内閣府食品安全委員会事務局平成24年度食品安全確保総合調査

No. 3 イソフェンホス

ポジティブリスト制度施行に伴う 暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品 及び飼料添加物に係る食品健康影響評価 に関する調査

調査報告書

平成 25 年 1 月

(株) 東レリサーチセンター

目 次

1. 調査の概要	1
2. 作業内容	1
2. 1 専門家の選定等	1
2. 2 翻訳	2
2. 3 評価書の情報の整理	3
3. 調查期間	3
4. 調査結果4	3

1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(以下「JMPR」という。)及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)と最新の評価を行っている欧州食品安全機関(以下「EFSA」という。)、欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書が我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後、評価を行うべき農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、JMPRにおける評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
3	イソフェンホス	農薬・殺虫剤

2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野(①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命(土壌中、水中、土壌 残留)、③毒性(一般毒性、病理、発がん性)、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性))の専門家 に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した(五十音順)。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分 野	氏 名	所 属※
② 植物代謝及び 環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成25年1月現在)

2. 2 翻訳

JMPR における評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表3に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集(食品安全委員会第4版)」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2.1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等(数値及び単位を含む。)の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

表 3 調査対象の評価書

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
3	イソフェンホス	552. Isofenphos (Pesticide residues in food: 1981 evaluations)	イソフェンホス _JMPR_01
		589. Isofenphos (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)	イソフェンホス _JMPR_02
		672. Isofenphos (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)	イソフェンホス _JMPR_03
		744. Isofenphos (Pesticide residues in food: 1986 evaluations Part II Toxicology)	イソフェンホス _JMPR_04

2. 3 評価書の情報の整理

JMPR における評価書の次の①~③の項目について情報の整理を行った。

- ① JMPR の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ 評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日~平成 25 年 1 月 31 日

4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書(表 3) について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」(以下、「和訳版」)を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

添付資料

評価書(受領文書番号):4報

- イソフェンホス _JMPR_01
- イソフェンホス _JMPR_02
- イソフェンホス _JMPR_03
- イソフェンホス _JMPR_04

イソフェンホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書: JMPR, 552. Isofenphos (Pesticide residues in food: 1981 evaluations))

イソフェンホスの毒性試験結果:

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性(経口)	マウス(雄)		LD ₅₀ =127 mg/kg 体重	7	9
急性毒性	マウス(雌)		LD ₅₀ =91.3 mg/kg 体重	7	9
急性毒性(吸入)	マウス(雄)	4 時間暴露	$LD_{50} > 0.272 \text{ mg/1}$	7	9
急性毒性(経口)	ラット(雄)		$LD_{50} = 38.7-45$ mg/kg 体重	7	9
急性毒性	ラット(雌)		$LD_{50} = 28 - 32 \text{ mg/kg}$ 体重	7	9
急性毒性(経口)	ラット(雄)		LD ₅₀ =33 - 48.2 mg/kg 体 重	7	9
急性毒性(経口)	ラット(雄)		LD ₅₀ =19.9 mg/kg 体重	7	9
急性毒性(腹腔)	ラット(雄)		LD ₅₀ =35.8 mg/kg 体重	7	9
急性毒性(腹腔)	ラット(雌)		LD ₅₀ =29.5 mg/kg 体重	7	9
急性毒性(経皮)	ラット(雄)	4 時間暴露	LD ₅₀ > 1000 μl/kg 体重	7	9
急性毒性(経皮)	ラット(雄)	24 時間	LD ₅₀ =705 μ1/kg 体重	7	9
急性毒性(経皮)	ラット	7日暴露	LD ₅₀ =188 μl/kg 体重	7	9
急性毒性(吸入)	ラット(雌雄)	1時間暴露	LD ₅₀ =>1300 mg/l air	7	9
急性毒性(吸入)	ラット(雄)	4 時間暴露	$LD_{50} = 0.21 \text{ mg/1 air}$	7	9
急性毒性(吸入)	ラット(雌)	4 時間暴露	LD ₅₀ =0.144 mg/l air	7	9
急性毒性(吸入)	ハムスター (雄)	4 時間暴露	$LD_{50} = 0.23 \text{ mg/l air}$	8	9
急性毒性(経口)	ウサギ(雌)		LD ₅₀ =約 150 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経皮)	ウサギ(雄)	24 時間暴露	LD ₅₀ =162 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経皮)	ウサギ(雌)	24 時間暴露	LD ₅₀ =315 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経口)	イヌ(雌)		LD ₅₀ > 25 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経口)	コリンウズラ (雌雄)		LD ₅₀ =8.7 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経口)	マガモ(雄)		LD ₅₀ =36 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経口)	マガモ(雌)		LD ₅₀ =32 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経口)	ウズラ(雄)		LD ₅₀ =10 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経口)	ムクドリ		LD ₅₀ =972 mg/kg 体重	8	9
急性毒性(経口)	ニワトリ(雌)		LD ₅₀ =16 mg/kg 体重	8	9

