)	6/6 匹§	9/9 匹§	0/9 匹
	肝細胞空胞化	6/6 匹§	9/9 匹§	0/9 匹
	肝絶対重量(g)	1.86±0.17*	1.97±0.15*	1.51±0.18
	肝比重量(g/100)	7.64±0.35*	8.12±0.36*	5.65±0.31
	BrdU 肝細胞増殖活性	4.3*	4.9*	−2.9

・各遺伝子発現量、PROD 活性及び BrdU 肝細胞増殖活性は、対照群を 1 とした場合の値
・Cyp2b10 タンパク質はウエスタンブロッティング法による定性的解析
*：Dunnett's test (p≤0.05)　ND：測定せず
§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

③　肝細胞増殖の *in vitro* 比較試験（マウス及びヒト）

肝腫瘍発生の作用機序検討（マウス）［１３.②］において認められたマウス肝細胞におけるニトラピリンの細胞増殖活性について、ヒトへの外挿性を調べるため、ICR マウス初代肝細胞及びヒト初代肝細胞を用いて、チミジン類似体（EdU）の取り込みを指標とした細胞増殖性の比較試験が実施された。

結果は表 42 に示されている。

マウス肝細胞ではニトラピリン処理によって細胞増殖が促進されたが、ヒト肝細胞では増殖促進は認められなかった。（参照 11、53）

表 42　マウス及びヒト肝細胞増殖度の結果概要

処理群	EdU 陽性細胞数/1,000 細胞 (平均値±SD)	
	マウス肝細胞	ヒト肝細胞
溶媒対照（DMSO)[a]	12±7	9±12
溶媒対照（PBS)[b]	15±12	12±11
ニトラピリン 1 μmol/L	13±7	2±1
ニトラピリン 3 μmol/L	17±14	10±13
ニトラピリン 10 μmol/L	28±1*	7±8
ニトラピリン 30 μmol/L	ND	13±13
ニトラピリン 100 μmol/L	ND	10±6
陽性対照(EGF 25 ng/mL)	58±1*	52±6*

EGF：上皮成長因子、SD：標準偏差、ND：強い細胞毒性のため計測せず
[a]：ニトラピリンの溶媒対照
[b]：EGF の溶媒対照
*：Dunnett's test（p<0.05）

④ CAR ノックアウトマウスを用いた試験

マウスの肝腫瘍形成に対する核内受容体 CAR の関与を明らかにするため、CAR 関連遺伝子をノックアウトさせた C57BL/6NTac マウス（CAR KO マウス）及び同系統の野生型マウス（WT マウス）を用いたメカニズム試験が実施された。

CAR KO マウス（一群雄 6 匹）及び WT マウス（一群雄 6 匹）に、ニトラピリンを 4 日間混餌投与（原体：0 及び 250 mg/kg 体重/日：検体摂取量は表 43 参照）した。いずれの動物も、投与前日に BrdU 浸透圧ポンプが皮下に埋め込まれた。臓器重量測定、病理組織学的検査等に加えて、肝臓における各種 Cyp 遺伝子発現レベル及び BrdU 取り込みを指標とした細胞増殖活性が測定された。

表 43　CAR ノックアウトマウスを用いた試験の検体摂取量

投与群		250 mg/kg 体重/日 (1,530 ppm)
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	WT マウス	223
	CAR KO マウス	217

( ) : 餌中検体濃度

各測定項目の結果は表 44 に示されている。

CAR KO マウスでは、肝細胞において有糸分裂頻度及び細胞増殖活性の増加が認められず、*Cyp2b10* 転写レベルの増加も認められなかったことから、ニトラピリン誘発肝腫瘍の作用機序に CAR 経路活性化が必要な役割を果たしているものと示唆された。なお、*Cyp1a1* 転写レベルの増加がみられたが、この現象は、肝重量の増加や肝細胞肥大を伴っていたことから、CAR 経路が関与しない適応性（代償性）肝酵素誘導反応である可能性が高いものと考えられた。（参照 11、54）

表 44　CAR ノックアウトマウスを用いた試験の結果概要

測定/評価項目	0 mg/kg 体重/日		250 mg/kg 体重/日	
	WT マウス	CAR KO マウス	WT マウス	CAR KO マウス
肝絶対重量(g)	1.36	1.21	1.63*	1.45*
肝比重量(g/100)	5.81	4.97	7.21*	6.10*
肝細胞有糸分裂像増加	1/6 匹	0/6 匹	5/6 匹§	0/6 匹§
肝細胞肥大(極軽度～軽度)	0/6 匹	0/6 匹	6/6 匹§	6/6 匹§
肝細胞空胞化	0/6 匹	0/6 匹	5/6 匹§	6/6 匹§
Cyp1a1 遺伝子発現	1	1	2.7	104
Cyp2b10 遺伝子発現	1	1	494§	2.2
Cyp3a11 遺伝子発現	1	1	2.2	2.6
Cyp4a10 遺伝子発現	1	1	1.5	2.6
BrdU 肝細胞増殖活性	1	1	1.5*	0.8

