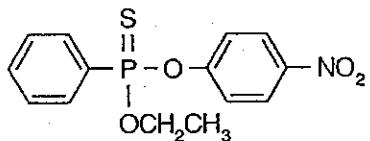


EPN

1. 品目名 EPN

2. 用途 殺虫剤（有機リン系）

3. 構造式



分子式 : C₁₄H₁₄NO₄PS

分子量 : 323.3

水溶解度 : 4.25mg/L (20°C)

分配係数 : logPow=5.02 (23°C)

蒸気圧 : 4.1×10⁻⁵Pa (23°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸收・分布・代謝・排泄

(1) 動物

ラットを用いた経口(雄0.8mg/kg、雌0.3mg/kg)投与による試験において、雄(雌)の血中濃度のT_{max}は12(12)時間、C_{max}は0.32(0.09) μg eq./g、T_{1/2}は26(16)時間と考えられる。投与120~144時間後の組織内濃度は、肝、肺、腎で高く、それぞれ0.46(0.16)、0.26(0.06)、0.02(0.01) μg eq./gである。投与144時間以内に尿中に50(42)%、糞中に37(31)%排泄される。尿中には未変化体は検出されず、糞中にはわずかに検出される。糞尿中には主としてp-ニトロフェノール及びその硫酸抱合体、O-エチルフェニルチオリン酸、エチルフェニルリン酸として排泄される。主要な代謝反応は、酸化的脱硫化、各リン酸エステルの加水分解によるp-ニトロフェノール及びエチル基の脱離である。

(2) 植物

大豆を用いた代謝試験において、葉面散布処理及び根部浸漬処理の残留放射能は処理部位以外への移行はほとんど認められない。処理部における主要残留物は、p-ニトロフェノール、エチルフェニルリン酸、フェニルリン酸である。主要な代謝反応は、酸化的脱硫化、各リン酸エステルの加水分解によるp-ニトロフェノール及びエチル基の脱離である。

水稻を用いた代謝試験において、全面散布処理45日後の残留放射能濃度は、玄米、糊殻及び稻わらでそれぞれ2.5、17及び36ppmであった。玄米部位にお

ける主要な代謝反応は、酸化的脱硫化及びリン酸エステルの加水分解によるp-ニトロフェノール及びエチル基の脱離である。

葉ねぎを用いた代謝試験において、葉面塗布処理30日後の残留放射能濃度は、3.0ppmであった。主要な代謝反応は、酸化的脱硫化、ニトロ基の還元及びリン酸エ斯特ルの加水分解によるp-ニトロフェノール及びエチル基の脱離である。

(3) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウスで59.4～94.8mg/kg、ラットで24～36mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌(5、25、125ppm)投与による78週間の発がん性試験において、125ppm投与群の雌雄で赤血球及び脳ChE活性の低下、25ppm以上投与群の雄で赤血球ChE活性の低下が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は5ppm(0.8mg/kg/day)と考えられる。

CDラットを用いた混餌(3、15、75ppm)投与による104週間の反復投与／発がん性併合試験において、75ppm投与群の雌雄で脳ChE活性の低下、雌で赤血球数の低下(79週まで)、15ppm以上投与群の雌雄で赤血球ChE活性の低下が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は3ppm(0.14mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口(0.1、1.0、3.0mg/kg)投与による52週間の反復投与試験において、3.0mg/kg投与群の雌雄で赤血球ChE活性の低下、雄で死亡(1例のみ)が認められる。本試験における無毒性量は1.0mg/kg/dayと考えられる。

ニワトリを用いた強制経口(175mg/kg)投与による急性遅発性神経毒性試験(回復期間90日間)において、死亡、運動失調、骨格筋の萎縮、脊髄・末梢神経・脳の軸索変性が認められる。ニワトリを用いた強制経口(78、117、175、200mg/kg/day)投与による急性遅発性神経毒性試験(回復期間21日間)において、175mg/kg以上投与群で死亡、運動失調が認められる。ニワトリを用いた強制経口(61、107、175mg/kg)投与による神経毒性エステラーゼ(NTE)

活性試験において、107mg/kg/day以上投与群で48時間後にNTE活性の低下が認められるが、72時間後には回復傾向が認められる。

また、ニワトリを用いた強制経口（150mg/kg）投与による急性遅発性神経毒性試験（回復期間21日間）において、運動失調、脊髄の軸索変性、NTE活性の低下、脳ChE活性の低下が認められる。以上の試験から、ニワトリにおける急性遅発性神経毒性の無毒性量は78mg/kg/dayと考えられる。

