

農薬評価書

E P N

2008年11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	4
○食品安全委員会農薬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. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 血中濃度推移	8
(2) 排泄①	8
(3) 排泄②	9
(4) 胆汁中排泄	9
(5) 体内分布①	9
(6) 体内分布②	10
(7) 代謝物同定・定量	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) だいず①	11
(2) だいず②	12
(3) 水稻①	13
(4) 水稻②	14
(5) ねぎ	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	15
(2) 好氣的土壌中運命試験	15
(3) 土壌吸着試験	15
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験①	16

(2) 加水分解試験②	16
(3) 水中光分解試験（自然水及び蒸留水）①	16
(4) 水中光分解試験（自然水及び蒸留水）②	17
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 魚介類における最大推定残留値	18
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験	20
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	21
(3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①	21
(4) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	22
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	23
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	23
(4) 90日間亜急性吸入毒性試験（ラット）	24
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	24
(6) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	25
(7) 28日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）	25
(8) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 6カ月間慢性毒性試験（ラット）	27
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	28
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	28
(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）	29
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	29
(2) 発生毒性試験（ラット）	30
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	30
(4) 発達神経毒性試験（ラット）	31
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	32
(1) 90日間回復試験（ニワトリ）	32
(2) ChE 活性及び NTE 活性測定試験（ニワトリ）	32
(3) 解毒試験（ラット）①	33

(4) 解毒試験 (ラット) ②	33
(5) 解毒試験 (マウス)	34
III. 食品健康影響評価	36
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	39
・ 別紙 2 : 検査値等略称	40
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	41
・ 参照	43

<審議の経緯>

経過措置農薬関連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 厚生労働大臣より残留基準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）（参照3）

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4）

2003年 10月 8日 追加資料受理（参照5）
（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（参照6）

2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会（参照7）

2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会（参照8）

適用拡大申請関連及び魚介類の残留基準設定関連

2008年 1月 18日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（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 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0205001号）、関係書類の接受（参照9~64）

2008年 2月 7日 第225回食品安全委員会（要請事項説明）（参照65）

2008年 6月 18日 第22回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照66）

2008年 9月 30日 第43回農薬専門調査会幹事会（参照67）

2008年 10月 23日 第259回食品安全委員会（報告）

2008年 10月 23日より11月21日 国民からの御意見・情報の募集

2008年 11月 26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

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）

<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)	(2006年12月21日から)
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

<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	

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田眞理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (だいず、水稻及びねぎ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、EPN投与による影響は主に赤血球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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、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。

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 (ISO 名)

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

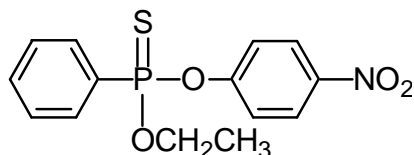
4. 分子式

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 年にデュポン社より 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、日産化学工業株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請 (かんしょ) 及び魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

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（[pph- ^{14}C]EPN）、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（[nph- ^{14}C]EPN）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 EPN に換算した。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) 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pph- ^{14}C]EPN を低用量（雄：0.8 mg/kg 体重、雌：0.3 mg/kg 体重）または高用量（雄：30 mg/kg 体重、雌：15 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。最高濃度到達時間（ 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 10）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与群	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	12	12	6	6
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.32	0.09	1.94	1.28
$T_{1/2}$ (時間)	16.2	25.5	23.4	62.8

(2) 排泄①

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pph- ^{14}C]EPN を低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口（非標識体を 14 日間投与後、[pph- ^{14}C]EPN を単回経口投与）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 2 に示されている。

試験終了時までに総投与放射能（TAR）の 77%以上が糞及び尿から回収された。高用量単回投与群の雌を除いて、主要排泄経路は尿中であった。（参照 10）

表 2 試験終了時の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与群	低用量単回				高用量単回				低用量反復			
	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	31.5	46.0	59.0	25.6	67.9	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。

