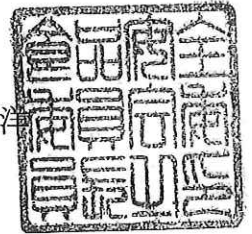




府 食 第 69 号
平成 29 年 2 月 14 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 5 月 10 日付け厚生労働省発生食 0510 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた EPN 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 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

EPN の一日摂取許容量を 0.0014 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.0066 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

E P N
(第2版)

2017年2月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) 吸収	10
(2) 分布	10
(3) 代謝物同定・定量	11
(4) 排泄	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) だいず①	15
(2) だいず②	16
(3) 水稻①	14
(4) 水稻②	15
(5) ねぎ	17
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	17
(2) 好氣的土壌中運命試験	18
(3) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験①	18
(2) 加水分解試験②	19
(3) 水中光分解試験（自然水及び蒸留水）①	19
(4) 水中光分解試験（自然水及び蒸留水）②	20

5. 土壌残留試験	20
6. 作物等残留試験	20
(1) 作物残留試験	20
(2) 魚介類における最大推定残留値	21
(3) 推定摂取量	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	25
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①	25
(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	26
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	26
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	26
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	27
(4) 90日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	27
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	28
(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	28
(7) 28日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	29
(8) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 6か月間慢性毒性試験 (ラット)	30
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	31
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	31
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス)	32
12. 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)	33
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
(4) 発達神経毒性試験 (ラット)	34
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	36
(1) 90日間回復試験 (ニワトリ)	36
(2) ChE 活性及び NTE 活性測定試験 (ニワトリ)	36
(3) 解毒試験 (ラット) ①	36
(4) 解毒試験 (ラット) ②	37
(5) 解毒試験 (マウス)	38

III. 食品健康影響評估	39
▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称	44
▪ 別紙 2：検査値等略称	45
▪ 別紙 3：作物残留試験成績	46
▪ 参照	48

<審議の経緯>

－第1版関係－

・経過措置及び清涼飲料水関連

- 1951年 10月 29日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準値設定及び清涼飲料水の規格基準改正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0701012号及び第0701015号）（参照1、2）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 9月 18日 第11回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照3）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照4）
（EPNを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

・適用拡大申請及び魚介類の残留基準設定関連

- 2008年 1月 18日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ）、魚介類に係る基準設定依頼
- 2008年 2月 5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0205001号）、関係書類の接受（参照5～60）
- 2008年 2月 7日 第225回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 6月 18日 第22回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2008年 9月 30日 第43回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 10月 23日 第259回食品安全委員会（報告）
- 2008年 10月 23日 から11月21日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2008年 11月 26日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 11月 27日 第264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62）
- 2010年 4月 6日 残留農薬基準告示（参照63）

－第2版関係－

- 2016年 5月 10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（厚生労働省発生食0510第2号）
- 2016年 5月 11日 関係書類の接受（参照64、65）
- 2016年 5月 17日 第606回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 9月 30日 第57回農薬専門調査会評価第一部会
- 2016年 10月 31日 第141回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 11月 15日 第629回食品安全委員会（報告）

2016年 11月 16日 から 12月 15日まで 国民からの意見・情報の募集
 2017年 1月 25日 第144回農薬専門調査会幹事会
 2017年 2月 8日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2017年 2月 14日 第638回食品安全委員会（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6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から
 ** : 2007年4月1日から

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

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

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

小野 敦

三枝順三

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

長野嘉介

林 真

本間正充

與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)

平塚 明 (座長代理)

堀本政夫 (座長代理)

相磯成敏

小澤正吾

桑形麻樹子

佐藤 洋

清家伸康

豊田武士

林 真

平林容子

本多一郎

森田 健

山本雅子

若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)

小野 敦 (座長代理)

納屋聖人 (座長代理)

腰岡政二

杉原数美

高木篤也

中島美紀

中島裕司

中山真義

根岸友恵

八田稔久

福井義浩

本間正充

美谷島克宏

義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

與語靖洋 (座長代理)

石井雄二

太田敏博

加藤美紀

川口博明

久野壽也

篠原厚子

代田眞理子

高橋祐次

塚原伸治

中塚敏夫

増村健一

吉田 充

要 約

有機リン系殺虫剤である「EPN」（CAS No. 2104-64-5）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（だいず、水稻等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ及びニワトリ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、発達神経毒性（ラット）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、EPN 投与による主な影響は赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を EPN（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.14 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 0.0014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、EPN 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又は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最小毒性量 2 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 300（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：3）で除した 0.0066 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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：EPN

英名：EPN

3. 化学名

IUPAC

和名：O-エチル=O-4-ニトロフェニル=フェニルホスホノチオアート

英名：O-ethyl O-4-nitrophenyl phenylphosphonothioate

CAS (No. 2104-64-5)

和名：O-エチル=O-(4-ニトロフェニル)=フェニルホスホノチオアート

英名：O-ethyl O-(4-nitrophenyl) phenylphosphonothioate

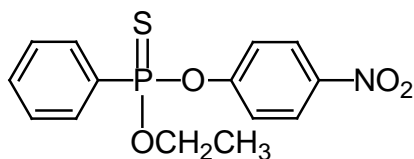
4. 分子式

C₁₄H₁₄NO₄PS

5. 分子量

323.31

6. 構造式



7. 開発の経緯

EPNは、米国デュポン社によって1949年に開発された有機リン系殺虫剤であり、我が国では1951年にデュポン社からEPN水和剤が輸入された。作用機構は他の有機リン系殺虫剤と同様に、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）活性を阻害することにより、殺虫活性を発揮するものと考えられている。今回、急性参照用量の設定について評価依頼がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）は、EPN のリン原子に直結したフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[pph- ^{14}C]EPN」という。）、4-ニトロフェノールのフェニル基の炭素を均一に標識したもの（以下「[nph- ^{14}C]EPN」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 EPN の濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）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. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pph- ^{14}C]EPN を雄：0.8 mg/kg 体重、雌：0.3 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は雄：30 mg/kg 体重、雌：15 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血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 1 に示されている。 T_{max} は低用量群で 12 時間、高用量群で 6 時間であった。いずれの投与群でも、雌の方が雄より減衰速度が緩やかであった。（参照 6）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	低用量		高用量	
	0.8	0.3	30	15
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	12	12	6	6
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.322	0.088	1.94	1.28
$T_{1/2}$ (hr)	16.2	25.5	23.4	62.8
AUC (hr · $\mu\text{g/mL}$)	8.53	3.51	157	110

② 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①及び②] における尿及びケージ洗浄液中放射能の合計から推定される吸収率は 44.1%~80.0%と算出された。（参照 7）

(2) 分布

① 体内分布(i)

尿及び糞中排泄試験(i) [1. (4) ①] で得られた投与 96、120、144 又は 168 時間後の臓器及び組織を試料として、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濃度は表 2 に示されている。

低用量単回投与群では雌雄とも肝臓、肺等で残留放射能濃度が高く、低用量で非

標識体を 14 日間反復経口投与後、15 日目に[pph-¹⁴C]EPN を単回経口投与（以下[1.]において「反復経口投与」という。）した群でも同様の傾向が認められた。高用量単回投与群では、肝臓及び肺のほかに腎臓等でも比較的高い値が認められた。（参照 6）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	残留放射能濃度
単回 経口	0.8	雄	肝臓(0.46)、肺(0.26)、腎臓(0.02)、脂肪(0.008)、心臓(0.004)、 全血(0.004)
	0.3	雌	肝臓(0.16)、肺(0.06)、腎臓(0.006)、脂肪(0.001)、全血(0.001)
	30	雄	肝臓(1.42)、肺(0.41)、腎臓(0.41)、性腺(0.28)、脂肪(0.16)、 脳(0.11)、全血(0.09)
	15	雌	肝臓(1.50)、肺(0.50)、腎臓(0.34)、脂肪(0.21)、全血(0.11)
反復 経口	0.8	雄	肝臓(0.56)、肺(0.12)、腎臓(0.06)、脂肪(0.02)、全血(0.01)
	0.3	雌	肝臓(0.34)、肺(0.07)、腎臓(0.01)、全血(0.004)

注) 低用量単回投与群の雄では投与 120 時間後、雌では投与 144 時間後、高用量単回投与群の雌雄では投与 168 時間後、低用量反復投与群の雌雄では投与 96 時間後に試料を採取した。

② 体内分布(ii)

尿及び糞中排泄試験(ii) [1. (4)②] で得られた投与 96 又は 168 時間後の臓器及び組織を試料として、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濃度は表 3 に示されている。

0.3 mg/kg 体重単回投与群では肝臓、骨髄及び肺等で残留放射能濃度が高く、0.3 mg/kg 体重反復投与群でも同様の傾向が認められた。15 mg/kg 体重単回投与群では、肝臓及び肺で高い値が認められ、骨髄から残留放射能は検出されなかった。（参照 7）

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（雄： $\mu\text{g/g}$ ）

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	残留放射能濃度
単回 経口	0.3	肝臓(0.09)、骨髄(0.06)、肺(0.04)、脂肪(0.008)、腎臓(0.004)、骨(0.001)、 脳(0.001)、生殖腺(0.001)、心臓(0.001)、筋肉(0.001)、血液(<0.001)
	15	肝臓(2.47)、肺(0.94)、腎臓(0.69)、脂肪(0.41)、生殖腺(0.18)、血液(0.14)
反復 経口	0.3	肝臓(0.28)、骨髄(0.14)、肺(0.10)、腎臓(0.01)、脂肪(0.004)、血液(0.004)

注) 低用量単回投与群では投与 168 時間後、高用量単回投与群及び低用量反復投与群では投与 96 時間後に試料を採取した。

(3) 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験(i) [1. (4)①] における投与後 72 時間の雌の尿及び糞、尿

及び糞中排泄試験(ii) [1. (4)②] における投与後 72 時間の雄の尿及び糞並びに [1. (4)①、②] における投与後 96、144 及び 168 時間後の肝臓を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び肝臓中における代謝物は表 4 に示されている。

尿中からは代謝物 C、D 及び E が多く認められ、未変化の EPN は認められなかった。糞中からも代謝物 C、D 及び E が比較的多く認められ、少量ではあるが未変化の EPN 並びに代謝物 F 及び K も認められた。糞中から認められた代謝物 C、D 及び E は、尿中と比較するといずれも少量であった。肝臓中からは高用量単回経口投与群の雄を除き、雌雄とも代謝物 E が最も多く認められ、次に代謝物 D が多く認められた。低用量反復投与群及び高用量単回投与群の雄のみで代謝物 B が認められ、各投与群の雄ではほかに代謝物 K/F が認められた。