ニワトリを用いた強制経口（0.01、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0mg/kg）投与による90日間の亜急性遅発性神経毒性試験（回復期間90日間）において、5.0mg/kg投与群で体重減少、2.5mg/kg以上投与群で運動失調、1.0mg/kg以上投与群で脊髄の軸索変性が認められる。

また、ニワトリを用いた強制経口（0.5、1.0、2.5、6.3mg/kg）投与による28日間の亜急性遅発性神経毒性試験（回復期間21日間）において、6.3mg/kg投与群で運動失調、NTE活性の低下、脊髄の軸索変性、2.5mg/kg以上投与群で脳ChE活性の低下が認められる。以上の試験から、ニワトリにおける亜急性遅発性神経毒性の無毒性量は0.5mg/kg/dayと考えられる。

CDラットを用いた強制経口（2、5、10mg/kg）投与による急性神経毒性試験（回復期間14日間）において、10mg/kg投与群の雌雄で異常呼吸、立ち上がり回数の減少、雄で体重増加抑制、雌で死亡、摂餌量減少、流涎、蒼白、異常歩行、前後脚握力低下、5mg/kg以上投与群の雌で体重増加抑制、眼球突出、振戦が認められる。2mg/kg以上投与群の雌雄で立毛、低活動が認められる。

SDラットを用いた混餌（0.5、2.2、10.0mg/kg）投与による13週間の亜急性神経毒性試験において、10.0mg/kg投与群の雌で振戦、呼吸異常、眼球突出、異常歩行、2.2mg/kg以上投与群の雌で立毛が認められる。以上の試験から、ラットにおける亜急性神経毒性の無毒性量は0.5mg/kg/dayと考えられる。

（3）繁殖試験

SDラットを用いた混餌（3、15、75ppm）投与による2世代繁殖試験において、親動物では、75ppm投与群のF₁の雄及びF₁、F₂の雌で体重増加抑制、15ppm以上投与群のF₀及びF₁の雌で低体重、児動物では、75ppm投与群のF₁及びF₂で生存率の低下、F₁で低体重が認められる。本試験における無毒性量は3ppm（0.2mg/kg/day）と考えられる。

SDラットを用いた強制経口（0.5、1.4、4.0mg/kg）投与による発達神経毒性試験において、発達神経毒性を示す所見は認められない。

（4）催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口（0.3、0.6、1.2、2.4mg/kg）投与による催奇形

性試験において、母動物では2.4mg/kg投与群で振戦等が認められる。胎児動物では検体投与による影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物で1.2mg/kg/day、胎児動物で2.4mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口(1、3、6、9mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物では9mg/kg投与群で不活発、削瘦、振戦等、6mg/kg以上投与群で死亡、摂餌量減少、3mg/kg以上投与群で体重増加抑制、食欲不振が認められる。胎児動物では、6mg/kg以上投与群で低体重が認められる。本試験における無毒性量は母動物で1mg/kg/day、胎児動物で3mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、Rec-assay、細菌を用いた宿主經由試験、HeLa細胞を用いた不定期DNA合成試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)を用いたin vitro染色体異常試験、マウスを用いた小核試験の結果はいずれも陰性と考えられる。6TG耐性を指標としたマウスリンパ腫由来L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験のS9mix存在下での結果及びヒトリンパ球を用いたin vitro染色体異常試験の結果は用量相関性が認められないものの弱陽性と考えられるが、上記の他の試験成績等から総合的に判断して、生体内において遺伝毒性が発現する可能性は低く、特段問題とする程のものではないと考えられる。

(6) その他

上記を含め別添1に示した試験成績が提出されている。

6. A D I の設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	0.14mg/kg/day*
動物種	ラット
投与量／投与経路	3ppm(0.14mg/kg/day)／混餌
試験期間	104週間
試験の種類	反復投与／発がん性併合試験
安全係数	100
A D I	0.0014mg/kg/day

* 本薬の植物における主要な分解物は、O-エチルフェニルホスホン酸及びフ

エニルホスホン酸で、原体より多い残留が植物体で認められることがあるが、これらの分解物は、構造的に原体の毒性作用が既に失われているものと考えられること、動物代謝試験の主要代謝経路に含まれる物質であるため、毒性試験はこれらの分解物の毒性も併せて評価していると考えられることから、本薬の残留基準の設定においては、その毒性の主体である原体に基準を設定することによって安全性確保に支障がないものと考えられる。