(3) 排泄②

SD ラット（一群雄 5 匹）に [pph-¹⁴C]EPN を低用量（0.3 mg/kg 体重）または高用量（15 mg/kg 体重）で単回経口投与、あるいは低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、[pph-¹⁴C]EPN を単回経口投与）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 3 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 73%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。（参照 11）

表 3 試験終了時の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	低用量		高用量		低用量反復投与	
	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。

(4) 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 を低用量で単回経口投与し、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 4 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。

胆汁中排泄率が非常に少ないため、吸収率は尿中排泄率とほぼ同等であると考えられ、尿中排泄率とケージ洗浄液から推定すると 45～80%程度であつた。（参照 11）

表 4 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

(5) 体内分布①

排泄試験①[1.(2)]で使用したラットを用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 5 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、低用量反復投与群でも同様の傾向が認められた。高用量単回投与群では、肝臓及び肺の他に腎臓等でも比較的高い値が認められた。（参照 10）

表5 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	組織中残留放射能濃度
低用量単回	雄	肝臓(0.46)、肺(0.26)、腎臓(0.02)、脂肪(0.008)、心臓(0.004)、全血(0.004)
	雌	肝臓(0.16)、肺(0.06)、腎臓(0.006)、脂肪(0.001)、全血(0.001)
高用量単回	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)
	雌	肝臓(1.50)、肺(0.50)、腎臓(0.34)、脂肪(0.21)、全血(0.11)
低用量反復	雄	肝臓(0.56)、肺(0.12)、腎臓(0.06)、脂肪(0.02)、全血(0.01)
	雌	肝臓(0.34)、肺(0.07)、腎臓(0.01)、全血(0.004)

* : 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。

(6) 体内分布②

排泄試験②[1.(3)]で使用した雄ラットを用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

低用量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、低用量反復投与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 11)

表6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	組織中残留放射能濃度
低用量単回	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)
高用量単回	肝臓(2.47)、肺(0.94)、腎臓(0.69)、脂肪(0.41)、生殖腺(0.18)、血液(0.14)
低用量反復	肝臓(0.28)、骨髄(0.14)、肺(0.10)、腎臓(0.01)、脂肪(0.004)、血液(0.004)

* : 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。

(7) 代謝物同定・定量

排泄試験①[1.(2)]における投与後 72 時間の雄の尿及び糞、排泄試験②[1.(3)]における投与後 72 時間の雌の尿及び糞、[1.(2)]及び[1.(3)]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・定量試験を実施した。

尿、糞及び肝臓中における代謝物は表 7 に示されている。

尿中からは C、D 及び E が多く検出され、親化合物は検出されなかった。糞中からも C、D 及び E が比較的多く検出され、少量ではあるが親化合物、F 及び K も検出された。糞中から検出された 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 E が最も多く検出され、次に D が多く検出された。低用量反復投与群及び高用量単回投与群の雄のみで B が検出され、各投与群の雄のみで K/F が検出された。

EPN はラット体内中で速やかに加水分解を受けて E を生成し、一部は F まで代謝されると考えられた。他にはオキソン体である B を生成した後、速やかに加

水分解されて C を生成、さらに D にまで代謝される経路が考えられた。また、ニトロ基の還元により生成したアミノ体 K が認められた。(参照 12)

表 7 尿、糞及び肝臓中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	EPN	代謝物
低用量 単回経口	雄	尿	—	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	—	E (49.9)、D (5.9)、K/F* (26.2)
	雌	尿	—	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	—	E (66.9)、D (13.8)
高用量 単回経口	雄	尿	—	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	—	B (28.2)、E (22.2)、D (14.8)、K/F* (16.6)
	雌	尿	—	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	—	E (83.4)
低用量 反復経口	雄	尿	—	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	—	E (44.4)、D (26.4)、B (4.2)、K/F* (16.5)
	雌	尿	—	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	—	E (88.3)、D (9.4)

—：検出されず、*：K 及び F の分離が出来なかった

2. 植物体内運命試験

(1) だいず①

水耕液内で生育させた播種 3 週間後 (2~3 葉期) のだいず (品種：ミカワシマ) に [pph-¹⁴C]EPN または [nph-¹⁴C]EPN を、マイクロシリンジを用いて 50 µg/葉となるように初生葉の上部表面中央に処理し、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 8 に示されている。