*：対照群に対して有意（Student t-test、$p<0.05$）
§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

＜肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する試験結果のまとめ＞

ニトラピリンを投与したマウスの肝臓では、肝細胞の増殖活性亢進及び肥大に加え、*Cyp2b10* 遺伝子の特異的な発現亢進と Cyp2b10 タンパク質の増加が認められた。それに対し、ニトラピリンを投与した CAR ノックアウトマウスの肝臓では、肝細胞の増殖活性亢進及び *Cyp2b10* 遺伝子の発現亢進は認められなかった。これらの結果から、ニトラピリンによる肝細胞腺腫誘発の作用機序には、CAR を介したシグナル伝達経路の活性化が関与しているものと考えられた。

また、マウスとヒトの肝細胞における *in vitro* 比較試験では、ニトラピリンはヒト肝細胞に対して細胞増殖を活性化しなかったことから、増殖作用には種差が存在することが示唆された。

（２）28 日間免疫毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雄 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、40 及び 120 mg/kg 体重/日：平均検体摂餌量はそれぞれ 0、11.2、44.8 及び 133 mg/kg 体重/日）による 28 日間免疫毒性試験が実施された。最終解剖 5 日前に、全ての動物に SRBC が静脈内投与された。

40 mg/kg 体重/日以上投与群において肝比重量増加が認められた。120 mg/kg 体重/日投与群において、RBC 減少、Hb 減少、Ht 減少、Ret 増加並びに肝絶対重量及び腎比重量増加が認められた。

いずれの投与群においても、血清中の抗 SRBC IgM 量に有意な減少がみられず、本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。（参照 11、55）

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物）

１．慢性毒性試験

（１）２年間慢性毒性試験（ラット及びマウス）（代謝物 6-CPA）＜参考資料[6]＞

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）を用いた混餌投与（0、30、100、300 及び 1,000 ppm）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投与（0、100、300 及び 900 mg/kg 体重/日）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。（参照 6）

[6] 試験内容の詳細が不明のため、参考資料とした。

Ⅳ．食品健康影響評価

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。第 2 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、植物代謝試験（ばれいしょ）、作物残留試験（ばれいしょ）、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、急性毒性試験（マウス、ウサギ等）、急性神経毒性試験（ラット）、90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）、復帰突然変異試験、*in vivo* UDS 試験（マウス）、急性吸入毒性試験（ラット）、皮膚刺激性試験（ウサギ）、肝腫瘍発生メカニズム試験（マウス等）、28 日間免疫毒性試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したニトラピリンを用いた植物代謝試験において、未変化のニトラピリンは検出されず、可食部において代謝物 6-CPA が 10%TRR を超えて認められた。

ニトラピリン及び代謝物 6-CPA 及び DCM を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ニトラピリンの最大残留値は小麦（青刈り）の 0.164 mg/kg、代謝物の最大残留値は 6-CPA では小麦（麦わら）の 4.800 mg/kg、DCM では飼料用とうもろこし（穂軸）の 0.056 mg/kg 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 0.05～0.43 mg/kg であり、ほ場試験においても、小麦（麦わら）に代謝物 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代謝物 DCM は検出されなかった。

^{14}C で標識したニトラピリンを用いた家畜代謝試験の結果、、ニワトリで 6-CPA であった。

代謝物 6-CPA を投与した畜産物残留試験の結果、代謝物 6-CPA の最大残留値はブタの腎臓で 0.3 μg/g であり、ウシの乳汁及び産卵鶏の卵では検出されなかった。

^{14}C で標識したニトラピリンを用いた動物体内動態試験（ラット、マウス等）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。

各種毒性試験結果から、ニトラピリン投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞空胞化等）及び腎臓（重量増加、慢性進行性腎症（ラットのみ）等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫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が、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。腎腫瘍は、雄ラットに特異的な α_{2u}-グロブリン腎症に関連したもの、ハーダー腺腫瘍についてもヒトには存在しない臓器であるため、ヒトへの外挿性はないものと考えられた。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、自発運動量の減少、振戦等が認められ、90 日間亜急性神経毒性試験において、着地開脚幅及び自発運動量の増加が認められた。

植物代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として 6-CPA が認められたこと

から、農産物中のばく露評価対象物質をニトラピリン及び 6-CPA と設定した。

各試験における無毒性量等は表 45 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 46 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 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/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ニトラピリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 16 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.16 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）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

ARfD	0.16 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	16 mg/kg 体重
（安全係数）	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

＜参考＞

＜EPA（2021 年）＞

cRfD	0.03 mg/kg 体重/日
（cRfD 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

（不確実係数）	100

aRfD	0.16 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	16 mg/kg 体重
（不確実係数）	100