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜慢性毒 性(経口)	ラット	0、0.1、0.25、 1.0 、 2.5 mg/kg 体重/ 日(30日間)	 雌ラット: 1 mg/kg 体重以上で、実験9日目、16日目および30日目に、血漿および赤血球中のコリンエステラーゼ阻害。 雄ラット: 1および2.5 mg/kg 体重とも、16日目および30日目に、赤血球コリンエステラーゼ阻害。1 mg/kg 体重では16日目、2.5 mg/kg 体重では9日目および30日目に、血漿コリンエステラーゼ阻害。 	8	10
亜慢性毒 性(経口)	ラット	0、0.3、1.0、 3 ppm で混餌 投与 (4 週間)	 雌ラット:1ppmで7、17、28日目、3ppmで全ての測定時点において、血漿コリンエステラーゼ阻害。 雄ラット:3ppmで血漿コリンエステラーゼのわずかな抑制が認められたのみ。 血漿コリンエステラーゼにおける無作用量は 0.3ppm (0.024 mg/kg 体重に相当)。 	8	10
亜慢性毒 性(経口)	ラット	0.5、1、5、 25、125 ppm で混餌投与 (3ヶ月)	・ 125ppm 群:最初の2週間に、流 涎および筋収縮等の毒性徴候が 観察された。雌雄とも、体重に毒 性影響があった。試験終了の屠殺 時では、雌において胸腺の絶対重 量および相対重量の増加が、認め られた。雄では、いくつかの臓器 の絶対重量に変化があった。 ・ 雌ラットで5ppm以上および雄ラ ットで25ppm以上において、全測 定時点で、血漿および赤血球のコ リンエステラーゼ阻害。 ・ 雌雄とも25ppm以上で、脳コリン エステラーゼ阻害。	9	10
亜慢性毒 性(経口)	イヌ	0、0.3、1.0、 10、30 ppm で 混餌投与(3 ヶ月)	・ 10ppm以上の雌雄において、試験の3、6 および13 週目に血漿および赤血球のコリンエステラーゼを、用量に依存して抑制。 ・ 試験終了時、10ppm 以上の雄(用量依存性なし)と雌(用量依存性あり)で、肝臓の絶対重量および相対重量が上昇・本試験における無作用量は1.0ppm。	9	11

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 (経口)	イヌ	[第 1 群] (雄) 1~83 週: 3ppm 84~104 週: 2ppm (雌) 1~104 週: 3ppm [第 2 群] 1~104 週: 15ppm [第 3 週: 75ppm、週: 150 ppm、週: 150 ppm、週: 100~104 週: 300 ppm (混問)	・ 血漿コリンエステラーゼは第 2 群と第 3 群 (雌雄とも)で、赤血は 第 3 群で、すべての測定時点で用 量依存性の抑制(>20%)。 ・ 第 1 群の雄においても 7、39、66 および 79 週で血漿コリンエステラーゼ抑制、投与レベルが 3ppm から 2ppmに減った後の 92 および 104 週では明瞭ではなかった。 ・ 第 3 群は、最終に測定した脳 ンエステラーゼ活性抑制。 ・ 血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性以外の有害作用は、第 3 群のみで認められた。 ・ 本試験における無作用量は 2ppm。	9	11
亜慢性毒 性(経口)	雌 ニワトリ	5 日間(挿管 投与)	LD50=6 mg/kg 体重/日	10	13
亜慢性毒 性(経口)	雌ウズラ	5 日間(挿管 投与)	LD50=5 mg/kg 体重/日	10	13
亜慢性毒 性(経口)	コリンウズラ	混餌投与、5 日間	LC50=145ppm	10	13
亜慢性毒 性(経口)	マガモ	混餌投与、5 日間	LC50 > 1000ppm	10	13
亜慢性毒 性(経皮)	ウサギ	0、1、5mg/kg 体重/日(1 日7時間、週 5日、合計で 21日間に 15 回の塗布)	・ 5 mg/kg 体重を塗布した数匹の動物で、処置部位の局所的な炎症、擦過傷皮膚上の紅斑、浮腫と痂皮の形成が見られた。 ・ 5 mg/kg 体重において、組織病理学的変化を伴わない、いくつかの臓器重量の変化がみられた。 ・ 5 mg/kg 体重 において雌雄とも、血漿および赤血球のコリンエステラーゼ、脳コリンエステラーゼは、有意に抑制。	11	13
亜慢性毒 性(吸入)	ラット	1日4時間(5 日間)	雄:LC50 >0.055 mg/1 雌:LC50=0.029-0.055 mg/1	11	14
亜慢性毒 性(吸入)	ラット	0、0.72、2.93 mg/m³ (1 日 6 時間、毎週連 続 5 日間、3 週間)	・ 2.93 mg/m3 air で、血漿および 赤血球のコリンエステラーゼ抑 制。	11	14