処理 1 日後の残存量は、処理葉に総処理放射能 (TAR) の約 54% が検出されたが、他の部位では 0.1% TAR 未満であった。処理 14 日後の残存量は、処理葉で約 42% TAR であった。他の部位では、[pph-¹⁴C]EPN 処理群で 2% TAR 未満、[nph-¹⁴C]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 34.0~36.9% TAR、14 日後に 8.7~11.1% 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は小さ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 のだいず葉における主要代謝物として、B、C、D、G 及び I が検出された。C、D 及び I が比較的多く検出されたが (C : 7.8% TAR、D : 2.9% TAR、I : 2.9% TAR)、10% TAR を超える代謝物は検出されなかった。(参照 13)

表 8 処理 1、3、7 及び 14 日後における放射能分布 (%TAR)

部位	[pph- ¹⁴ C]EPN				[nph- 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

(2) だいち②

[pph-¹⁴C]EPN または [nph-¹⁴C]EPN を 1 mg/mL に調製した水耕液 100 mL に、2~3 葉期のだいち (品種 : ミカワシマ) の根部を浸した根部処理法による植物体内運命試験が実施された。また、子葉のつけ根から、約 1 cm 下の茎に 0.3 μCi の [pph-¹⁴C]EPN または [nph-¹⁴C]EPN を含むアセトン溶液 5 μL (約 0.02 mg 相当量) を、マイクロシリンジにより注入した後、温室内で水耕栽培し、茎注入法による植物体内運命試験もあわせて実施された。

根部処理または茎注入処理における放射能分布は表 9 に示されている。

根部処理群では、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 30~40%TAR であった。根より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、[pph-¹⁴C]EPN 処理群では葉への移行が大きかった。

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、[pph-¹⁴C]EPN 処理群の方が葉への移行が大きかった。

EPN は処理 24 日後に 31.6~40.5%TAR 検出され、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。[pph-¹⁴C]EPN 処理群での主要代謝物は 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 検出された。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 検出された。

だいちにおける主要代謝経路は、親化合物の加水分解 (I の生成) およびチオノチオール転位 (G の生成) を伴うオキソン体の生成 (B の生成) とそれらの加水分解 (C 及び D の生成) であった。(参照 14)

表9 根部処理または茎注入処理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	102.7	66.2	37.6	30.9	38.4	108.1	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	101.3	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

(3) 水稲①

水稲（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-¹⁴C]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 に準ずる量）を水稲地上部に全面散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理 45 日後の玄米及び稲わら中における放射性残留物の比率は表 10 に示されている。

処理 45 日後の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。親化合物が、玄米及び稲わらから総残留放射能 (TRR) の 4.1% (0.10 mg/kg) 及び 8.7%TRR (3.12 mg/kg) 検出された。また、主要代謝物として C 及び D が、玄米から 5.0%TRR (0.12 mg/kg) 及び 19.8%TRR (0.50 mg/kg)、稲わらから 14.4%TRR (5.18 mg/kg) 及び 10.1%TRR (3.62 mg/kg) 検出された。玄米及び稲わらからは、親化合物や代謝物以外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、玄米の抽出残渣のでんぷん分析により、でんぷん画分に 5.1%TRR (0.13 mg/kg) が回収され、玄米中の放射能の一部はでんぷん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、リグニン画分に 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 15)

表 10 処理 45 日後の玄米及び稲わら中における放射性残留物の比率

	%TRR (mg/kg)	
	玄米	稲わら
親化合物	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、 - : 確認を行っていない

(4) 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、植物体内運命試験が実施された。

試料は、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 が検出され、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。親化合物は、処理 0、14 及び 28 日後にそれぞれ 92%TAR、6.7 及び 2.7%TAR 検出された。葉において最も多く認められた代謝物は、処理 28 日後に I が 4.1%TAR 検出され、他に B、H 及び K が検出されたがいずれも 1.5%TAR 未満であった。