（参照 56）

表 45　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	食品安全委員会	参考 (農薬ドシエ)
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	雌雄：10 雄：腎ネフローゼ、腎尿細管変性の程度増加等 雌：近位尿細管上皮褐色色素沈着	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	雌雄：20 雌雄：体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加、肝細胞空胞化(脂肪変性) (雄で腎腫瘍発生)	雄：5 雌：20 雌雄：体重増加抑制等 (雄で腎腫瘍増加)	雄：5 雌：20 雌雄：体重増加抑制等 (雄で腎腫瘍発生)
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	雄：0、10.2、40.6、122 雌：0、10.0、40.2、121	雄：40.6 雌：40.2 雄：体重及び摂餌量減少 雌雄：着地開脚幅増加	雄：40.6 雌：40.2 雌雄：肝絶対及び比重量増加、着地開脚幅増加、自発運動量増加等	雌雄：40 雌雄：肝絶対及び比重量増加、着地開脚幅増加、自発運動量増加等
	2 世代 繁殖試験	0、5、20、75	親動物：20 児動物：20 繁殖能：75 親動物：肝重量増加、小葉中心性/び漫性肝細胞肥大 児動物：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 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物： 5 児動物：20 親動物：肝及び腎の絶対及び比重量増加等 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)	親動物： 5 児動物：20 繁殖能：75 親動物：肝及び腎の絶対及び比重量増加等 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)

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	食品安全委員会	参考 (農薬ドシエ)
	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、摂餌量減少 胎児：体重低下、骨格変異増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：低体重、骨格変異増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重、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)	母動物：50 胎児：50 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	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、196、294、394、524 雌：0、196、389、516、616	雌雄：－ 雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大	雌雄：196 雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞空胞化	雌雄：－ 雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞空胞化
	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)	雌雄：5 雌雄：十二指腸粘膜色素沈着 (発がん性は認められない)	雌雄：25 雌雄：ALT 上昇、肝重量増加、腎重量増加等 (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：－ 雌雄：肝細胞肥大、単細胞壊死等 (肝腫瘍、前胃乳頭腫、雌でハーダー腺腫瘍増加)	雌雄：－ 雌雄：肝細胞肥大、肝細胞壊死等 (肝細胞腺腫、前胃乳頭腫、雌で涙腺・ハーダー腺腫瘍増加)	雌雄：－ 雌雄：肝細胞肥大、肝細胞壊死等 (肝細胞腺腫、前胃乳頭腫、雌で涙腺・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	食品安全委員会	参考 (農薬ドシエ)
ウサギ	発生毒性試験	0、3、10、30	母動物：30 胎児：30 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：10 母動物：体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加 胎児：舌骨弯曲の発生頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：10 母動物：体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加 胎児：舌骨弯曲の発生頻度増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0 、 15 、 40 、 75(50)[2]	－ 肝小葉の肥大及び空胞化	雌雄：－ 雌雄：肝細胞肥大及び空胞化	雌雄：－ 雌雄：肝細胞肥大及び空胞化
	1 年間慢性毒性試験	0、0.5、3、15	雌雄：3 雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、ALP 及び T.Chol 増加	雌雄：3 雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、ALP 及び T.Chol 増加	雌雄：3 雌雄:ALP活性、T.Chol 増加等
ADI(cRfD)			NOAEL：3 UF：100 cRfD：0.03	NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	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　SF：安全係数　UF：不確実係数　ADI：許容一日摂取量　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]：投与 49 日に 50 mg/kg 体重/日に変更。

表 46　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	126(雄のみ)、252、 500、1,000、 2,000、3,980	雄：252 雌：1,000 雄：多尿 雌：多尿、後肢運動失調
	急性神経毒性 試験	0、16、80、400	雄：80 雌：16 雄：振戦、自発運動量減少 雌：自発運動量減少
	発生毒性試験 ①	0、15、50、120	児動物：50 児動物：骨格変異(腰肋)
マウス	急性毒性試験	雌：252、500、 1,000、2,000、 3,980	雌：500 雌：死亡
ウサギ	急性毒性試験	252、500、1,000、 2,000、3,980	雌雄：500 雌雄：下痢等
モル モット	急性毒性試験	雄：252、500、 1,000、2,000、 3,980	雄：－ 雄：死亡
ARfD			NOAEL：16 SF：100 ARfD：0.16
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数
1)：最小毒性量又は最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
6-CPA	6-chloropicolinic acid
6-HPA	6-hydroxypicolinic acid
DCM	2-chloro-6-(dichloromethyl)pyridine
CM	2-chloro-6-(chloromethyl)pyridine
HM	2-chloro-6-(hydroxymethyl)pyridine

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
ALP	アルカリホスファターゼ
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）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry：植物成長の段階を表す
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CAR	Constitutively Active Receptor / Constitutive Androstane Receptor
C_{max}	最高濃度
Cyp	シトクロム P450 アイソザイム
EdU	5-エチニル-2'-デオキシウリジン
EGF	上皮成長因子（Epidermal Growth Factor）
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
IgM	免疫グロブリン M
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MTD	最大耐量
RBC	赤血球数
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン *O*-脱ペンチル化酵素
Ret	網状赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