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。各農産物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本農薬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（推定一日摂取量）のADIに対する比率は31.3%以下である。

(別添 1)

資料 No.	試験の種類 ・期間	試験動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関	報告年
1 (GLP)	急性毒性 (原体) 14日間	マウス	雄、雌 10	経 口	18, 32, 58, 78, 105, 189	Toxicol Laboratories Limited	1987
2 (GLP)		ラット	雄、雌 10	経 口	20, 41, 84, 172, 353	Toxicol Laboratories Limited	1987
3 (GLP)		ラット	雄、雌 10	経 皮	雄 1000, 1600, 2560, 3238, 4096, 6554 雌 50, 95, 181, 343, 652, 1238	Toxicol Laboratories Limited	1987
4 (GLP)	急性遅発性 神経毒性 (原体)	ニワトリ	雌 40	経 口	0, 175	Huntingdon Research Centre	1986
5 (GLP)		ニワトリ	雌 2~10	経 口	回復試験 ; 0, 175 コリコステラゼ測定 ; 88, 175 NTE assay ; 61, 107, 175	Huntingdon Research Centre	1986
6 (GLP)		ニワトリ	雌 9~15	経 口	0, 150	Pharmaco-LSR	1995
7	亜急性 遅発性 神経毒性 (原体)	ニワトリ	雌 20	経 口 (13週)	0, 0.01, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0	Huntingdon Research Centre	1982
8 (GLP)		ニワトリ	雌 9~12	経 口 (28日)	0, 0.5, 1.0, 2.5, 6.3	Pharmaco-LSR	1995
9 (GLP)	急性 神経毒性 (原体)	ラット	雄、雌 10	経 口	0, 2, 5, 10	Pharmaco-LSR	1994
10 (GLP)	亜急性 神経毒性 (原体)	ラット	雄、雌 10	飼料添加 (13週)	0, 0.5, 2.2, 10	Pharmaco-LSR	1995

資料 No.	試験の種類 ・期間	試験 動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関	報告年
11 (GLP)	亜急性毒性 (原体)	マウス	雄、雌10	飼料添加 (13週)	0, 1, 5, 25, 125(ppm)	Hazleton Laboratories America, Inc.	1986
12 (GLP)					雄 0.19, 0.92, 4.70, 23.9 雌 0.22, 1.18, 5.93, 30.2		
13		ラット	雄、雌10	飼料添加 (13週)	0, 1, 5, 25, 125 (ppm)	Hazleton Laboratories America, Inc.	1986
14 (GLP)					雄 0.06, 0.30, 1.48, 7.34 雌 0.07, 0.38, 1.89, 11.6		
15 (GLP)		ラット	雄、雌15	飼料添加 (6ヶ月)	0, 1, 3, 10, 50, 150, 450 (ppm)	日産化学工業㈱ 生物化学研究所	1977
16 (GLP)					雄 0.06, 0.18, 0.60, 3.10, 9.32, 31.1 雌 0.07, 0.20, 0.69, 3.37, 11.4		
17 (GLP)	慢性毒性 (原体)	イヌ	雄、雌 4	経 口 (13週)	0, 0.3, 1.0, 3.0	Hazleton Laboratories America, Inc.	1986
18 (GLP)	発がん性 (原体)	マウス	雄、雌 50	飼料添加 (78週)	0, 5, 25, 125 (ppm) 雄 0.8, 3.9, 19.6 雌 1.0, 4.8, 24.9	Hazleton Laboratories America, Inc.	1988
19 (GLP)	慢性/発がん性 (原体)	ラット	雄、雌 50	飼料添加 (104週)	0, 3, 15, 75 (ppm) 雄 0.14, 0.73, 3.63 雌 0.18, 0.91, 4.94	Hazleton Laboratories America, Inc.	1989