EPN のラットにおける主要代謝経路は、①加水分解による代謝物 E の生成とその後の F の生成、②オキソン体である B の生成に続く加水分解による C 及びその後の D の生成、③ニトロ基の還元によるアミノ体 K の生成が考えられた。

(参照 8)

表 4 尿、糞及び肝臓中における代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	EPN	代謝物
単回経口	0.3	雄	尿	ND	E(20.9)、C(17.7)、D(6.7)
			糞	1.5	C(7.3)、D(3.1)、E(1.8)、K(0.5)、F(0.2)
			肝臓	ND	E(49.9)、D(5.9)、K/F*(26.2)
	0.3	雌	尿	ND	C(16.7)、E(14.4)、D(7.1)
			糞	3.3	C(7.8)、D(5.3)、K(4.1)、E(1.6)、F(0.7)
			肝臓	ND	E(66.9)、D(13.8)
	15	雄	尿	ND	E(23.9)、C(11.4)、D(9.9)
			糞	1.5	C(8.1)、D(6.4)、E(4.1)、K(1.0)、F(0.2)
			肝臓	ND	B(28.2)、E(22.2)、D(14.8)、K/F*(16.6)
	15	雌	尿	ND	E(6.1)、C(5.3)、D(5.2)
			糞	2.6	C(5.3)、D(4.4)、E(2.6)、K(1.3)、F(0.3)
			肝臓	ND	E(83.4)
反復経口	0.3	雄	尿	ND	E(25.3)、C(24.6)、D(9.1)
			糞	0.8	C(7.2)、D(2.5)、E(1.7)、K(0.3)、F(0.1)
			肝臓	ND	E(44.4)、D(26.4)、B(4.2)、K/F*(16.5)
	0.3	雌	尿	ND	C(29.6)、E(25.4)、D(11.4)
			糞	1.3	C(4.9)、D(3.7)、E(0.8)、K(0.8)、F(0.3)
			肝臓	ND	E(88.3)、D(9.4)

ND：検出されず *：K 及び F の分離ができなかった。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄(i)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pph-¹⁴C]EPN を低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与して、排泄試験が実施された。

試験終了時の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

試験終了時までには 77%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、高用量単回投与群の雌を除き、投与放射能は主に尿中に排泄された。(参照 6)

表 5 試験終了時の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口								反復経口			
	0.8		0.3		30		15		0.8		0.3	
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試験終了時*	51.0	30.6	42.2	37.3	42.7	34.6	31.7	46.0	59.0	25.6	68.0	17.5

*: 低用量単回投与群の雄では投与後 120 時間、雌では投与後 144 時間、高用量単回投与群の雌雄では投与後 168 時間、低用量反復投与群の雌雄では投与後 96 時間で試料を採取した。

注) ケージ洗浄液 (%TAR) : 低用量投与群の雄 (11.5) / 雌 (16.0)、高用量投与群の雄 (13.2) / 雌 (12.4)、低用量反復投与群の雄 (11.9) / 雌 (12.0)

② 尿及び糞中排泄(ii)

SD ラット (一群雄 5 匹) に [pph-¹⁴C]EPN を 0.3 mg/kg 体重若しくは 15 mg/kg 体重で単回経口投与、又は 0.3 mg/kg 体重で反復経口投与して、排泄試験が実施された。

試験終了時の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

いずれの投与群においても試験終了時までには 73%TAR 以上が排泄され、主に尿中に排泄された。(参照 7)

表 6 試験終了時の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	0.3		15		0.3	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試験終了時*	49.4	23.8	47.2	34.2	62.0	21.2

*: 低用量群では投与後 168 時間、高用量群及び低用量反復投与群では投与後 96 時間で試料を採取した。

注) ケージ洗浄液 (%TAR) : 低用量投与群 (19.6)、高用量投与群 (14.0)、低用量反復投与群 (13.3)

③ 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pph-¹⁴C]EPN を 0.3 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

胆汁中排泄率は尿及び糞と比較すると非常に低く、有意な排泄経路ではないことが確認された。（参照 7）

表 7 投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄			雌		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
試料						
排泄率	1.9	13.9	19.4	2.3	6.7	12.6

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

水稻（品種：コシヒカリ）の幼穂形成期（播種 94 日後、移植 77 日後）に、 $[pph-^{14}C]$ EPN を約 0.5 mg/mL になるように調製した処理液 10 mL（慣行施用量 675 g ai/ha に相当）を地上部に全面散布し、処理 45 日後に玄米及び稲わらを採取し、植物体内運命試験が実施された。

玄米及び稲わら中の残留放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

玄米及び稲わらの残留放射能濃度は、それぞれ 2.50 及び 36.0 mg/kg であった。未変化の EPN は玄米及び稲わらにおいて 4.1%TRR (0.10 mg/kg) 及び 8.7%TRR (3.12 mg/kg) 認められた。また、主要代謝物として C 及び D が、玄米において 5.0%TRR (0.12 mg/kg) 及び 19.8%TRR (0.50 mg/kg)、稲わらにおいて 14.4%TRR (5.18 mg/kg) 及び 10.1%TRR (3.62 mg/kg) 認められた。玄米及び稲わらでは、ほかにも放射性残留物が検出されたが、これは多数の少量成分からなっており、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。さらに、玄米の抽出残渣のデンプン分析により 5.1%TRR (0.13 mg/kg) が回収され、玄米中の放射能の一部はデンプンに同化されていることが示唆された。また、稲わらの抽出残渣のリグニン分析により 8.7%TRR (3.12 mg/kg) が回収され、稲わら中の放射能の一部はリグニンに取り込まれていることが示唆された。（参照 11）

表 8 玄米及び稲わら中の残留放射能分布及び代謝物

	%TRR (mg/kg)	
	玄米	稲わら
EPN	4.1 (0.10)	8.7 (3.12)
B	0.1 (0.001)	2.4 (0.86)
C	5.0 (0.12)	14.4 (5.18)
D	19.8 (0.50)	10.1 (3.62)
E	0.2 (0.004)	0.12 (0.04)
H	0.2 (0.004)	0.4 (0.15)
K	0.02 (0.001)	1.6 (0.57)
UK-1	0.2 (0.006)	3.9 (1.40)
UK-2	ND	1.7 (0.60)
その他	54.4 (1.36)	40.8 (14.7)
抽出残渣	16.1 (0.40)	16.1 (5.79)
デンプン画分	5.1 (0.13)	-
リグニン画分	-	8.7 (3.12)
合計	100 (2.50)	100 (36.0)

ND：検出されず -：分析を行っていない

(2) 水稻②

水稻（品種：日本晴）の分けつ期（播種 65 日後、移植 45 日後）に、[nph-¹⁴C]EPN を 0.45 mg/mL になるように調製した処理液 10 μL を葉に塗布処理し、処理 0、14 及び 28 日後に処理葉と無処理葉をそれぞれ採取し、植物体内運命試験が実施された。

処理葉における放射能は、0 日後に 108%TAR、14 日後に 81.5%TAR、28 日後には 70.8%TAR であり、経時的な放射能の減少が確認された。無処理葉からは放射能は検出されなかった。未変化の EPN は、処理 0、14 及び 28 日後にそれぞれ 92%TAR、6.7%TAR 及び 2.7%TAR 認められた。葉において最も多く認められた代謝物は I で、4.1%TAR であった。ほかに代謝物 B、H 及び K が認められたがいずれも 1.5%TAR 未満であった。（参照 11）

(3) だいず①

水耕液で栽培した播種 3 週間後（2～3 葉期）のだいず（品種：ミカワシマ）に [pph-¹⁴C]EPN 又は [nph-¹⁴C]EPN を 2.5 mg/mL になるように調製した処理液 20 μL をマイクロシリンジを用いて初生葉の上部表面中央に処理し、処理 1、3、7 及び 14 日後に地上部、根及び水耕液を採取し、植物体内運命試験が実施された。

処理 1、3、7 及び 14 日後における放射能分布は表 9 に示されている。

処理 1 日後の残留放射能は、処理葉で約 54%TAR であり、ほかの部位では

0.1%TAR 未満であった。処理 14 日後の残留放射能は、処理葉で約 42%TAR であり、ほかの部位では、[p¹⁴C]EPN 処理群で 2%TAR 未満、[n¹⁴C]EPN 処理群では 0.5%TAR 未満であった。EPN は、処理葉に処理 1 日後に 34.0%TAR ~36.9%TAR、14 日後に 8.7%TAR~11.1%TAR 検出されたが、処理後の日数経過に伴い葉内部に徐々に移行した。なお、EPN 及び代謝物の処理部位からの移行性は低いことが示唆された。標識位置による差は認められなかった。

EPN のだいた葉における主要代謝物として、B、C、D、G 及び I が認められた。代謝物 C、D 及び I が比較的多く認められた (C : 7.8%TAR、D : 2.9%TAR、I : 2.9%TAR) が、10%TAR を超える代謝物は認められなかった。(参照 9)

表 9 処理 1、3、7 及び 14 日後における放射能分布 (%TAR)

部位	[p ¹⁴ C]EPN				[n ¹⁴ C]EPN			
	1 日	3 日	7 日	14 日	1 日	3 日	7 日	14 日
生長点	ND	0.03	0.02	0.05	ND	ND	ND	0.02
本葉	0.01	0.08	0.27	0.67	0.02	0.03	0.02	0.02
未処理初生葉	ND	0.02	0.03	0.07	0.01	0.01	0.02	0.03
処理初生葉	53.8	51.7	47.4	42.2	53.8	48.1	51.7	42.5
茎及び子葉	0.06	0.2	0.9	1.5	0.02	0.07	0.08	0.1
根	ND	ND	0.1	0.3	0.01	0.01	0.1	0.2
水耕液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
合計	53.9	52.1	48.8	44.8	53.9	48.2	51.9	42.9