＜別紙３－１：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (栽培形態) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析部位	最大残留値(mg/kg)		
						ニトラピリン	6-CPA	DCM
小麦 (露地栽培) 1975～1976 年	1	2,240MC	1	102	青刈り		0.23	
				243	玄麦		0.05	
					麦わら		0.49	
小麦 (露地栽培) 1976～1977 年	1	1,120MC	1	273	玄麦		0.03	
					麦わら		0.50	
小麦 (露地栽培) 1976～1977 年	1	1,120MC	1	256	玄麦		0.03	
小麦 (露地栽培) 1978 年	1	1,120MC	1	113	玄麦	0	0.05	0
					麦わら	0	0.11	0
小麦 (露地栽培) 1986～1987 年	1	1,120MC	1	124	青刈り	0.003	0.142	0.001
				208	玄麦	0.000	0.036[a]	0.000
					麦わら	0.000	0.310	0.000
小麦 (露地栽培) 1986～1987 年	1	1,120MC	1	124	青刈り	0.004	0.134	0.001
				208	玄麦	0.001	0.125[a]	0.000
					麦わら	0.001	0.260	0.001
小麦 (露地栽培) 1986～1987 年	1	1,120MC	1	214	青刈り	0.001	0.040	0.001
				270	玄麦	0.000	0.030[a]	0.000
					麦わら	0.000	0.125	0.000
小麦 (露地栽培) 1986～1987 年	1	1,120MC	1	259	玄麦	0.000	0.033[a]	0.000
					麦わら	0.000	0.110	0.000
小麦 (露地栽培) 1986～1987 年	1	560MC	1	113	青刈り	0.010	0.236	0.001
				245	玄麦	0.000	0.013[a]	0.000
					麦わら	0.000	0.160	0.000
小麦 (露地栽培) 1986～1987 年	1	1,120 MC	1	147	青刈り	0.164	1.272	0.005
				267	玄麦	0.000	0.238[a]	0.000
小麦 (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	58	青刈り	0.001	0.150	0.001
				113	玄麦	0.001	0.143[a]	0.000
					麦わら	0.005	1.040	0.001

作 物 名 (栽培形態) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析部位	最大残留値(mg/kg)		
						ニトラピリン	6-CPA	DCM
小麦 (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	59	青刈り	0.008	0.922	0.000
				115	玄麦	0.000	0.333[a]	0.000
					麦わら	0.005	4.800	0.001
小麦 (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	145	茎葉	0.050	1.102	0.003
					玄麦	0.001	0.229[a]	0.000
					麦わら	0.002	2.680	0.002
小麦 (露地栽培) 1986～1987 年	1	1,120MC	1	203	青刈り	0.002	0.120	0.000
				312	玄麦	0.000	0.011[a]	0.000
					麦わら	0.000	0.020	0.000
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	101	青刈り	0.00	0.090	0.000
				110	子実	0.00	0.007	0.009
					穂軸	0.00	0.006	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	130	青刈り	0.00	0.135	0.019
				141	子実	0.00	0.00	0.010
					穂軸	0.00	0.024	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	90	青刈り	0.023	0.002	0.011
				111	子実	0.026	0.015	0.005
					穂軸	0.007	0.024	0.014
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	144	青刈り	0.024	0.039	0.012
				165	子実	0.025	0.017	0.004
					穂軸	0.031	0.057	0.038
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	102	青刈り	0.00	0.00	0.00
				138	子実	0.00	0.00	0.00
					穂軸	0.025	0.109	0.008
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	133	青刈り	0.023	0.030	0.00
				169	子実	0.014	0.00	0.00
					穂軸	0.026	0.046	0.009
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	81	青刈り	0.022	0.044	0.00
				140	子実	0.012	0.010	0.00
					穂軸	0.028	0.089	0.010

作 物 名 (栽培形態) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析部位	最大残留値(mg/kg)		
						ニトラピリン	6-CPA	DCM
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	116	青刈り	0.021	0.038	0.00
				175	子実	0.00	0.00	0.00
					穂軸	0.00	0.060	0.009
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	106	茎葉	0.00	0.032	0.021
					子実	0.014	0.00	0.00
					穂軸	0.042	0.022	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	135	茎葉	0.00	0.378	0.019
					子実	0.017	0.00	0.00
					穂軸	0.002	0.030	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	106	茎葉	0.025	0.065	0.00
					子実	0.018	0.00	0.00
					穂軸	0.003	0.021	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	134	茎葉	0.017	0.032	0.018
					子実	0.015	0.00	0.00
					穂軸	0.00	0.017	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	89	青刈り	0.025	0.071	0.008
				112	子実	0.00	0.00	0.005
					穂軸	0.022	0.154	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	120	青刈り	0.00	0.088	0.009
				143	子実	0.013	0.004	0.00
					穂軸	0.023	0.262	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	94	青刈り	0.00	0.057	0.018
				110	子実	0.032	0.00	0.008
					穂軸	0.00	0.016	0.00
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120MC	1	125	青刈り	0.023	0.00	0.010
				141	子実	0.030	0.00	0.008
					穂軸	0.053	0.049	0.056
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560MC	1	78	青刈り	0.023	0.00	0.012
				123	子実	0.026	0.013	0.004
					穂軸	0.006	0.017	0.012