資料 No.	試験の種類 ・期間	試験 動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関	報告年
20 (GLP)	繁殖 (原体)	ラット	F ₀ 雄 26 雌 26 F ₁ 雄 30 雌 30	飼料添加 (2世代)	0, 3, 15, 75 (ppm) F ₀ 雄 0.2, 1.0, 5.0 F ₀ 雌 0.2, 1.2, 6.7 F ₁ 雄 0.2, 1.0, 5.6 F ₁ 雌 0.3, 1.4, 8.2	Hazleton Laboratories America, Inc.	1988
21 (GLP)	発生神経毒性 (原体)	ラット	雌 22	経 口	0, 0.5, 1.4, 4	Huntingdon Life Sciences Ltd.	1995
22 (GLP)	催奇形性 (原体)	ラット	雌 25	経 口	0, 0.3, 0.6, 1.2, 2.4	Hazleton Laboratories America, Inc.	1986
23 (GLP)		ウサギ	雌 15	経 口	0, 1, 3, 6, 9	Hazleton Laboratories America, Inc.	1986
24	変異原性 (原体)	サルモネラ 大腸菌	7 菌株	Ames-Test	0, 200, 1000, 5000 (S-9Mix-) (µg/plate) 0, 100, 1000 (S-9Mix+) (µg/plate)	残留農薬研究所	1976
25 (GLP)		サルモネラ	4 菌株	Ames-Test	0, 4, 20, 100, 500, 2500 (µg/plate)	Microtest Research Limited	1985
24		サルモネラ マウス		宿主經由	0, 5, 10 (2回投与)	残留農薬研究所	1976
26 (GLP)		マウス リシホーマ		遺伝子 突然変異	0, 7.9, 15.7, 31.3, 62.5, 125, 250 (µg/ml)	Microtest Research Limited	1986
27 (GLP)		CHO 細胞		染色体 異常	0, 1250, 2500, 5000 (µg/ml)	Microtest Research Limited	1985
28 (GLP)		ヒト リンパ球		染色体 異常	0, 3.125, 6.25, 12.5, 25 (µg/ml)	Toxicol Laboratories Limited	1987
29 (GLP)		マウス	雄、雌 5	小核試験	0, 30	Microtest Research Limited	1985
24		枯草菌		Rec-Assay	0, 20, 100, 200, 500, 1000, 2000 (µg/disk)	残留農薬研究所	1976
30 (GLP)		HeLa 細胞		不定期 DNA 合成	0, 0.0064, 0.032, 0.16, 0.8, 4, 20, 100, 500 (µg/ml)	Microtest Research Limited	1985

資料 No.	試験の種類 ・期間		試験動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関	報告年
31 生体の機能に及ぼす影響	一般症状 脳波 自発運動量 最大電撃 痙攣 Penterazol 痙攣 協調運動 (回転棒法) 体温 睡眠時間 鎮痛作用 筋弛緩作用 (傾斜板法) 筋弛緩作用 (懸垂法) 呼吸・循環器 瞳孔径	一般症状	マウス	雄、雌 5	経 口	0, 3, 5, 8, 12, 18	実医研	1992
		脳波	ウサギ	雄 3	腹 腔 内	2, 5		
		自発運動量	マウス	雄 10	経 口	0, 3, 5, 8		
		最大電撃 痙攣	マウス	雄 10	経 口	0, 3, 5, 8		
		Penterazol 痙攣	マウス	雄 10	経 口	0, 3, 5, 8		
		協調運動 (回転棒法)	マウス	雄 10	経 口	0, 3, 5, 8		
		体温	ウサギ	雄 3	経 口	0, 12.5, 25, 50		
		睡眠時間	マウス	雄 10	経 口	0, 3, 5, 8		
		鎮痛作用	マウス	雄 10	経 口	0, 3, 5, 8		
		筋弛緩作用 (傾斜板法)	マウス	雄 10	経 口	0, 3, 5, 8		
		筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス	雄 10	経 口	0, 3, 5, 8		
		呼吸・ 循環器	ウサギ	雄 6	腹 腔 内	2, 5		
		瞳孔径	ウサギ	雄 3	経 口	0, 12.5, 25, 50		

資料 No.	試験の種類 ・期間	試験動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関	報告年	
31	生体の機能に及ぼす影響(純品)	平滑筋	モルモット	雄 3	摘出回腸	0, 10 ⁻⁹ ~10 ⁻³ (g/ml)	実医研	1992
		横隔膜神経筋	ラット	雄 3	摘出横隔膜神経筋	0, 10 ⁻⁷ ~10 ⁻³ (g/ml)		
		前脛骨筋収縮	ウサギ	雄 6	腹腔内	2, 5		
		小腸輸送能	ラット	雄 6	経口	0, 6, 12.5, 25, 50		
		溶血性(Parpart法)	ウサギ	雄 2	経口	0, 12.5, 25, 50		
		血液凝固(APTT法)	ウサギ	雄 3	経口	0, 12.5, 25, 50		