ND : 検出されず

(4) だいた②

2~3 葉期のだいた (品種 : ミカワシマ) の根部を [p¹⁴C]EPN 若しくは [n¹⁴C]EPN を 1 mg/mL に調製した水耕液 100 mL に浸し (根部処理)、又は子葉のつけ根から約 1 cm 下の茎に [p¹⁴C]EPN 若しくは [n¹⁴C]EPN のアセトン溶液 5 µL (約 0.02 mg 相当量) をマイクロシリンジにより茎に注入した後、温室内で水耕栽培し、処理 0、2、8、16 及び 24 日後にそれぞれ採取した植物体及び水耕液を試料として、植物体内運命試験が実施された。

だいた試料における放射能分布は表 10 に示されている。

根部処理群では、放射能は処理後 2 日までに根に速やかに吸収され、根における検出量は約 30%TAR~40%TAR であった。吸収された放射能は主に根に留まったままであったが、一部は徐々に上方へ移行した。特に、[p¹⁴C]EPN 処理群では葉への移行性が高かった。

茎注入群では、主に処理部位に留まっていたが、一部が徐々に葉や根に移行した。根部処理群と同様に、[p¹⁴C]EPN 処理群の方が葉への移行性が高かった。

未変化の EPN は処理 24 日後に 31.6%TAR~40.5%TAR 認められ、いずれの処理方法においても主に処理部位で認められた。[p¹⁴C]EPN 処理群の主要代

謝物は C で、処理 24 日後に根部処理群で 8.1%TAR、茎注入群で 20.1%TAR 認められた。一方、[nph-¹⁴C]EPN 処理群では主要代謝物は I で、処理 24 日後に根部処理群で 1.9%TAR、茎注入群で 10.1%TAR 認められた。（参照 10）

表 10 だいず試料における放射能分布 (%TAR)

処理方法	部位	[pph- ¹⁴ C]EPN					[nph- ¹⁴ C]EPN				
		0 日	2 日	8 日	16 日	24 日	0 日	2 日	8 日	16 日	24 日
根部処理	葉	0.2	0.3	3.2	6.6	10.7	0.2	0.1	0.5	1.7	1.6
	茎	0.2	0.1	1.5	1.9	2.4	0.2	0.1	1.1	2.6	4.0
	根	0.3	31.0	55.7	60.6	45.9	0.2	40.5	59.3	55.3	56.7
	水耕液	103	66.2	37.6	30.9	38.4	108	56.5	40.3	36.5	31.2
茎注入	葉	0.1	2.0	4.6	22.3	31.3	0.2	0.8	4.2	5.9	9.9
	茎	101	96.4	86.4	67.1	51.9	94.6	90.7	81.8	81.8	77.3
	根	2.7	2.6	4.6	5.9	9.4	1.9	1.4	1.8	3.7	2.1
	水耕液	0	6.7	6.0	5.5	11.3	0	6.6	5.5	4.7	10.4

(5) ねぎ

ポット栽培されたねぎ(品種:浅黄系九条太)の播種 130 日後に、[pph-¹⁴C]EPN を 497~572 g ai/ha となるように調製した処理液を葉に塗布処理し、処理 30 日後に地上部を採取し、植物体内運命試験が実施された。

ねぎ地上部から検出された総残留放射能濃度は 3.0 mg/kg であった。表面洗浄画分及び抽出画分中に検出された未変化の EPN は 9.5%TRR (0.28 mg/kg) であった。代謝物として、C が最も多く検出され、16.8%TRR (0.50 mg/kg) であった。ほかに、代謝物 B、D、E、H 及び K が検出されたが、いずれも 2%TRR 未満であった。抽出残渣からは、セルラーゼあるいは塩酸処理で遊離した代謝物 C に関連する成分が検出されたほか、植物成分と強固に結合し、セルラーゼあるいは塩酸処理では遊離しない放射性残留成分が存在した。（参照 12）

EPN の植物における主要代謝経路は、酸化的脱硫化によるオキソン体 B の生成、チオノチオール転移による代謝物 G の生成、リン酸エステルの加水分解による C、D、E 及び I の生成及びニトロ基の還元による K の生成であった。また、光分解によると思われる酸化が推定された。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

水深 1 cm となるように蒸留水を加えた 2 種類の国内土壌(火山灰土・埴壤土:栃木、沖積土・埴壤土:埼玉)に[pph-¹⁴C]EPN を 1 mg/kg 乾土となるように添加し、30℃、暗所条件下で 60 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌した火山灰土・埴壤土を用いた滅菌対照区が設定さ

れた。

EPN の好氣的湛水条件における推定半減期は、火山灰土・埴壤土で 7～15 日、沖積土・埴壤土で 3～7 日であり、好氣的土壤中運命試験 [3.(2)] における畑条件と比較して速やかに分解した。未変化の EPN が最も多く検出され、分解物として B、C、E、J、K 及び L が検出された。アルカリトラップ中からも放射能が検出され、CO₂ の生成が推測された。火山灰土・埴壤土において、非滅菌区では処理 30 日後に検出された EPN は 8%TAR であったが、滅菌区では 65%TAR であったことから、微生物による分解が大きな要因であることが明らかになった。

土壤中における EPN の分解経路は、オキソン体 B の生成、ニトロ基の還元による K の生成及びリン酸エステルの加水分解による D 及び I の生成であった。これらの分解物はより極性の高い分解物を經由して CO₂ にまで分解されることが推察された。(参照 13)

(2) 好氣的土壤中運命試験

2 種類の国内土壤（火山灰土・埴壤土：栃木、洪積土・埴壤土：愛知）に [pph-¹⁴C]EPN 又は [nph-¹⁴C]EPN を 1 mg/kg 乾土となるように添加し、30℃、暗所条件下で 90 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

EPN の好氣的土壤条件における推定半減期は、火山灰土・埴壤土で約 30 日、洪積土・埴壤土で約 90 日であり、火山灰土・埴壤土での消失が速やかであった。アルカリトラップ中には両標識体処理群ともに放射能が検出され、CO₂ の生成が推測された。アルカリトラップ中から検出された放射能は、[nph-¹⁴C]EPN 処理群の方が [pph-¹⁴C]EPN 処理群より多い傾向であった。

好氣的土壤条件において、いずれの土壤においても未変化の EPN が最も多く検出され、90 日後に火山灰土・埴壤土で 33.7%TAR～36.5%TAR、洪積土・埴壤土で 53.8%TAR～54.1%TAR であった。火山灰土・埴壤土では分解物 D 及び I が 10%TAR 以上検出され、洪積土・埴壤土では D が 10%TAR 以上検出された。ほかには分解物 B、C、H、J 及び L が検出されたが、いずれも 3%TAR 未満であった。(参照 13)

(3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤（軽埴土：石川及び和歌山、シルト質埴壤土：茨城、砂質埴壤土：愛知）を用いて EPN の土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 121～4,700、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 16,000～461,000 であった。(参照 14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）

の各滅菌緩衝液に[pph-¹⁴C]EPN 又は[nph-¹⁴C]EPN を 0.5 mg/L となるように添加し、25℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

EPN は pH 4 の酸性条件下では加水分解に対し安定で、30 日後で 93.1% TAR が残存しており、推定半減期の算出はできなかった。pH 7 及び 9 の各緩衝液中での推定半減期は、それぞれ 38.7 及び 3.6 日であった。EPN の加水分解は pH に依存するが、分解様式は同一であり、リン酸エステルの開裂によって生成する分解物 C、E 及び I が主要分解物と推定された。(参照 15)

(2) 加水分解試験②

滅菌した pH 7 及び 9 のブリトン-ロビンソン緩衝液¹に非標識の EPN を 0.5 mg/L となるように添加し、25℃、暗所条件下で一定期間 (pH 7 緩衝液 : 35 日、pH 9 緩衝液 : 5 日間) インキュベートする加水分解試験が実施された。また、pH 4 に調整したブリトン-ロビンソン緩衝液を、50℃又は 60℃で一定期間 (50℃ : 35 日、60℃ : 20 日) インキュベートする加水分解試験もあわせて実施された。

pH 4、7 及び 9 の各緩衝液中での推定半減期はそれぞれ 70.7 (50 及び 60℃での数値から換算)、22.1 及び 3.5 日であった。EPN はアルカリ性では速やかに分解するが、pH の低下とともに分解は遅くなる傾向が認められた。(参照 16)

(3) 水中光分解試験 (自然水及び蒸留水) ①

滅菌自然水 (pH 8.14~8.17、河川水、茨城) 及び滅菌蒸留水 (pH 6.26) に [pph-¹⁴C]EPN 又は[nph-¹⁴C]EPN を 0.5 mg/L の濃度となるよう添加し、25±2℃でキセノンランプ光 (光強度 : 700 W/m²、測定波長 : 290~800 nm) を 120 時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中及び滅菌蒸留水中のいずれにおいても EPN は光照射時間の経過とともに速やかに減少し、主要分解物の最大値は C で 38.1% TAR~63.9% TAR (120 時間後)、E で 19.0% TAR~36.2% TAR (48 時間後) 及び I で 14.6% TAR~22.4% TAR (24 時間後) であった。ほかに微量ではあるが、分解物 B、D、H 及び K が検出された。滅菌自然水中暗所条件下では、pH の影響により EPN が加水分解し、主要分解物として E 及び I が 120 時間後にそれぞれ 23.8% TAR 及び 31.7% TAR 検出された。滅菌蒸留水中暗所条件下では、EPN はほとんど分解しなかった。

滅菌自然水及び滅菌蒸留水中の EPN の推定半減期は 1.01 及び 1.07 日、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期は 7.16 及び 7.58 日であった。暗所対照区では 9.28 及び 34.7 日であった。

EPN の水中における光分解反応は、滅菌自然水及び滅菌蒸留水のいずれも同様

¹ リン酸、酢酸及びホウ酸を混合した緩衝液に NaOH 水溶液を添加して、それぞれの pH に調整。

の分解速度及び分解様式であった。EPN はリン酸エステルの開裂により分解物 C、E 及び I に分解した。分解物 C 及び E はさらに D 等の極性化合物に分解し、分解物 I は速やかに CO₂ まで分解することが示唆された。（参照 17）

（4）水中光分解試験（自然水及び蒸留水）②

滅菌自然水（pH 7.8、河川水、埼玉）及び滅菌蒸留水（pH 6.3）に非標識の EPN を 0.5 mg/L の濃度となるようそれぞれ添加し、20±5℃でキセノンランプ光（光強度：48～51 W/m²、測定波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を 24 時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水及び滅菌蒸留水中の EPN の推定半減期は 11.2 及び 12.6 時間、暗所対照区ではいずれも 100 時間超であった。（参照 18）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（①栃木、②東京）、沖積土・埴壤土（埼玉）、洪積土・砂壤土（愛知）、沖積土・埴壤土（埼玉）、沖積土・砂壤土（茨城）及び火山灰土・壤土（茨城）を用いて、EPN を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。推定半減期は表 11 に示されている。（参照 19）