作 物 名 (栽培形態) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析部位	最大残留値(mg/kg)		
						ニトラピリン	6-CPA	DCM
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120[MC]	1	110	青刈り	0.025	0.002	0.012
				155	子実	0.026	0.00	0.004
					穂軸	0.006	0.051	0.013
飼料用 とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	560[MC]	1	85	青刈り	0.02	0.129	0.00
				126	子実	0.032	0.052	0.006
					穂軸	0.027	0.161	0.009
とうもろこし (露地栽培) 1986 年	1	1,120[MC]	1	123	青刈り	0.00	0.157	0.00
				164	子実	0.033	0.025	0.005
					穂軸	0.028	0.085	0.010
ソルガム (露地栽培) 1986 年	1	1,120[MC]	1	113	茎葉	0.021	0.005	0.010
					子実	0.028	0.044	0.006
					穂軸	0.000	0.008	0.006
ソルガム (露地栽培) 1986 年	1	1,120[MC]	1	136	茎葉	0.019	0.010	0.009
					子実	0.000	0.030	0.005
					穂軸	0.000	0.292	0.000
ソルガム (露地栽培) 1986 年	1	1,120[MC]	1	81	茎葉	0.020	0.011	0.009
				137	子実	0.030	0.005	0.008
					穂軸	0.023	0.108	0.006
ソルガム (露地栽培) 1986 年	1	1,120[MC]	1	103	茎葉	0.021	0.265	0.000
				116	子実	0.028	0.037	0.006
					穂軸	0.019	0.159	0.013
ソルガム (露地栽培) 1986 年	1	1,120[MC]	1	95	茎葉	0.020	0.046	0.009
				149	子実	0.026	0.006	0.005
					穂軸	0.025	0.129	0.000

[a]：再測定による値
[MC]：乳剤

＜別紙３－２：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ニトラピリン		6-CPA		合量[a]
					最高値	平均値	最高値	平均値	
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	562[MC] 土壌散布＋ 563[MC] 葉面散布	2	60	ND	<0.01	0.0480	0.043	0.073
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	571[MC] 土壌散布＋ 559[MC] 葉面散布	2	59	ND	<0.01	0.00576	<0.01	0.025
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	556[MC] 土壌散布＋ 556[MC] 葉面散布	2	58	ND	<0.01	0.0522	0.050	0.083
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	557[MC] 土壌散布＋ 556[MC] 葉面散布	2	60	ND	<0.01	0.120	0.114	0.177
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	557[MC] 土壌散布＋ 556[MC] 葉面散布	2	61	ND	<0.01	0.118	0.091	0.143
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	559[MC] 土壌散布＋ 558[MC] 葉面散布	2	60	ND	<0.01	0.0224	0.022	0.042
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	575[MC] 土壌散布＋ 559[MC] 葉面散布	2	60	ND	<0.01	0.166	0.154	0.236
	1	571[MC] 葉面散布＋ 567[MC] 葉面散布	2	60	ND	<0.01	0.0480	0.043	0.073
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	577[MC] 土壌散布＋ 554[MC] 葉面散布	2	60	ND	<0.01	0.0269	0.022	0.042
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	557[MC] 土壌散布＋ 560[MC] 葉面散布	2	62	ND	<0.01	0.0926	0.091	0.143

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ニトラピリン		6-CPA		合量 [a]
					最高値	平均値	最高値	平均値	
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	557 MC 土壌散布＋ 560 MC 葉面散布	2	62	ND	<0.01	0.0926	0.091	0.143
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	573 MC 土壌散布＋ 564 MC 葉面散布	2	58	ND	<0.01	0.222	0.187	0.284
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	571 MC 土壌散布＋ 563 MC 葉面散布	2	46 53 60 67 74	ND ND ND ND ND	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.217 0.236 0.206 0.224 0.189	0.209 0.218 0.204 0.207 0.182	0.316 0.330 0.309 0.313 0.277
	1	560 MC 葉面散布＋ 564 MC 葉面散布	2	46 53 60 67 74	ND ND ND ND ND	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.261 0.241 0.327 0.352 0.224	0.249 0.227 0.296 0.305 0.220	0.374 0.343 0.443 0.457 0.333
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	557 MC 土壌散布＋ 564 MC 葉面散布	2	58	ND	<0.01	0.126	0.118	0.183
	1	2,860 MC 土壌散布＋ 2,830 MC 葉面散布	2	58	ND	<0.01	1.33	1.20	1.77
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	559 MC 土壌散布＋ 562 MC 葉面散布	2	63	ND	<0.01	0.120	0.111	0.173
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	555 MC 土壌散布＋ 567 MC 葉面散布	2	46 53 60 67 74	ND ND ND ND ND	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.205 0.179 0.203 0.200 0.210	0.202 0.177 0.202 0.199 0.206	0.306 0.269 0.306 0.302 0.311
		557 MC 葉面散布＋ 564 MC 葉面散布	2	46 53 60 67 74	ND ND ND ND ND	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.276 0.337 0.250 0.254 0.318	0.253 0.286 0.228 0.240 0.289	0.381 0.429 0.344 0.362 0.434
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	566 MC 土壌散布＋ 553 MC 葉面散布	2	61	ND	<0.01	0.127	0.124	0.192