水稻における主要代謝経路は、親化合物の酸化によるオキソン体の生成 (B の生成)、リン酸エステルの加水分解 (C、D、E 及び I の生成) 及びニトロ基の還元 (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。(参照 15)

(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 となるように処理液を調製後、筆を用いて葉に塗布処理し、植物体内運命試験が実施された。

試料は処理 30 日後に地上部を採取した。ねぎ地上部より検出された総残留放射能濃度は 3.0 mg/kg であり、表面洗浄画分及び抽出画分中の親化合物が 9.5%TRR (0.28 mg/kg) であった。代謝物は、C が最も多く検出され、16.8%TRR (0.50 mg/kg) であった。また、代謝物 B、D、E、H 及び K が検出されたが、いずれも 2%TAR 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 C に関連する成分が検出された他に、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。

ねぎにおける主要代謝経路は、親化合物の酸化によるオキソン体の生成 (B の生成)、ニトロ基の還元 (K の生成) 及びリン酸エステルの加水分解 (C、D 及び E 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。(参照 16)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[p¹⁴C]EPN を、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・埴壤土: 栃木、沖積・埴壤土: 埼玉)に 1 mg/kg となるように添加し、30℃、暗所で 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。他に、湛水条件下で滅菌した火山灰・埴壤土に、1 mg/kg となるように[p¹⁴C]EPN を添加し、30℃、暗所で 30 日間インキュベートする滅菌湛水土壌中運命試験をあわせて実施された。

EPN の好氣的湛水条件における推定半減期は、火山灰・埴壤土で 7~15 日、沖積・埴壤土で 3~7 日であり、好氣的条件下よりも速やかに分解した。親化合物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。他に、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・埴壤土において、処理 30 日後に検出された EPN は 8% TAR であったが、滅菌土壌を用いた試験では 65% TAR 検出されたため、微生物分解が大きな要因であることが明らかになった。

土壌中における EPN の分解経路は、オキソン体の生成 (B の生成)、ニトロ基の還元 (K の生成) 及びリン酸エステルの加水分解 (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 17)

(2) 好氣的土壌中運命試験

[p¹⁴C]EPN または[n¹⁴C]EPN を、2 種類の国内土壌(火山灰・埴壤土: 栃木、洪積・埴壤土: 愛知)に 1 mg/kg となるように添加し、30℃、暗所で 90 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

EPN の好氣的土壌条件における推定半減期は、火山灰・埴壤土で約 30 日、洪積・埴壤土で約 90 日であり、火山灰・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、[n¹⁴C]EPN 処理群の方が[p¹⁴C]EPN 処理群より多い傾向であった。

好氣的土壌条件において、両土壌とも親化合物が最も多く検出され、90 日後に火山灰・埴壤土で 33.7~36.5% TAR、洪積・埴壤土で 53.8~54.1% TAR であった。火山灰・埴壤土からは主要分解物として D 及び I が 10% TAR 以上検出され、洪積・埴壤土からは D が 10% TAR 以上検出された。他には 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 17)

(3) 土壌吸着試験

EPN を用いて、4 種類の国内土壌(軽埴土: 石川及び和歌山、シルト質・埴壤土: 茨城及び砂質・埴壤土: 愛知)について EPN の土壌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 18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

[p¹⁴C]EPN または [n¹⁴C]EPN を、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 0.5 mg/L となるようにそれぞれ添加し、25°C、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 C、E 及び I が主要分解物と推定された。(参照 19)

(2) 加水分解試験②

非標識の EPN を、滅菌した pH 7 及び 9 のブリットン-ロビンソン緩衝液¹に 0.5 mg/L となるようにそれぞれ添加し、25°C、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 に調整したブリットン-ロビンソン緩衝液を、50°C または 60°C で一定期間 (50°C : 35 日、60°C : 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°C 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 20)

(3) 水中光分解試験 (自然水及び蒸留水) ①

[p¹⁴C]EPN または [n¹⁴C]EPN を、滅菌自然水 (pH 8.14~8.17、河川水、茨城) または滅菌蒸留水 (pH 6.26) に 0.5 mg/L の濃度でそれぞれ添加し、25±2°C、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。