表 11 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度*	土壌	推定半減期
容器内試験	湛水	5.0 mg/kg	火山灰土・埴壤土①	3 日
			沖積土・埴壤土	3 日
	畑		火山灰土・埴壤土①	16 日
			洪積土・砂壤土	16 日
ほ場試験	湛水	0.9 kg ai/ha	沖積土・埴壤土	5 日
			沖積土・砂壤土	1 日以内
	畑		火山灰土・埴壤土②	15 日
			火山灰土・壤土	17 日

*容器内試験では原体、ほ場試験では乳剤を使用。

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

水稻、小麦等を用いて、EPN 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 に示されている。

EPN の最大残留値は、最終散布 60 日後に収穫した水稻（稲わら）の 0.54 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、最終散布 45 日後に収穫したかぼちゃ（果実）及び最終散布 46 日後に収穫したしょうが（塊茎）の 0.024 mg/kg であった。（参照 20）

(2) 魚介類における最大推定残留値

EPN の公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

EPN の水産 PEC は 0.046 µg/L、BCF は 1,232（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.28 mg/kg であった。（参照 21）

(3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、EPN を暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 12 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている使用方法から EPN が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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行った。

表 12 食品中より摂取される EPN の推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6 歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
小麦	0.022	59.8	1.32	44.3	0.97	69.0	1.52	49.9	1.10
かんしょ	0.009	6.8	0.06	6.3	0.06	12.2	0.11	9.8	0.09
キャベツ	0.021	24.1	0.51	11.6	0.24	19.0	0.40	23.8	0.50
ねぎ	0.018	9.4	0.17	3.7	0.07	6.8	0.12	10.7	0.19
かぼちゃ	0.023	9.3	0.21	3.7	0.09	7.9	0.18	13.0	0.30
しょうが	0.024	1.5	0.04	0.3	0.01	1.1	0.03	1.7	0.04
魚介類	0.28	93.1	26.1	39.6	11.1	53.2	14.9	115	32.1
合計			28.4		12.5		17.3		34.4

- ・残留値は、申請されている使用時期及び回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた（参照別紙 3）。
- ・玄米、カリフラワー、ブロッコリー、すいか及びメロンのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量（参照 61）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めた EPN の推定摂取量（µg/人/日）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 22）

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 5	0、3、5、8、 12、18 (経口)	3	5	12 mg/kg 体重以上投与群：躯体の緊張、流涎等 8 mg/kg 体重以上投与群：自発運動増加に続く減少等 5 mg/kg 体重以上投与群：よろめき歩調、立毛、眼裂狭小 12 mg/kg 体重投与群で雄 1 例及び雌 2 例死亡 18 mg/kg 体重投与群の雌雄で全例死亡
	脳波	日本白色種ウサギ	雄 3	2、5 (腹腔内)	5	—	投与による影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	5	8	自発運動量増加
	最大電撃痙攣	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	8	—	投与による影響なし
	Pentetrazol 痙攣	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	8	—	投与による影響なし
	協調運動 (回転棒法)	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	5	8	協調運動抑制
	体温	日本白色種ウサギ	雄 3	0、12.5、25、 50 (経口)	12.5	25	低下
	睡眠時間	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	8	—	投与による影響なし
	鎮痛作用	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	8	—	投与による影響なし
	筋弛緩作用 (傾斜板法)	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	5	8	筋弛緩
筋弛緩作用 (懸垂法)	ICR マウス	雄 10	0、3、5、8 (経口)	5	8	筋弛緩	

呼吸・循環器系	呼吸及び循環器	日本白色種ウサギ (麻酔下)	雄 6	2、5 (腹腔内)	2	5	心拍数の減少
自律神経系	瞳孔	日本白色種ウサギ	雄 3	0、12.5、25、 50 (経口)	50	—	投与による影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 3	0、 1×10^{-9} ~ 1×10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-3} g/mL	—	投与による影響なし
神経筋	横隔膜神経 —筋標本	SD ラット	雄 3	0、 1×10^{-7} ~ 1×10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-3} g/mL	—	投与による影響なし
骨格筋	前脛骨筋 収縮	日本白色種ウサギ	雄 6	2、5 (腹腔内)	5	—	投与による影響なし
消化器系	小腸輸送能	SD ラット	雄 6	0、6、12.5、 25、50 (経口)	6	12.5	小腸輸送能低下
血液	溶血性試験 (Parpart 法)	日本白色種ウサギ	雄 2	0、12.5、25、 50 (経口)	50	—	投与による影響なし
	血液凝固 (APTT 法)	日本白色種ウサギ	雄 3	0、12.5、25、 50 (経口)	50	—	投与による影響なし

—：最小作用量は設定できなかった。

注) 検体は経口投与試験ではオリーブ油、腹腔内投与試験では1% Tween80 溶液に懸濁して用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

EPN 及び代謝物 D を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 14 に示されている。(参照 23~26)

表 14 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット (雌雄各 10 匹)	36	24	投与量：20、41、84、172 及び 353 mg/kg 体重 41 mg/kg 体重以上投与群：雄で協調不能、円背位、頬・鼻・泌尿生殖器・肛門周囲の被毛の汚れ及び紅涙等、雌で呼吸困難 20 mg/kg 体重以上投与群：雌雄で流涎、嗜眠、振戦及び立毛、雄で下痢、雌で協調不能、円背位、頬・鼻・泌尿生殖器・肛門周囲の被毛の汚れ及び紅涙等 全投与群で死亡例
		ICR マウス (雌雄各 10 匹)	94.8	59.4	投与量：18、32、58、78、105 及び 189 mg/kg 体重 105 mg/kg 体重以上投与群：雄で協調不能、体温低下、眼周囲の被毛の汚れ及び脱毛等 78 mg/kg 体重以上投与群：雌で全身衰弱及び痙攣等 58 mg/kg 体重以上投与群：雌雄で円背位及び振戦、雌で嗜眠、協調不能、頬及び鼻周囲の被毛の汚れ 18 mg/kg 体重以上投与群：雌雄で立毛、雄で嗜眠 32 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
	経皮	SD ラット (雌雄各 10 匹)	2,850	538	立毛、自発運動の低下、鼻周囲の被毛の汚れ、協調不能、円背位、振戦、呼吸困難、頻呼吸、頭部又は全身の被毛の汚れ、側臥位、虚脱及び削瘦 雄の全投与群及び 181 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
	吸入*	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		振戦、流涎、流涙、鼻汁、虚脱、運動失調、呼吸困難及び眼球突出 0.35 mg/L 以上投与群の雄及び 0.13 mg/L 以上投与群の雌で死亡例
代謝物 D	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状及び死亡例なし
			>2,000	>2,000	

*：EPN 純品の融点は 34.6～36.0℃のため、原体の形状が安定せず、原体による正しい吸入暴露条件の設定が難しいと判断されたことから、45%乳剤を用いた急性吸入毒性試験で代替した。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、2、5 及び 10 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE は測定されなかった。

10 mg/kg 体重投与群の雌で 3 例の死亡が認められた。

本試験において、5 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で副交感神経節後シナプスにおける ACh に対する反応として、流涎、流涙、排尿の増加、低血圧及び呼吸緩徐、中枢作用として、顕著な活動低下、感覚受容の低下及び立毛、神経筋作用として、落下開脚度の僅かな増加、握力低下及び振戦、2 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で軽度の立毛及び活動低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重未満であると考えられた。神経毒性は認められたが、神経組織学的所見はなく、神経系への永続的な障害作用の事実は認められなかった。(参照 27)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①

Hybrid Brown Laying ニワトリ (EPN 投与群雌 40 羽、陽性対照投与群雌 10 羽) を用いた単回強制経口 (原体: 175 mg/kg 体重、陽性対照リン酸トリ- α -クレジル (TOCP) : 500 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体投与群 28 羽及び陽性対照群 3 羽で死亡が認められた。

本試験において、全投与群 (陽性対照群を含む。) でよろめき、嗜眠、流涎、振戦、あえぎ、虚弱、起立不能、体重増加抑制、摂餌量減少及び脊髄頸部の軸索変性が認められた。EPN は、ニワトリに 175 mg/kg 体重 (LD₅₀ 値: 171 mg/kg 体重) を単回強制経口投与した場合、遅発性神経毒性を有すると考えられた。(参照 28)

(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②

Sterling Ranger ニワトリ (検体投与群雌 15 羽、陽性対照投与群雌 9 羽、溶媒対照群 9 羽) を用いた単回強制経口 (原体: 150 mg/kg 体重、陽性対照 TOCP : 696 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体投与群 1 羽で死亡が認められた。

本試験において、脳及び脊髄の双方で NTE 活性及び脳 AChE 活性の顕著な阻害 (脳 NTE: 約 50%、脊髄 NTE: 約 70%、脳 AChE: 20%以上) が認められた。また、12 羽中 2 羽で遅発性神経毒性による運動失調が認められ、このうち 1 羽で神経組織に軸索の変性を主とする神経病理学的変化が認められた。(参照 29)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、

EPN は眼粘膜に対して結膜刺激性を有するが、速やかに回復すると判断された。また、皮膚に対して僅かな刺激性が認められた。（参照 30、31）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 32）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、25 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.30	1.48	7.34
	雌	0.07	0.38	1.89	11.6

投与に関連した死亡は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

25 ppm 投与群の雌雄において、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。投与に起因すると考えられる臨床症状、体重増加量、摂餌量、血液学的検査項目、生化学的検査項目及び臓器重量に影響はなく、赤血球 ChE 活性阻害は可逆的で、4 週間の回復期間終了後には正常であった。同群の雌では脾のヘモジデリン沈着の亢進が認められたが、代償性反応としての骨髄における造血亢進は認められなかった。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm（雄：0.30 mg/kg 体重/日、雌：0.38 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

表 16 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
125 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb、Ht 及び Glu 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・ 脾ヘモジデリン沈着
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
5 ppm 以下	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）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、25 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.19	0.92	4.70	23.9
	雌	0.22	1.18	5.93	30.2