作 物 名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ニトラピリン		6-CPA		合量 [a]
					最高値	平均値	最高値	平均値	
ばれいしょ (露地栽培) [塊茎] 2017 年度	1	565 [MC] 土壌散布＋ 564 [MC] 葉面散布	2	59	ND	<0.01	0.0656	0.064	0.104

注-1） 平均値では、ND（未検出）と示された値は 0.01 mg/kg（定量限界）未満として計算した。
注-2） [MC]：水性マイクロカプセル製剤（試験は全て 26.0%製剤を用いた）
[a]：ニトラピリン＋6-CPA×1.466

＜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 日付け、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. EPA①：Reregistration Eligibility Decision (RED) Document for Nitrapyrin (2005)
3. EPA②：RED Fact Sheet-Nitrapyrin (2005)
4. EPA③：Nitrapyrin: Team Review of Metabolism Information (2004)
5. EPA④：Nitrapyrin: Second Revision of the Toxicology Chapter for the RED (2005)
6. NIEHS, ILS (Integrated Laboratory Systems) : Toxicological Summary for 2-Chloro-6-(trichloromethyl)pyridine (Nitrapyrin) (1999)
7. CDPR (California Department of Pesticide Regulation) : Summary of Toxicology Data. Nitrapyrin. CDPR Medical Toxicology Branch. (1997)
8. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 9 月 6 日付け府食第 847 号）
9. 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 日付け、平成 20 年厚生労働省告示第 296 号）
10. 食品健康影響評価について（令和 7 年 6 月 19 日消食基第 412 号）
11. 試験成績の概要及び考察　ニトラピリン（令和 7 年 2 月 6 日）：コルテバ・ジャパン株式会社、一部公表
12. A Nature of the Residue Study with [^{14}C]-Nitrapyrin Applied to Potatoes（GLP 対応）：Symbiotic Research, LLC, Research For Hire (RFH)、（米国）、2015 年、未公表
13. A Residue Study of Nitrapyrin, 2-Chloro-6-(Dichloromethyl)Pyridine And 6-Chloropicolinic Acid in Field Corn（GLP 対応）: Agricultural Chemistry R&D Laboratories, Dow Chemical（米国）、1987 年、未公表
14. A Residue Study of Nitrapyrin, 2-Chloro-6-(Dichloromethyl)Pyridine And 6-Chloropicolinic Acid in Sorghum（GLP 対応）: Agricultural Chemistry R&D Laboratories, Dow Chemical（米国）、1987 年、未公表
15. A Residue Study of Nitrapyrin, 2-Chloro-6-(Dichloromethyl) Pyridine And 6-Chloropicolinic Acid in Wheat（GLP 対応）：Agricultural Chemistry R&D Laboratories, Dow Chemical（米国）、1988 年、未公表
16. A Residue Study of 6-Chlorpicolinic Acid in Wheat Grain（GLP 対応）: North American Environmental Chemistry, DowElanco、1991 年、未公表
17. Residues of 6-Chloropicolinic Acid and Nitrapyrin in Wheat From Fields Treated with Broadcast Spray-On, Disc-In Applications of N-SERVE Nitrogen Stabilizer：Agricultural Products Department, Dow Chemical（米国）、1982 年、未公表