滅菌自然水中または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、主要分解物の最高検出量は C (120 時間後、38.1~63.9% TAR)、E (48 時間後、19.0~36.2% TAR) 及び I (24 時間後、14.6~22.4% TAR) であった。他には微量ではあるが、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

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。

分解物として E 及び I が 120 時間後にそれぞれ 23.8 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ともに同様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 C、E 及び I に分解した。C 及び E はさらに D 等の極性化合物に分解し、I は速やかに CO₂ まで分解することが示唆された。(参照 21)

(4) 水中光分解試験（自然水及び蒸留水）②

非標識の EPN を、滅菌自然水 (pH 7.8、河川水、埼玉) または滅菌蒸留水 (pH 6.3) に 0.5 mg/L の濃度でそれぞれ添加し、20±5°C でキセノンランプ光 (光強度：48~51 W/m²、測定波長：310~400 nm) 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 22)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土 (①栃木、②東京)、沖積・埴壤土 (埼玉)、洪積・砂壤土 (愛知)、沖積・埴壤土 (埼玉)、沖積・砂壤土 (茨城) 及び火山灰・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 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 11 に示されている。(参照 23)

表 11 土壌残留試験成績 (推定半減期)

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

※容器内試験では原体、圃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、かんしょ等を用いて、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の最高値は、水稻（稲わら）を除くと、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（茎塊）の0.024 mg/kgであった。（参照24）

（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25）

上記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を暴露評価対象化合物とした際に食品中より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には、登録に基づく使用方法から、EPNが最大の残留を示す使用条件ですべ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、加工及び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：53.3 kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2 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	117	2.57	82.3	1.81	123	2.71	83.4	1.83
かんしょ	0.009	15.7	0.14	17.7	0.16	13.8	0.12	16.8	0.15
キャベツ	0.021	22.8	0.48	9.8	0.21	22.9	0.48	19.9	0.42
ねぎ	0.018	11.3	0.20	4.5	0.081	8.2	0.15	13.5	0.24
かぼちゃ	0.023	9.4	0.22	5.8	0.13	6.9	0.16	11.8	0.27
しょうが	0.024	0.6	0.01	0.2	0.005	0.7	0.02	0.7	0.02
魚介類	0.28	94.1	26.3	42.8	12.0	94.1	26.3	94.1	26.3
合計			29.9		14.4		29.9		29.2

- ・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。
- ・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すべ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10年~12年の国民栄養調査（参照68~70）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めた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26）

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	流涎、躯体の緊張、自発運動増加に続く減少 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。

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 27~30)

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	流涎、嗜眠、振戦、立毛、円背位、下痢、頬・鼻・泌尿生殖器・肛門周囲の被毛の汚れ、呼吸困難及び紅涙の増加 全投与群で死亡例
		ICR マウス (雌雄各 10 匹)	94.8	59.4	立毛、円背位、協調不能、嗜眠、振戦、痙攣、体温低下、全身衰弱、脱毛、鼻及び眼周囲の汚れ 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、頭部または全身の被毛の汚れ、側臥位、虚脱及び消瘦 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)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

* : EPN 純品の融点は 34.6~36.0°C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。

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過剰 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、落下開脚度のわずかな増加、握力低下及び振戦、2 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で立毛及び低活動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 31)

(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-σ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で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 32)

(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、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 33）

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、速やかに回復するものと判断された。また、皮膚に対してわずかな刺激性が認められた。（参照 34、35）

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 36）

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が無く、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 投与群の雌雄で赤血球 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 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 37）

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"> ・ RBC、Hb、Ht 及び Glu 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・ 脾のヘモジデリン沈着
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、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：0.92 mg/kg 体重/日、雌：1.18 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38）

（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 39）

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 減少 ・ 脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 脾の腺房細胞萎縮、肝のクッパー細胞色素沈着 	<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)
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 による局所的汚染が認められており、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 40）