25 ppm 投与群の雄 1 例で死亡が認められたが、これは精囊の膿瘍に起因する敗血症によるものであった。また、125 ppm 投与群の雌 2 例で死亡が認められた。

本試験において、125 ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：4.70 mg/kg 体重/日、雌：5.93 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 34）

（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）を用いたカプセル経口（原体：0、0.3、1.0 及び 3.0 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。

投与に関連した死亡は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 35）

表 18 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
3.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • RBC 及び Ht 減少 • 脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) • 膵腺房細胞萎縮、肝クッパー細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> • RBC 減少 • 脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
1.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた吸入（原体：0、0.008、0.08、0.8 及び 8 µg/L/日）投与による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

0.8 µg/L/日投与群の雌及び 8 µg/L/日投与群の雄で流涎、振戦及び運動失調等が認められ、そのうち雌 2 例が死亡したが、これらの動物を収容したケージは EPN により局所的に汚染されており、これを経口的に摂取したことによる影響の可能性も否定できなかった。

本試験において、8 µg/L/日投与群の雄及び 0.8 µg/L/日以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雄で 0.8 µg/L/日、

雌で 0.08 µg/L/日であると考えられた。(参照 36)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 雄; 0、2.5、7.5、25.0 及び 75.0 mg/kg 体重/日、雌; 0、0.5、1.5、5.0 及び 15.0 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与に関連した死亡は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雄で 2.5 mg/kg 体重/日未満、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

表 19 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
雄: 75.0 / 雌: 15.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、被毛の汚れ、円背位、鼻及び眼周囲の血様付着物、削瘦 ・体重増加抑制 ・Hb 減少 ・多巣性肝細胞変性及び壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、被毛の汚れ、円背位、鼻及び眼周囲の血様付着物、削瘦 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・多巣性肝細胞変性及び壊死
雄: 25.0 / 雌: 5.0 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
雄: 7.5 / 雌: 1.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
雄: 2.5 / 雌: 0.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	毒性所見なし

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.5、2.2 及び 10.0 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE は測定されなかった。

投与に関連した死亡は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿量増加、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で立毛が認められたことから、無毒性量は雄で 2.2 mg/kg 体重/日、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 38)

表 20 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
10.0 mg/kg 体重/日	・尿量増加	・振戦、眼球突出、呼吸異常、円背位及び異常歩行（投与 3 週以降） ・体重増加抑制（投与 1 週以降）
2.2 mg/kg 体重/日以上	2.2 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・立毛（投与 13 週）
0.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（7）28 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

Sterling Ranger ニワトリ [主群：一群雌 6 羽（最高用量群のみ 9 羽）、中間と殺群（投与 2 日後にと殺）：一群雌 3 羽] を用いた強制経口 [原体：0、0.5、1.0、2.5 及び 6.3 mg/kg 体重/日、陽性対照群（TOCP）：23.2 mg/kg 体重/日] 投与による 28 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

6.3 mg/kg 体重/日投与群で 2 例の死亡が認められた。各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

6.3 mg/kg 体重/日投与群で遅発性神経毒性による運動失調及び脊髄の軸索変性等の神経病理学的変化が認められた。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で脳 AChE 及び NTE 活性阻害（脳 AChE：20%以上、NTE：脳：約 20%、脊髄：約 10%）が認められたことから、無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 39）

表 21 28 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）で認められた毒性所見

投与群	雌
6.3 mg/kg 体重/日	・死亡（2 例） ・運動失調（1 例：遅発性神経毒性症状、4 例：ChE 活性阻害に伴う症状）（投与 2 日以降） ・脊髄の軸索変性及びシュワン細胞の増生（主として頸部及び胸部脊髄）
2.5 mg/kg 体重/日以上	・脳 AChE 及び NTE 活性阻害（脳 AChE：20%以上、NTE：脳：約 20%、脊髄：約 10%）
1.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

（8）90 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

Warren Sex Sal Link F 種ニワトリ（一群雌 20 羽、回復群：一群 10 羽）を用いた強制経口 [原体：0、0.01、0.1、0.5、1.0、2.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日、陽性対照群（TOCP）：0、1.0、5.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

各投与群で投与に関連した死亡が認められたが、その死亡率は用量に依存したパターンを示さなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されてい

る。

2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で遅発性神経毒性による運動失調及び 5.0 mg/kg 体重投与群で末梢神経の軸索変性が認められた。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で脊髄神経の軸索変性等が認められたことから、無毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 40）

表 22 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）で認められた毒性所見

投与群	雌
5.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 28 日以降） ・ 産卵停止 ・ 筋萎縮 ・ 末梢神経の軸索変性
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遅発性運動失調^a
1.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少（投与 1 週^b） ・ 脊髄神経の軸索変性
0.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

^a : 2.5 mg/kg 体重/日投与群：投与 26 日以降、5.0 mg/kg 体重/日投与群：投与 15 日以降

^b : 5.0 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降も認められた。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 か月間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、1、3、10、50、150 及び 450 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 6 か月間慢性毒性試験が実施された。

表 23 6 か月間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	3 ppm	10 ppm	50 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.18	0.60	3.10	9.32	31.1
	雌	0.07	0.20	0.69	3.37	11.4	—

—：全例死亡のため算出せず。

450 ppm 投与群の雄で投与 3 週までに 6 例が死亡、雌で投与 1 週までに全例が死亡した。各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.18 mg/kg 体重/日、雌：0.20 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 41）

表 24 6 か月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（6例） ・体重増加抑制、摂餌量減少及び飲水量減少（投与1週以降） ・Mon 増加 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・脳絶対重量減少及び比重量²増加、胸腺比重量増加、心絶対重量減少及び対脳重量³増加、肺絶対及び対脳重量減少、精巣絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（全例）
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週以降） ・RBC 減少 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・脳絶対重量減少及び比重量増加、甲状腺絶対重量減少、胸腺絶対及び対脳重量減少、腎絶対重量減少及び比重量増加、脾絶対重量減少及び比重量増加
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・ALP 増加及び A/G 比低下
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.1、1.0及び3.0 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄1例で投与27週に嘔吐、振戦、脱水、低体温等の症状が認められ、瀕死状態に陥ったため、切迫と殺した。

本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 42）

（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（原体：0、3、15及び75 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）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。

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

³ 脳重量に比した重量のことを対脳重量という（以下同じ。）。

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	15 ppm	75 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.14	0.73	3.63
	雌	0.18	0.91	4.94

検体投与による死亡率の上昇は認められなかった。また、腫瘍性病変に検体投与に関連した発生頻度の増加は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雄:0.14 mg/kg 体重/日、雌:0.18 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 43)

表 26 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

投与群	雄	雌
75 ppm	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・RBC 及び Hb 減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
15 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、5、25 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	25 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.8	3.9	19.6
	雌	1.0	4.8	24.9

検体投与による死亡率の上昇は認められなかった。また、腫瘍性病変に検体投与に関連した発生頻度の増加は認められなかった。

125 ppm 投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上)、同投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が、25 ppm 以上投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、本試験における無毒性量は雄で 5 ppm (0.8 mg/kg 体重/日)、雌で 25 ppm (4.8 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 44)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹 [P 世代]、各 30 匹 [F₁ 世代]) を用いた混餌 (原体 : 0、3、15 及び 75 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 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、脳及び赤血球 ChE は測定されなかった。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			3 ppm	15 ppm	75 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.2	1.0	5.0
		雌	0.2	1.2	6.7
	F ₁ 世代	雄	0.2	1.0	5.6
		雌	0.3	1.4	8.2

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、親動物では 75 ppm 投与群の F₁ 世代雄で体重増加抑制、15 ppm 以上投与群の P 世代及び F₁ 世代雌で体重増加抑制、児動物では 75 ppm 投与群の F₁ 世代及び F₂ 世代で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 15 ppm (P 雄 : 1.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.0 mg/kg 体重/日)、雌で 3 ppm (P 雌 : 0.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄とも 15 ppm (P 雄 : 1.0 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1.4 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 45)

表 29 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 ppm	75 ppm 以下 毒性所見なし		・体重増加抑制	・脱毛、振戦及び被毛の汚れ
	15 ppm 以上		・体重増加抑制 (投与 1 週以降)	15 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
	3 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	75 ppm	・生存率低下 ・体重増加抑制		・生存率低下 ・体重増加抑制	
	15 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、0.3、0.6、1.2 及び 2.4 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE は測定されなかった。

本試験において、母動物では 2.4 mg/kg 体重/日投与群で振戦、虚脱、円背位、

鼻汁及び流涙（妊娠 12～16 日）が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 1.2 mg/kg 体重/日、胎児で 2.4 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 46）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、1、3、6 及び 9 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 6 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 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 47）

表 30 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
9 mg/kg 体重/日	・不活発、削瘦、振戦、虚脱、被毛の汚れ及び流涎(妊娠 10 日以降)	
6 mg/kg 体重/日以上	・死亡 ^a ・摂餌量減少 ^b	・低体重
3 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ^c ・食欲不振	3 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

^a：6 mg/kg 体重/日投与群：2 例（妊娠 13 及び 17 日）、9 mg/kg 体重/日投与群：12 例（うち 3 例は切迫と殺）（妊娠 10～18 日）

^b：6 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 15～20 及び 20～24 日、9 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 20～24 日

^c：3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 7～29 日、9 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 9～11 日

（4）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6 日から哺育 10 日に強制経口（原体：0、0.5、1.4 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発達神経毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE は測定されなかった。

母動物では 4.0 mg/kg 体重/日投与群で振戦（妊娠 18～21 日）及び体重増加抑制（哺育 4 及び 11 日）、胎児では体重増加抑制が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 1.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 48）

1 3. 遺伝毒性試験

EPN（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒト子宮頸癌由来細胞（HeLa S3）を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣

由来細胞（CHO）及びヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。

試験結果は表 31 に示されている。L5178Y を用いた遺伝子突然変異試験の代謝活性化系存在下及びヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた染色体異常で陽性が認められた。細菌を用いた復帰突然変異試験が陰性であることも含めて考察すると、L5178Y を用いた遺伝子突然変異試験での陽性結果は、染色体異常誘発性に基づくものである可能性が高い。ただし、染色体異常誘発性を *in vivo* で調べた小核試験において陰性であったことから、*in vitro* で認められた染色体異常誘発性が生体内で起こるとは考え難く、EPN に生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 49～55）