18. Magnitude of the Residues of Nitrapyrin in or on Potato Raw Agricultural and Processed Commodities Following Two Applications with GF-3421 – USA – 2017（GLP 対応）：EPL Bio Analytical Services, LLC（米国）、2018 年、未公表
19. THE METABOLISM OF ^{14}C LABELED NITRAPYRIN IN LACTATING GOATS（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.（米国）、1987 年、未公表
20. THE METABOLISM OF ^{14}C LABELED NITRAPYRIN IN LAYING HENS（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.（米国）、1987 年、未公表
21. A Residue Study In Milk And Cream From Cows Fed 6-Chloropicolinic Acid : Agricultural Department, Dow Chemicals（米国）、1970 年、未公表
22. Determination of 6-Chloropicolinic Acid in Tissues of Beef Calves Given 6-Chloropicolinic Acid in the Feed：Ag-Organics Department, Dow Chemicals（米国）、1971 年、未公表
23. A Residue Study In Swine Tissues From Swine Fed 6-Chloropicolinic Acid：Ag-Organics Department, Dow Chemicals（米国）、1971 年、未公表
24. A Residue Study in Chicken Tissues and Eggs From Chickens fed 6-Chloropicolinic Acid：Ag-Organics Department, Dow Chemicals（米国）、1971 年、未公表
25. The Metabolism and Tissue Distribution of Orally Administered ^{14}C-Nitrapyrin in Fischer 344 Rats（GLP 対応）：Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, The Dow Chemical Company（米国）、1987 年、未公表
26. Nitrapyrin: Metabolism and Tissue Distribution of ^{14}C-Labeled Nitrapyrin in B6C3F1 Mice（GLP 対応）：Health and Environmental Research Laboratories, Dow Chemical（米国）、1998 年、未公表
27. Acute Toxicological Properties of Dowco 163：Biochemical Research Department, Dow Chemical（米国）、1971 年、未公表
28. Nitrapyrin (N-Serve): 13-Week Dietary Toxicity Study in Fischer-344 Rats（GLP 対応）：Health and Environmental Sciences-Texas, The Dow Chemical Company（米国）、1986 年、未公表
29. Report title: A Subchronic (3-month) Oral Toxicity Study of Nitrapyrin in the Mouse via Dietary Administration（GLP 対応）：Pharmaco LSR, Inc（米国）、1995 年、未公表
30. Nitrapyrin (N-serve): Results of a 13-Week Dietary Toxicity Study in Dogs（GLP 対応）：Health and Environmental Sciences - Texas, The Dow Chemical Company（米国）、1988 年、未公表

31. Nitrapyrin:Chronic (One-Year) Dietary Toxicity Study In Dogs（GLP 対応）: Health and Environmental Sciences - Texas, The Dow Chemical Company（米国）、1989 年、未公表
32. Nitrapyrin (N-Serve): Two-Year Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Fischer344 Rats（GLP 対応）: Lake Jackson Research Center, Health & Environmental Sciences（米国）、1989 年、未公表
33. Nitrapyrin (N-Serve): Two-Year Dietary Oncogenicity Study in B6C3F1 Mice（GLP 対応）: The Toxicology Research Laboratory Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company（米国）、1990 年、未公表
34. Nitrapyrin (N-Serve Nitrogen Stabilizer): Two-Year Dietary Oncogenicity Study in B6C3F1 Mice（GLP 対応）: The Toxicology Research Laboratory Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company（米国）、1997 年、未公表
35. Nitrapyrin: Acute Neurotoxicity Study in F344/DuCrl Rats（GLP 対応）: Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company（米国）、2013 年、未公表
36. Nitrapyrin: 90-day Dietary Subchronic Neurotoxicity Study in F344/DuCrl Rats（GLP 対応）: Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company（米国）、2014 年、未公表
37. Nitrapyrin (N-Serve TG): Results of a Two-Generation Reproduction Study in Fischer 344 Rats（GLP 対応）: Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company（米国）、1988 年、未公表
38. A Developmental Toxicity Study In Rats With Nitrapyrin（GLP 対応）: Pharmaco LSR, Inc（米国）、1994 年、未公表
39. Nitrapyrin: Oral Teratology Study In New Zealand White Rabbits（GLP 対応）: Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical（米国）、1985 年、未公表
40. *Salmonella-Escherichia coli*/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay Preincubation Method with a Confirmatory Assay with Nitapyrin TGAI（GLP 対応）: Covance Laboratories Inc.（米国）、2007 年、未公表
41. Evaluation of Nitrapyrin in The Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT) Forward Mutation Assay（GLP 対応）: Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company（米国）、1986 年、未公表
42. Nitrapyrin: Micronucleus Test in Mice（GLP 対応）: Microtest Research Limited（英国）、1985 年、未公表
43. 2-chloro-6-(trichloromethyl)pyridine:Acute Dermal Toxicity Study in New