(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 41）

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、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		・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
雄：7.5 / 雌：1.5 mg/kg 体重/日以上	・脳 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
雄：2.5 / 雌：0.5 mg/kg 体重/日以上	・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。

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 42）

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	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、眼球突出、呼吸異常、円背位、異常歩行 ・体重増加抑制
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
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（一群雌 9 羽 [最高用量群のみ 12 羽]、中間と殺群 [投与 2 日後にと殺]：一群 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。

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 44)

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

EPN 投与群	雌	TOCP 投与群	雌
6.3 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・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) 	23.2 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調 (1 例: 遅発性神経毒性症状) ・脳 AChE 及び NTE 活性阻害 (脳 AChE : 20% 以上、NTE : [脳: 約 80%、脊髄: 約 70%])
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脳 AChE 及び NTE 活性阻害 (脳 AChE : 20% 以上、NTE : [脳: 約 20%、脊髄: 約 10%]) 		<ul style="list-style-type: none"> ・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)
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。

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 43)

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

EPN 投与群	雌	TOCP 投与群	雌
5.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・産卵停止 ・筋萎縮 ・末梢神経の軸索変性 	10.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・産卵停止 ・筋萎縮
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・遅発性運動失調 	5.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・遅発性運動失調 ・脊髄神経の軸索変性 ・末梢神経の軸索変性
1.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・脊髄神経の軸索変性 	1.0 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、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 カ月間慢性毒性試験が実施された。

表 23 6 カ月間慢性毒性試験 (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) が認められたので、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 45)

表 24 6 カ月間慢性毒性試験 (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、飲水量減少 ・Mon 増加 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳絶対重量減少及び比重量増加²、胸腺比重量増加、心絶対重量減少及び対脳重量増加³、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、摂餌量減少 ・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、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 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)。

(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 46)

(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。

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 47)

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	・ RBC 及び Hb 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・ 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 カ月間発がん性試験 (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 カ月間発がん性試験 (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 投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

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 : 0.8 mg/kg 体重/日、雌 : 1.0 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 48)

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。

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 49)

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	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、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 50）

(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。

9 mg/kg 体重/日投与群で 9 例が死亡、3 例が瀕死状態になりと殺された。また、6 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡した。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 51）

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、消瘦、振戦、虚脱、被毛の汚れ及び流涎	
6 mg/kg 体重/日以上	・摂餌量減少	・低体重
3 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・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	

(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、母動物では 4.0 mg/kg 体重/日投与群で振戦及び体重増加抑制、胎児でも体重増加抑制が認められことから、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 52）

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、HeLa S3 細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、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 に示されているとおり、マウスリンフォーマ TK 試験の代謝活性化系存在下及びヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常で陽性が認められた。細菌を用いる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、マウスリンフォーマ TK 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* で調べる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 53~59）

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	HeLa S3 細胞	0.0064~500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 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 卵巣細胞 (CHO)	625~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球培養細胞	3.13~25 µg/mL (+/-S9)	陽性

<i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	宿主経由試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	0、5、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)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. 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 60)

(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*、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、ChE 活性及び NTE 活性測定試験が実施された。ChE 活性は、投与 24 時間前、投与後 1、2、4、8、24、48 及び 72 時間に血液を採取し、ChE 活性を測定した。NTE 活性は、投与後 48 及び 72 時間に脳及び脊髄の NTE 活性を測定した。

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 60)

* : 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) また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ならびに死亡時期の短縮が認められた。これは PAM の毒性によるものと考えられた。50 mg/kg 体重投与群では、EPN 単独投与群では 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。

アトロピンを単独もしくは 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 61)

(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、あるいは 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 日目で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 mg/kg 体重 × (回数: 投与時間)	PAM mg/kg 体重 × (回数) × 日数
	雄	雌		
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 5 及び 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

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、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、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、皮膚色低下及び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。その他に自発運動低下、筋線維性攣縮、腹臥位、異常歩行が認められたが、投与 2 日以降から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 62）

（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、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が、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 63)