表 31 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁺ 、WP2 <i>hcr</i> ⁻ 株)	200～5,000 µg/プレート (-S9) 100～1,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	4～2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト子宮頸癌由来細胞 (HeLa S3)	0.0064～500 µg/mL (+/-S9) (2.5 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	7.9～250 µg/mL (+/-S9)	陽性 (+S9)
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	625～5,000 µg/mL (+/-S9) (2 時間処理後 22 時間で標本作製)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球培養細胞	3.13～25 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理後 25 時間で標本作製)	陽性
<i>in vitro/ in vivo</i>	宿主経路試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	5 及び 10 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与 2 日目投与直後 G46 株を腹腔内投与 3 時間後に菌液を回収し復帰変異菌数及び生存菌数を測定	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (G46 株)	200～5,000 µg/プレート	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹)	30 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 90日間回復試験（ニワトリ）

Hybrid Brown Laying ニワトリ（一群雌 5羽 [全 11群 : 55羽]）に EPN を単回強制経口（原体 : 175 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油）投与し、解毒剤としてアトロピン 10 mg/kg 体重を検体投与群に併用投与後、90日間回復試験が実施された。投与 10日以降 50日までは 5日毎に 5羽ずつをと殺し、50日以降は 60日目及び 90日目に 5羽ずつをと殺して病理組織学的検査が実施された。また、一般状態及び死亡については 90日間毎日観察された。

検体投与群で 3羽の死亡が認められた。55羽中 10羽で運動失調等の遅発性神経毒性の兆候が認められたが、45日以上観察群では軽減傾向が認められた。検体投与群の神経病理学的検査では、神経組織に軸索の変性が観察された。軸索変性の程度は 20~60日で最大となった後、90日後にはほとんど変化が認められない程度まで回復していた。（参照 56）

(2) ChE 活性及び NTE 活性測定試験（ニワトリ）

Hybrid Brown Laying ニワトリ（ChE 活性測定試験 : 一群雌 10羽^a、NTE 活性測定試験 : 対照群 ; 4羽、61 mg/kg 体重投与群 ; 2羽、107 及び 175 mg/kg 体重投与群 ; 4羽）に EPN を単回強制経口（原体 : ChE 活性測定試験 ; 88 及び 175 mg/kg 体重、NTE 活性測定試験 ; 0、61、107 及び 175 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油）投与し、血漿 ChE 活性及び NTE 活性測定試験が実施された。血漿 ChE 活性は、投与 24時間前、投与後 1、2、4、8、24、48 及び 72時間の血液、NTE 活性は、投与後 48 及び 72時間に脳及び脊髄を試料として測定された。

血漿 ChE 活性は、EPN 投与後（2~4時間）に阻害されたが、8時間後には回復することが確認された（88 mg/kg 体重投与群）。また、NTE 活性測定試験では、61、107 及び 175 mg/kg 体重投与群の投与 48時間後に NTE 活性阻害が認められたが、72時間後には回復傾向にあることが認められた。（参照 56）

^a : 88 及び 175 mg/kg 体重投与群では死亡動物が多く、88 mg/kg 体重投与群では 10羽が追加された。

(3) 解毒試験（ラット）①

SD ラット（一群雄 10匹）に EPN を非致死量 20 mg/kg 体重及び致死量 50 mg/kg 体重で単回強制経口投与（溶媒 : コーン油）し、投与後 1、3、5、7 及び 24時間に解毒剤としてアトロピン（0.1、1 及び 10 mg/kg 体重）又はアトロピンとプラリドキシム（PAM）の混合液（0.1+2.5、1+25、10+250 mg/kg 体重）を 5回腹腔内投与し、解毒試験が実施された。

20 mg/kg 体重投与群では、EPN 単独投与群で 2例の死亡が認められた。同群にアトロピン 10 mg/kg 体重 + PAM 250 mg/kg 体重を併用投与した群では、有意な死亡数の増加並びに死亡時期の短縮が認められた。これは PAM の影響による

ものと考えられた。50 mg/kg 体重投与群では、EPN 単独投与群で 9 例の死亡が認められた。アトロピン併用投与群では、1 mg/kg 体重以上処理群で投与 1～3 日に死亡率の減少が認められた。また、同群にアトロピン 1 mg/kg 体重 + PAM 25 mg/kg 体重を併用投与した群では試験期間を通じて死亡率の減少が認められた。

アトロピン単独又は PAM の併用投与により、EPN 投与群で認められた腹臥、縮瞳、流涎、自発運動量の低下、振戦、軟便等の出現頻度が減少し、また、低体重を抑制することが確認された。（参照 57）

（４）解毒試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）に EPN を雄 46 mg/kg 体重及び雌 24 mg/kg 体重で単回強制経口投与（溶媒：コーン油）し、投与後 1、7、13 及び 25 時間に解毒剤としてアトロピンを皮下投与、又は PAM を検体投与 1 日目の投与後 1 及び 7 時間（1 日 2 回）、さらに 2 及び 3 日目も 1 日目の投与時間と同時間に筋肉内併用投与し、解毒試験が実施された（解毒剤の投与量及び投与回数は表 32 参照）。

表 32 解毒剤の投与量及び投与回数

群	EPN (mg/kg 体重)		アトロピン	PAM
	雄	雌	mg/kg 体重 × (回数:投与時間)	mg/kg 体重 × (回数) × 日数
1	46	24	0	0
2			30 × (1:1 時間後) + 10 × (3:7、13 及び 25 時間後)	0
3			30 × (4:1、7、13 及び 25 時間後)	0
4			0	50 × (2) × 3 日間
5			30 × (1:1 時間後) + 10 × (3:7、13 及び 25 時間後)	50 × (2) × 3 日間
6			30 × (4:1、7、13 及び 25 時間後)	50 × (2) × 3 日間

雄では第 2 群及び第 3 群でそれぞれ 5 例、第 6 群で 3 例の死亡が認められたが、第 1 群の 12 例と比較すると有意な死亡率の抑制が認められた。雌では第 2 群及び第 3 群でそれぞれ 10 例、第 5 群及び第 6 群でそれぞれ 5 例の死亡が認められたが、第 1 群の 15 例と比較すると有意な死亡の抑制が認められた。アトロピン併用投与群と比較すると PAM 併用投与群の方が総死亡数に抑制が認められた（雄の第 6 群並びに雌の第 5 群及び第 6 群）。

検体投与群（雌雄の第 1 群）で投与後 2 時間以内に自発運動低下及び縮瞳が認められ、投与後 8 時間までに筋線維性攣縮、腹臥位、異常歩行、流涎、眼球突出、流涙、体温低下、皮膚色低下、下痢等が認められた。

アトロピン併用投与群（雌雄の第 2 群及び第 3 群）では、アトロピン投与後に

全例で散瞳が認められた。そのほかに自発運動低下、筋線維性攣縮、腹臥位及び異常歩行が認められたが、投与 2 日以降に症状の回復が認められた。

PAM 併用投与群（雌雄の第 4 群）では、症状観察中に瞳孔径が正常な個体も見られたが、全体的に第 1 群と同様の経過を示した。

アトロピンと PAM の併用投与群（雌雄の第 5 群及び第 6 群）では、アトロピン投与群と同様の症状及び経過が認められたが、雄では症状の発現が少ない傾向であった。

以上の結果から、EPN のラットに対する毒性作用に対して、アトロピンは有効な解毒作用を示した。さらに、PAM を併用投与することで、より良好な治療効果が期待できると考えられた。（参照 58）

（5）解毒試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）に EPN を強制経口（検体投与量及び解毒剤投与法は表 33 参照）投与し、投与 30 分後にアトロピンを単回腹腔内（60 mg/kg 体重、溶媒：日本薬局方生理食塩水）投与後、解毒試験が実施された。

表 33 検体投与量及び解毒剤投与法

性別	雄		雌	
	-	+	-	+
アトロピンの有無	-	+	-	+
EPN 投与量 (mg/kg 体重)	0、11.6、13.9、 16.7、20.0、24.0	0、16.7、20.0、 24.0、28.8、 34.6、41.5	0、9.6、11.6、 13.9、16.7、20.0	0、11.6、13.9、 16.7、20.0、 24.0、28.8

検体投与群で、自発運動低下、鎮静、痙攣、呼吸困難及び衰弱が認められた。アトロピン併用投与によりこれらの症状は改善し、自発運動増加が認められた。体重変化においては、検体単独投与群とアトロピン併用投与群の間に顕著な差は認められなかった。死亡例の剖検では肺にうっ血が認められ、胃及び小腸粘膜で出血が散見されたが、雌のアトロピン併用投与群では小腸粘膜での出血は認められなかった。剖検所見においては、解毒剤投与により所見の軽減が認められた。生存例の剖検では、投与群の胸腹腔内各臓器に異常は認められず、対照群と比較して差異は認められなかった。

以上の結果から、検体投与による毒性は、アトロピン併用投与により軽減されることが示された。（参照 59）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「EPN」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識された EPN のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は 44.1%～80.0%と算出された。体内では肝臓、骨髄及び肺等に比較的高い分布が認められ、高用量群雌を除いて、主に尿中に排泄された。主要代謝物は C、D、E 等であった。

¹⁴C で標識された EPN の植物体内運命試験の結果、EPN の可食部への移行性は低いと考えられた。いずれの植物においても、可食部又は飼料として利用される部位における主要代謝物は C 及び D であり、10%TRR を超えて認められた。

EPN を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、EPN の最大残留値は水稻(稲わら)の 0.54 mg/kg であり、可食部における最大残留値はかぼちゃ(果実)及びしょうが(塊茎)の 0.024 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.28 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、EPN 投与による主な影響は赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR 以上認められた代謝物は C 及び D であったが、これらはラットにおいても認められたことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を EPN (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 34 に、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表 35 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のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.14 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 0.0014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、EPN 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又は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最小毒性量 2 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 300 (種差: 10、個体差: 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数: 3) で除した 0.0066 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0014 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.14 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.0066 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
(最小毒性量)	2 mg/kg 体重
(安全係数)	300