Zealand White Rabbits（GLP 対応）：Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, DOW Chemical（米国）、1986 年、未公表
44. N-SERVE Nitrogen Stabilizer: An acute LC_{50} Vapor Study in Fischer 344 Rats（GLP 対応）：Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical（米国）、1986 年、未公表
45. GF-2937: Acute Inhalation Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：Eurofins PSL（米国）、2012 年、未公表
46. Acute inhalation toxicity study of GF-3421 in rats（GLP 対応）: Jai Research Foundation（インド）、2015 年、未公表
47. 2-Chloro-6(trichloromethyl)pyridine: Dermal Sensitization Potential in the Guinea Pig（GLP 対応）：H&ES, Mammalian & Environmental Toxicology Research Lab（米国）、1986 年、未公表
48. Nitrapyrin TGAI - N-Serve TG: Primary Skin Irritation Study In Rabbits（GLP 対応）：Eurofins Product Safety Laboratories（米国）、2006 年、未公表
49. 2-chloro-6-(trichloromethyl)pyridine: Primary Eye Irritation Study in New Zealand White Rabbits（GLP 対応）：Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical（米国）、1986 年、未公表
50. Nitrapyrin: Probe and 21-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study in New Zealand White Rabbits（GLP 対応）：The Toxicology Research Laboratory Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company（米国）、1992 年、未公表
51. Nitrapyrin: Cell Proliferation Analysis of Liver From a Sub chronic (3-Month) Oral Toxicity Study in B6C3F1 Mice - A Retrospective Study：Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company（米国）、2010 年、未公表
52. Analysis of Molecular, Cellular, and Biochemical Changes In The Liver of Male B6C3F1/CRL Mice Treated With Nitrapyrin After 1- or 2-Week Treatment And 3-Week Recovery：Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company（米国）、2010 年、未公表
53. Nitrapyrin: In Vitro Analysis of Mouse and Human Primary Hepatocyte Cell Proliferation：Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company（米国）、2015 年、未公表
54. Nitrapyrin: Evaluation of Hepatic Responses in Male C57BL/6NTac Wild Type and CAR Knock Out Mice（GLP 対応）: Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company（米国）、2014 年、未公表
55. Nitrapyrin: Assessment of Immunotoxic Potential Using the Sheep Red

Blood Cell Assay After 28-Day Dietary Exposure to Male F344/DuCrl Rats（GLP 対応）：Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company（米国）、2011 年、未公表
56. EPA⑤：MEMORANDUM, Nitrapyrin: Human Health Risk Assessments for New Uses in/on Cotton and Rice (2021)
57. Pyridine, 2-chloro-6-(trichloromethyl)-: NATIONAL INDUSTRIAL CHEMICALS NOTIFICATION AND ASSESSMENT SCHEME（NICNAS）PUBLIC REPORT（豪州）、2012 年
58. Sui H, Kawakami K, Sakurai N, Hara T and Nohmi T: Improvement and evaluation of high throughout fluctuation Ames test using 384-well plate with *Salmonella typhimurium* TA100 and TA98. Genes and Environment 2009; 31: 47-55、公表
59. ニトラピリン回答書：コルテバ・アグリサイエンス日本株式会社、2025 年、未公表
60. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: *Salmonella* Mutagenicity Tests: IV. Results From the Testing of 300 Chemicals. Environ Mol Mutagen. 1988;11, Suppl 12: 1-158、公表
61. Nitrapyrin Technical Grade Active Ingredient: Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mouse Liver Cells *In Vivo*（GLP 対応）：BioReliance（米国）、2009 年、未公表

参考

ニトラピリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

１．実施期間　令和７年 12 月 24 日～令和８年１月 22 日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　２通

４．頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
【意見１】 突然、内閣府食品安全委員会事務局評価第一課農薬評価室内「ニトラピリンの食品健康影響評価」意見募集担当様宛てに「ニトラピリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）」について意見を拝送することをお許しください。 早速、ラット他を用いたニトラピリンの試験で発がん性や肝細胞の肥大他異常が見られてラットと人の遺伝子がほとんど似ているので、ニトラピリンのようものがまだ販売、輸出入、使用、作られて、風に乗って、一人以上の人に悪影響を与えている場合を想像したら怖いのでニトラピリンの販売、輸出入、作るのをやめて代わりにニトラピリンではない人の健康悪化しないものを開発するか支援して農業する費用が０に近づける支援のために今ある予算の範囲で物価上昇率がプラスにならない深刻なデフレにならないように生活保護費以上から総額１京８５１３兆円くらいまで原価２０円のタクシー代、紙オムツ代にも本人の希望で何にでも使える地域商品券を発行して、日本に住む一人一人に毎月１２００万円を支給するか、取りに来てもらうことを実現してほしい。 以上、お忙しい中最後までご覧下さり有難うございます。	【回答１】 本剤の評価においては、肝細胞肥大や腫瘍の発生頻度の増加が確認されましたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えました。 また、本剤の評価においては、各試験で得られた無毒性量を基に許容一日摂取量（ADI）を、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量を基に急性参照用量（ARfD）を、それぞれヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数 100 で除して設定しております。食品安全委員会は、今回設定した ADI 及び ARfD に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。 農薬の登録及び使用に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省に情報提供いたします。
【意見２】 硝化菌による硝化を阻害する作用についてはよいのであるが、構成元素中に塩素が多過ぎるように思われる。	【回答２】 今回の評価は、海外から輸入されるばれいしょの残留基準に係るものであり、日本国内で使用されることを想定したものでは

塩素によるほ場・地盤・国土・構造物及びその基盤等へのダメージが気になる。 ジシアンジアミドや植物が持っている硝化阻害作用物質の利用が行えるのに、日本の国土においてこの様な物質を使う事が良い事かというと、良くない事なのではないかと思われるのであるが、ニトラピリンの利用についてはあまり良くないものであるように思われる。 使わない方が良いのではないかと思われる。	ありません。

※頂いたものをそのまま掲載しています。