資料No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)
M-1	ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄	Crl:CD (SD)BR系 ラット	<u>¹⁴C-acid標識</u> 低用量経口1回 雄 0.8mg/kg 雌 0.3mg/kg <u>非標識 14日間</u> 投与後標識1回 雄 0.8mg/kg 雌 0.3mg/kg <u>高用量経口1回</u> 雄 30mg/kg 雌 15mg/kg	Hazleton Laboratories Europe Ltd. (1986)
M-2	ラットにおける吸収、分布、排泄 ^(注) および胆汁排泄	Crl:CD (SD)BR系 ラット	<u>¹⁴C-acid標識</u> 低用量経口1回 雄 0.3mg/kg <u>非標識 14日間</u> 投与後標識1回 雄 0.3mg/kg <u>高用量経口1回</u> 雄 15mg/kg <u>胆汁排泄</u> 経口 1回 雄 0.3mg/kg 雌 0.3mg/kg	Hazleton UK (1988)
M-3	ラットにおける代謝物定量および構造解析	Crl:CD (SD)BR系 ラット	<u>¹⁴C-acid標識</u> 低用量経口1回 雄 0.3mg/kg 雌 0.3mg/kg <u>非標識 14日間</u> 投与後標識1回 雄 0.3mg/kg 雌 0.3mg/kg <u>高用量経口1回</u> 雄 15mg/kg 雌 15mg/kg	Hazleton UK (1989)

(注) 本試験(M-2)の吸収、分布および排泄試験は、前試験(M-1)での雌雄の用量を合わせるため、雄において 0.3mg/kg および 15mg/kg の用量で追加実施された。

資料No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験場所 (報告年)
M-4	ラットにおける排泄、分布および代謝	SD系ラット	低用量経口1回 ¹⁴ C-acid標識 雌 0.5, 1.0, 2.0, 3.0mg/kg ¹⁴ C-phenol標識 雌 2.0mg/kg	日産化学工業㈱ 中央研究所 東京農業大学 農学部 (1980)
M-5	大豆における吸收、移行、代謝	大 豆	¹⁴ C-acid標識 ¹⁴ C-phenol標識 50μg/葉	日産化学工業㈱ 生物化学研究所 東京農業大学 農学部 (1980)
M-6	大豆における代謝分解	大 豆	¹⁴ C-acid標識 ¹⁴ C-phenol標識 根部処理法 0.1mg/100ml 水耕液 茎注入法 0.3μci/5μl アセトン	日産化学工業㈱ 生物化学研究所 東京農業大学 農学部 (1980)
M-7	水稻における代謝分解	水 稲	¹⁴ C-acid標識 散布処理 67.5g a.i./10a ¹⁴ C-phenol標識 葉面塗布 4.5μg/葉、5葉/ボット	日産化学工業㈱ 生物科学研究所 (2001)
M-8	ネギにおける代謝分解	ネ ギ	¹⁴ C-acid標識 葉面塗布 67.5g a.i./10a	日産化学工業㈱ 生物科学研究所 (2001)

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	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
ほうれん草		0.1						* 1
オクラ	0.1		○					
しょうが								
未成熟えんどう								
未成熟いんげん								
えだまめ								
マッシュルーム								
しいたけ								
上記以外のきのこ類								
上記以外の野菜								
みかん		0.1						* 1
なつみかん		0.1						* 1
なつみかんの外果皮		0.5						* 1
なつみかんの果実全体								
レモン								
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)								
グレープフルーツ								
ライム								
上記以外のかんきつ類果実								
りんご		0.1						* 1
日本なし		0.1						* 1
西洋なし								
マルメロ								
びわ								
もも		0.1						* 1
ネクタリン								
あんず(アプリコットを含む)								
すもも(ブルーンを含む)								
うめ								
おうとう(チェリーを含む)		0.1						* 1
いちご		0.1						* 1
ラズベリー								
ブラックベリー								
ブルーベリー								
クランベリー								
ハツクリベリー								
上記以外のベリー類果実								
ぶどう		0.1						* 1
かき		0.1						* 1
バナナ								
キウイ								
パパイヤ								
アボカド								
パイナップル								
グアバ								
マンゴー								
パッションフルーツ								
なつめやし								
上記以外の果実								
ひまわりの種子								
ごまの種子								
べにばなの種子								
綿実								
なたね								
上記以外のオイルシード								
ぎんなん								
くり								
ペカン								
アーモンド								
くるみ								
上記以外のナッツ類								
茶		0.1						* 1
コーヒー豆								
カカオ豆								
ホップ								

* 1 国内外において当該農薬の使用が確認されないことから、基準値を削除。