表 34 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性毒性試験	0、1、5、25、125 ppm	雄：0.30 雌：0.38	雄：1.48 雌：1.89	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害（20%以上）
		雄：0、0.06、0.30、 1.48、7.34 雌：0、0.07、0.38、 1.89、11.6			
	90 日間 亜急性神経毒性 試験	0、0.5、2.2、10.0	雄：2.2 雌：0.5	雄：10.0 雌：2.2	雄：尿量増加 雌：立毛
	6 か月間 慢性毒性試験	0、1、3、10、50、150、 450 ppm	雄：0.18 雌：0.20	雄：0.60 雌：0.69	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害（20%以上）
		雄：0、0.06、0.18、 0.60、3.10、9.32、31.1 雌：0、0.07、0.20、 0.69、3.37、11.4（雌 の 450 ppm は全例死 亡のため算出せず）			
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試 験	0、3、15、75 ppm	雄：0.14 雌：0.18	雄：0.73 雌：0.91	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害（20%以上） （発がん性は認められな い）
		雄：0、0.14、0.73、 3.63 雌：0、0.18、0.91、 4.94			
2 世代繁殖試験	0、3、15、75 ppm	親動物 P 雄：1.0 P 雌：0.2 F ₁ 雄：1.0 F ₁ 雌：0.3 児動物 P 雄：1.0 P 雌：1.2 F ₁ 雄：1.0 F ₁ 雌：1.4	親動物 P 雄：5.0 P 雌：1.2 F ₁ 雄：5.6 F ₁ 雌：1.4 児動物 P 雄：5.0 P 雌：6.7 F ₁ 雄：5.6 F ₁ 雌：8.2	親動物 雌雄：体重増加抑制 児動物 雌雄：生存率低下等 （繁殖能に対する影響は 認められない）	
	P 雄：0、0.2、1.0、 5.0 P 雌：0、0.2、1.2、 6.7 F ₁ 雄：0、0.2、1.0、 5.6 F ₁ 雌：0、0.3、1.4、 8.2				
発生毒性試験	0、0.3、0.6、1.2、2.4	母動物：1.2 胎 児：2.4	母動物：2.4 胎 児：—	母動物：振戦、虚脱、円背 位、鼻汁及び流涙 胎 児：毒性所見なし （催奇形性は認められな い）	
発達神経毒性試 験	0、0.5、1.4、4.0	母動物及び胎 児：1.4	母動物及び胎 児：4.0	母動物：振戦及び体重増加 抑制 胎 児：体重増加抑制 （発達神経毒性は認めら れない）	
マウス	90 日間	0、1、5、25、125 ppm	雄：4.70	雄：23.9	雌雄：脳 ChE 活性阻害

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	亜急性毒性試験	雄：0、0.19、0.92、 4.70、23.9 雌：0、0.22、1.18、 5.93、30.2	雌：5.93	雌：30.2	(20%以上)
	18 か月間 発がん性試験	0、5、25、125 ppm 雄：0、0.8、3.9、19.6 雌：0、1.0、4.8、24.9	雄：0.8 雌：4.8	雄：3.9 雌：24.9	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) (発がん性は認められな い)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、3、6、9	母動物：1 胎児：3	母動物：3 胎児：6	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められな い)
イヌ	90 日間 亜急性毒性試験	0、0.3、1.0、3.0	雌雄：1.0	雌雄：3.0	雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等
	1 年間 慢性毒性試験	0、0.1、1.0、3.0	雌雄：1.0	雌雄：3.0	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)
ADI			NOAEL : 0.14 SF : 100 ADI : 0.0014		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

注) ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

表 35 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	雌雄：20、41、84、 172、353	雌雄：－ 雌雄：流涎、嗜眠、振戦及び立毛、（雄のみ） 下痢、（雌のみ）協調不能、円背位、頬・鼻・ 泌尿生殖器・肛門周囲の被毛の汚れ、紅涙等
	急性神経毒性試験	雌雄：0、2、5、10	雌雄：－ 雌雄：軽度の立毛及び活動低下
	解毒試験①	雄：20、50	雄：－ 雄：腹臥、縮瞳、流涎、自発運動低下、振戦、 軟便等
	解毒試験②	雄：46 雌：24	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、縮瞳、筋線維性攣縮、腹 臥位、異常歩行、流涎、眼球突出、流涙、体温 低下、皮膚色低下、下痢等
マウス	一般薬理試験 (一般症状：Irwin 法)	雌雄：0、3、5、8、12、 18	雌雄：3 雌雄：よろめき歩調、立毛等
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、3、5、8	雄：5 雄：自発運動量増加
	一般薬理試験 (協調運動：回転棒法)	雄：0、3、5、8	雄：5 雄：協調運動抑制
	一般薬理試験 (筋弛緩作用：傾斜板法)	雄：0、3、5、8	雄：5 雄：筋弛緩
	一般薬理試験 (筋弛緩作用：懸垂法)	雄：0、3、5、8	雄：5 雄：筋弛緩
	急性毒性試験	雌雄：18、32、58、 78、105、189	雌雄：－ 雌雄：立毛、（雄のみ）嗜眠
	解毒試験	雄：0、11.6、13.9、 16.7、20.0、24.0 雌：0、9.6、11.6、13.9、 16.7、20.0	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下等
ARfD			LOAEL：2 SF：300 ARfD：0.0066
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 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 －：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	EPN-oxon	<i>O</i> -エチル=4-ニトロフェニル=フェニルホスホナート
C	EOA	エチル=フェニルホスホン酸
D	OA	フェニルホスホン酸
E	ETA	<i>O</i> -エチル=フェニルホスホノチオ酸
F	ETA-methyl	<i>O</i> -エチル= <i>O</i> -メチルフェニルホソホノチオアート
G	EPNS	<i>S</i> -エチル= <i>O</i> -4-ニトロフェニル=フェニルホスホノチオアート
H	Desethyl EPN-oxon	<i>O</i> -ニトロフェニル=フェニルホスホン酸
I	PNP	4-ニトロフェノール
J	EOA-methyl	<i>O</i> -エチル= <i>O</i> -メチルフェニルホスホナート
K	Amino EPN	<i>O</i> -エチル= <i>O</i> -4-アミノフェニル=フェニルホスホノチオアート
L	ETA- <i>S</i> -methyl	<i>O</i> -エチル= <i>S</i> -メチルフェニルホスホノジチオアート

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Mon	単球数
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PAM	プラリドキシム
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> クレジル
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					EPN	
					最高値	平均値
水稲 (玄米) 2001年	2	675	1	60 75	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
水稲 (稲わら) 2001年	2	675	1	60 75	0.54 0.08	0.47 0.07
小麦 (玄麦) 1979年	1	675	2	30	0.023	0.021
かんしょ (塊根) 2005年	2	675~900	2	3 7 14	0.009 <0.005 <0.005	0.006* <0.005 <0.005
キャベツ (葉球) 2002年	2	900	2	14 21 28	0.022 <0.005 <0.005	0.015 <0.005 <0.005
カリフラワー (花蕾・茎) 1990年	2	675~900	2	30 45	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ブロッコリー (花蕾・茎) 1990年	2	675~720	2	30 45	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ねぎ (可食部) 1976年	3	540~675	3	30~31	0.021	0.010*
ねぎ (茎葉) 2004年	3	900	3	35 42	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
かぼちゃ (果実) 2006年	1	1,350	2	45	0.024	0.022
すいか (果実) 1990年	1	855 (1回目) 900 (2回目)	2	30	<0.004	<0.004
	1	675	2	30	<0.004	<0.004
	1	360~900	4	30	<0.004	<0.004
	1	675	4	30	<0.004	<0.004
メロン	1	1,350	3	30	<0.003	<0.003

作物名 (部位) 実施年 (可食部)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					EPN	
					最高値	平均値
1976年	1	1,350	4	31	<0.003	<0.003
しょうが (塊茎) 1989年	2	675	1	44~45	0.006	0.006*
しょうが (塊茎) 1998年	2	900	1	45~46 60	0.024 0.006	0.013 0.006*

- 全ての試験は乳剤を用いて実施された。
- 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701012 号）
- 2 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 3 厚生労働省発食安第 0701012 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について（平成 15 年 9 月 18 日付け府食第 119 号）
- 4 7 月 1 日に厚生労働省から意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会会合資料 6（平成 15 年 10 月 27 日）
- 5 農薬抄録 EPN（殺虫剤）：日産化学工業(株)、平成 19 年 12 月 11 日改訂、一部公表
- 6 動物体内運命 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄試験 IX-1：Hazleton Laboratories Europe Ltd.（英国）、1986 年、未公表
- 7 動物体内運命 ラットにおける吸収、分布、排泄及び胆汁排泄試験 IX-2：Hazleton UK（英国）、1988 年、未公表
- 8 動物体内運命 ラットにおける代謝物定量及び構造解析 IX-3：Hazleton UK（英国）、1989 年、未公表
- 9 植物体内運命 大豆における代謝試験（吸収、移行、代謝）IX-5：日産化学工業(株)、東京農業大学、1980 年、未公表
- 10 植物体内運命 大豆における代謝試験 IX-6：日産化学工業(株)、東京農業大学、1980 年、未公表
- 11 植物体内運命 水稻における代謝試験 IX-11：日産化学工業(株)、東京農業大学、2001 年、未公表
- 12 植物体内運命 ネギにおける代謝試験 IX-12：日産化学工業(株)、2001 年、未公表
- 13 土壌中運命 好氣的湛水及び好氣的土壌中運命試験 IX-7：日産化学工業(株)、東京農業大学、1982 年、未公表
- 14 土壌吸着性 IX-8：(財)日本食品分析センター、1990 年、未公表
- 15 水中運命 加水分解運命試験 IX-14：日産化学工業(株)、2003 年、未公表
- 16 水中運命 加水分解試験 IX-10：日産化学工業(株)、1992 年、未公表
- 17 水中運命 水中光分解運命試験 IX-13：日産化学工業(株)、2003 年、未公表
- 18 水中運命 水中光分解試験 IX-9：日産化学工業(株)、1992 年、未公表
- 19 EPN 土壌残留試験成績：日産化学工業(株)、未公表
- 20 EPN 作物残留試験成績：日産化学工業(株)、未公表
- 21 生物濃縮性 IX-15：(財)化学品検査協会、1983 年、未公表
- 22 一般薬理 EPN の生体の機能に及ぼす影響に関する試験 VIII-1：(株)実医研、1992 年、未公表
- 23 急性毒性 ラットにおける急性経口毒性試験 I-2：Toxicol Laboratories Limited（米国）、1987、未公表
- 24 急性毒性 マウスにおける急性経口毒性試験 I-1：Toxicol Laboratories Limited