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。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、EPN は高用量群雌を除いて、主要排泄経路は尿中だった。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た。ラット体内において EPN は、速やかに加水分解を受けて E を生成し、一部は F に代謝されると考えられた。他にはオキソン体である B を生成した後、速やかに加水分解されて C を生成、さらに D に代謝される経路が考えられた。また、ニトロ基がアミノ基に変化した K の生成が認められた。主要代謝物は C、D、E 等であった。

だいで、水稻及びねぎにおける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。だいで葉において EPN は、エトキシ基の変化、オキソン体の生成及び加水分解が主要な反応であると考えられ、水稻及びねぎでは、オキソン体の生成、ニトロ基の還元及びリン酸エステルの加水分解が主要な反応であると考えられた。いずれの植物においても、主要代謝物は C、D、I 等であった。

EPN を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。EPN の最高値は、水稻（稲わら）を除くと、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（茎塊）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 投与による影響は主に赤血球 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、食品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 に示されている。

表 34 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	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	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)
	90 日間 亜急性神経毒性試験	雄：2.2 雌：0.5	雄：10.0 雌：2.2	雄：排尿増加 雌：立毛
	6 カ月間 慢性毒性試験	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)
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	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)
	2 世代繁殖試験	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)
	発生毒性試験	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	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 亜急性毒性試験	雄：0.92 雌：1.18	雄：4.70 雌：5.93
	18 カ月間 発がん性試験	雄：0.8 雌：1.0	雄：3.9 雌：4.8	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	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	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	雌雄：1.0	雌雄：3.0	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

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。

—：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 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。

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

<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
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- σ クレジル
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (部位) 実施年	試験 圃場数	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 (可食部) 1976年	1	1,350	3	30	<0.003	<0.003
	1	1,350	4	31	<0.003	<0.003
しょうが (茎塊) 1989年	2	675	1	44~45	0.006	0.006*

作物名 (部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					EPN	
					最高値	平均値
しょうが (茎塊) 1998年	2	900	1	45~46 60	0.024 0.006	0.013 0.006*

- すべ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。
- すべ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（食品健康影響評価について）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-08.pdf>）
- 2 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>）
- 3 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>）
- 4 委員会の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy-tuuchi-bunsyo-12.pdf>）
- 5 7月1日に厚生労働省より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
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>）
- 6 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>）
- 7 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>）
- 8 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>）
- 9 農薬抄録 EPN（殺虫剤）：日産化学工業株式会社、平成19年12月11日改訂、一部公表予定
- 10 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
- 11 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
- 12 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
- 13 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
- 14 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
- 15 植物体内運命 水稲における代謝試験 IX-11：日産化学工業(株)、東京農業大学、2001年、未公表
- 16 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
- 17 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
- 18 土壌吸着性 IX-8：(財)日本食品分析センター、1990年、未公表
- 19 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

- 20 水中運命 加水分解試験 IX-10：日産化学工業(株)、1992年、未公表
- 21 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
- 22 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
- 23 EPN 土壌残留試験成績：日産化学工業(株)、未公表
- 24 EPN 作物残留試験成績：日産化学工業(株)、未公表
- 25 生物濃縮性 IX-15：(財)化学品検査協会、1983年、未公表
- 26 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：株式会社実医研、1992年、未公表
- 27 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
- 28 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
- 29 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
- 30 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
- 31 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
- 32 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
- 33 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
- 34 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
- 35 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
- 36 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
- 37 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
- 38 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
- 39 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
- 40 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
- 41 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

- 42 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
- 43 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
- 44 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
- 45 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
- 46 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
- 47 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
- 48 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
- 49 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
- 50 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
- 51 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
- 52 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
- 53 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由試験、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
- 54 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
- 55 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
- 56 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
- 57 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
- 58 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
- 59 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
- 60 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

- 61 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
- 62 解毒 ラットにおける解毒試験 VIII-4：榊実医研、2002年、未公表
- 63 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
- 64 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-eqn-200205.pdf>)
- 65 第225回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai225/dai225kai-siryoul-2.pdf>)
- 66 第22回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougoul_dai22/index.html)
- 67 第43回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai43/index.html)
- 68 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 69 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 70 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年