- (米国)、1987、未公表
- 25 急性毒性 ラットにおける急性経皮毒性試験 I-3 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987、未公表
- 26 急性毒性(経口)代謝物 D 代謝物 D (OA) のラットを用いた急性経口毒性試験 I-12 : Safeparm Laboratories Limited (英国)、1999、未公表
- 27 急性神経毒性 ラットを用いた急性神経毒性試験 III-6 : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1994 年、未公表
- 28 急性遅発性神経毒性 ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験 III-1 : Huntingdon Research Centre (英国)、1986 年、未公表
- 29 急性遅発性神経毒性 ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験 III-3 : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1995 年、未公表
- 30 眼刺激性 ウサギを用いた眼刺激性試験 II-1 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987 年、未公表
- 31 皮膚刺激性 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 II-2 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1988 年、未公表
- 32 皮膚感作性 モルモットを用いた皮膚感作性試験 II-6 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987 年、未公表
- 33 反復経口投与毒性 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 IV-2 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986 年、未公表
- 34 反復経口投与毒性 マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 IV-1 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986 年、未公表
- 35 反復経口投与毒性 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 IV-4 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986 年、未公表
- 36 反復吸入毒性 ラットを用いた 13 週間反復吸入毒性試験 IV-6 : Hazleton Laboratories Europe Ltd. (英国)、1986 年、未公表
- 37 反復経皮投与毒性 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 IV-5 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1985 年、未公表
- 38 反復経口投与神経毒性 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 III-7 : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1995 年、未公表
- 39 反復投与遅発性神経毒性 ニワトリを用いた 90 日間反復投与遅発性神経毒性試験 III-4 : Huntingdon Research Centre (英国)、1982 年、未公表
- 40 反復投与遅発性神経毒性 ニワトリを用いた 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験 III-5 : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1995 年、未公表
- 41 反復経口投与毒性 ラットを用いた飼料混入投与による 26 週間反復経口投与毒性試験 IV-3 : 日産化学工業(株)生物化学研究所、1977 年、未公表
- 42 1 年間反復経口毒性 イヌを用いたカプセル投与による 52 週間反復経口投与毒性試験 V-1 : Hazleton UK (英国)、1987 年、未公表
- 43 2 年間反復経口毒性 ラットを用いた飼料混入投与による 104 週間反復経口投与

- 毒性/発がん性併合試験 V-3 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1989年、未公表
- 44 発がん性 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 V-2 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1988年、未公表
- 45 繁殖毒性 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 VI-1 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1988年、未公表
- 46 催奇形性 ラットにおける催奇形性試験 VI-3 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986年、未公表
- 47 催奇形性 ウサギにおける催奇形性試験 VI-4 : Hazleton Laboratories America Inc. (米国)、1986年、未公表
- 48 発達神経毒性 ラットにおける発達神経毒性試験 VI-2 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1995年、未公表
- 49 変異原性 細菌を用いた復帰変異性試験、細菌を用いた宿主経路試験、細菌を用いた DNA 修復試験 VII-1 : 残留農薬研究所、1976年、未公表
- 50 変異原性 変異原性 細菌を用いた復帰変異性試験 VII-2 : Microtest Research Limited (英国)、1985年、未公表
- 51 変異原性 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 VII-3 : Microtest Research Limited (英国)、1986年、未公表
- 52 変異原性 ハムスターの卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 VII-4 : Microtest Research Limited (英国)、1985年、未公表
- 53 変異原性 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 VII-5 : Toxicol Laboratories Limited (米国)、1987年、未公表
- 54 変異原性 マウス骨髄を用いた小核試験 VII-6 : Microtest Research Limited (英国)、1985年、未公表
- 55 変異原性 Hela 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 VII-7 : Microtest Research Limited (英国)、1985年、未公表
- 56 急性遅発性神経毒性 ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験 III-2 : Huntingdon Research Centre (英国)、1986年、未公表
- 57 解毒 ラットにおける解毒試験 VIII-3 : 動物繁殖研究所、1994年、未公表
- 58 解毒 ラットにおける解毒試験 VIII-4 : (株)実医研、2002年、未公表
- 59 解毒 マウスにおける解毒試験 VIII-2 : 臨床医科学研究所、1986年、未公表
- 60 食品健康影響評価について(平成 20 年 2 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0205001 号)
- 61 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
- 62 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 20 年 11 月 27 日付け府食第 1290 号)
- 63 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示 370 号)の一部を改正する件(平

成 22 年厚生労働省告示第 181 号)

64 食品健康影響評価について(平成 28 年 5 月 10 日付け厚生労働省発生食 0510 第 2 号)

65 農薬抄録 EPN (殺虫剤) : 日産化学工業株式会社、平成 27 年 9 月 29 日改訂、一部公表

EPN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 平成28年11月16日～平成28年12月15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 1通
4. コメントの概要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
<p>【意見1】 文字数制限のため5分割して投稿します。</p> <p>(意見1) 厚労省が設定した現行のEPNの食品別残留基準の資料では、TMDI総量は、国民平均61.9、幼小児35.0、妊婦61.4、高齢者55.7μg/人/日であるが、それぞれの対ADI比は、国民平均82.9、幼小児158.4、妊婦78.9、高齢者73.4%と危険レベルにあり、特に、小麦と魚介類の総TMDIへの寄与率が高い。残留基準をもっと、低くするよう同省に申し入れられたい。</p> <p>[理由] 1、厚労省の残留基準は、()に示した貴委員会の農薬評価書にある作物残留試験の最大残留値に比べ高すぎる。</p> <p>小麦 0.2ppm (0.023ppm) かんしょ 0.05 (0.009ppm) キャベツ 0.1 (0.022ppm) カリフラワー 0.02 (<0.005ppm) ブロccoli 0.1 (<0.005ppm) ねぎ(リーキを含む) 0.1 (0.021ppm)</p>	<p>【回答1】</p> <p>(意見1について) 食品安全委員会は、今回設定した一日摂取許容量(ADI)及び急性参照用量(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。</p> <p>今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において必要に応じて残留基準値の検討がなされ、その際に長期及び短期摂取量の推定も行われるものと考えられます。なお、長期の推定摂取量については、表12に示されています。ご指摘いただいた事項については厚生労働省に情報提供いたします。</p>

かぼちや（スカッシュを含む） 0.2
（0.024ppm）
すいか 0.02（＜0.004ppm）
メロン類果実 0.02（＜0.003ppm）
しょうが 0.1（0.006ppm）
魚介類 0.3（実測データなく、水産 PEC
と鯉の BCF からの推定）

2、農薬評価書には、長期及び短期推定
摂取量も示されていない。

（意見 2）

ARfD を 0.0066 mg/kg 体重することに反
対である。発達神経毒性などを公表し、
再考すべきである。

[理由]

1、アメリカや EU では、神経毒性の強
い EPN は、登録されておらず、ADI や ARfD
は設定されていない。農薬評価書には、
その理由について記載がされていない。
2、ラットの単回経口投与試験の結果で
は、最大無作用量が不明で、最小毒性量
2mg/kg 体重を評価し、安全係数は、300
が採用されている。その根拠となる試験
については、p 42 の表 35「単回経口投
与等により生ずる可能性のある毒性影
響等」には、急性毒性試験のエンド
ポイントが記載されているが、データの
詳細は不明である。
3、ラットの発達神経毒性試験は、7 行
の記述しかなく、データも示されず、『無
毒性量は母動物及び胎児で 1.4 mg/kg
体重/日であると考えられた。発達神経
毒性は認められなかった。』とされてい
るだけで、根拠となる参照 48 の「ラッ
トにおける発達神経毒性試験」は未公表
で、データの詳細は不明である。
4、EPN は、急性毒性が強く、毒劇法で
は、毒物に指定されている有機リン剤
で、使用禁止にすべき農薬である。

（意見 2 について）

食品安全委員会農薬専門調査会幹事
会で審議された剤のうち、公開で審議さ
れた農薬の審議資料（農薬抄録等）は食
品安全委員会農薬専門調査会幹事会終
了後に食品安全委員会事務局内におい
て閲覧可能となっており、EPN について
も閲覧できます。

なお、当該審議資料について、公にす
ることにより試験成績所有者の権利、競
争上の地位その他正当な利益を害する
おそれのある部分については、非公開と
しております。

EPN の単回経口投与等により生ずる
可能性のある毒性影響等については表 35
に記載しており、これらの無毒性量又は
最小毒性量のうち最小値である、ラッ
トを用いた急性神経毒性試験 [8. (2)] の
最小毒性量 2 mg/kg 体重を根拠に、ARfD
を設定しました。設定に当たっては、2
mg/kg 体重投与群で軽度の立毛及び活動
低下が認められ、無毒性量が得られな
かったため、追加の係数 3 を加えて安全係
数 300 とし、ARfD を 0.0066 mg/kg 体重
としました。

ラットを用いた発達神経毒性試験
[12. (4)] では、4.0 mg/kg 体重/日投与
群の母動物で振戦及び体重増加抑制、同
投与群の児動物で体重増加抑制が認め
られましたが、いずれも単回投与による
影響ではないと判断しました。また、児

(意見3)

アセチルコリンエステラーゼ活性に影響を与える他の有機リン剤による複合作用も毒性評価にとりいれるべきである。

[理由]

1、有機リン剤やその代謝物は、日常的にヒトの尿中に検出されている。

[参考文献]

- ・環境省のパンフ「日本人における化学物質のばく露量について」(2013-15)
- ・Jun Ueyama et al.: Environ Sci Technol : Vol. 49 (24) :14522 (2015)
- ・Aya Osaka et al.: Environmental Research Vol. 147, p-89 (2016)

2、貴委員会は2011年3月に「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」結果を公表し、その中で、有機リン系農薬と発達障害に関する疫学調査等の論文が紹介されている。

動物で認められた所見は体重増加抑制のみであったため、本剤に発達神経毒性は認められないものと判断しました。

(意見3について)

いただいた文献情報等について、食品安全委員会は、記載されている内容とEPNの摂取との直接的な関連が不明確であり、食品健康影響評価に用いることは困難と判断しました。

また、「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」につきましては、有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレストロイド系の4系統の農薬を対象に最新の知見を得ることを目的として情報収集を行ったものです。

複合影響については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、基礎的な検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えております。複数の農薬が同時に摂取された場合の人への健康影響について、FAO/WHOでは、

- ① 100倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗作用も考慮されている
- ② 相互作用については、農薬だけでなく人が暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はないとされています。

※頂いたものをそのまま掲載しています。