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 (経口)	マウス	0、1、10、100 ppm で混餌投 与(108 週間)	 ・ 10ppm以上の雌雄で全測定時点において、血漿コリンエステラーゼの用量依存的抑制。 ・ 試験終了時の脳コリンエステラーゼ活性は、100ppmで、雄で46%、雌で31%抑制。 ・ 腫瘍データに基づくと、イソフェンホスはマウスにおいて発がん性はない。 ・ 本試験の無作用量は1ppm。 	11	14
慢性毒性 (経口)	ラット	1、10、100 ppm で混餌投与 (2年間)	・ 100ppm (雌雄):最初の1週間でコリン作動性の症状あり。投与期間中にわたって成長抑制あり。雄では摂餌量の抑制が明らか。試験終了時、脳コリンエステラーゼ和制。・ 10ppm 以上(雌雄):すべての別定時点で血漿およびついて用量依存的な抑制。・ 1ppm 群(雄):4、78週間後で、血漿コリンエステラーゼの用量依存的な抑制。・ イソフェンホスの発がん性を示唆する徴候なし。・ 血漿コリンエステラーゼに関して、1ppm が無作用量の境界。・ 他のパラメータについては、10ppm で有意な有害作用なし。	12	15
生殖毒性	ラット	0、1、10、100 ppm で混餌投 与 (交配前 の 60 日間)	 親世代では、投与に起因した死亡や臨床症状なし。 F0世代の妊娠率は、10ppmでわずかな影響、1ppmで境界的な影響。 10ppmの雌雄両方で赤血球コリンエステラーゼ、雌で血漿コリンエステラーゼの阻害。 生殖能力に関して、1ppmが境界的な無作用量。 	13	16
催奇形性 (経口)	ラット	0、0.3、1、3 mg/kg 体重/ 日で挿管投 与(妊娠6日 目から15日 目まで)	・ 動物の死亡や行動異常反応なし。 ・ 妊娠率、平均着床数、平均胎児数、 胎児体重、胎盤重量および発育不 良の胎児の頻度、軽度な骨格変 異、胎児奇形に影響なし。 ・ 3 mg/kg 体重群で、一腹あたりの 胚・胎児死亡数の平均値が増加し たが、その母動物の割合の用量依 存性増加については明瞭ではな かった。	13	17

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
催奇形性 (経皮)	ラット	0、0.3、1.0、 3、10 mg/kg 体重/日で皮 膚暴露 (好 娠6日目かで、 15日目まで、 1日に5時間)	 ・ 10 mg/kg 体重において、暴露期間中と暴露期間後に、体重増加の減少、立毛(ruffled fur)を観察。 ・ 妊娠率、平均着床数、平均胎児数、胎児体重、胎盤重量、発育不良胎児の頻度および骨格変異の発生率については、投与に関連した影響なし。 ・ 10 mg/kg 体重の用量で母体毒性は認められたが、催奇形性は陰性。 	14	17
催奇形性 (吸入)	ラット	チャンバー 内の実際濃度:0,0.25, 0.75 or 3.1 mg/m3 air (妊娠6日目 から15日目 まで、毎日6時間)	母体毒性は見出されなかった。 妊娠率、平均着床数、平均吸収胚数、平均胎児数、胎児体重および発育不良の胎児の頻度に有害影響なし。 骨格および内臓の奇形発生率に影響なし。 催奇形性は陰性。	14	17
催奇形性 (経口)	ウサギ	0、1、2、5 mg/kg 体重/ 日 (妊娠6日 目から 18 日 目まで)	・ 妊娠率、胎児数、平均着床数、平均吸収胚数、性比、胎児体重、胎盤重量および発育不良の胎児の頻度に有意差なし。 ・ 5 mg/kg 体重で、投与に関連した死亡と下痢がみられた。 ・ 5 mg/kg 体重の胎児において、両前肢の関節拘縮あり(本試験でみられた唯一の奇形)。	15	19
遺伝毒性	Rec アッ セイ (枯 草菌)	活性化前処理なし	0.02 ml/disc あるいは 300 μg/disc の濃度まで変異原性なし (Bacillus subtilis N1G17 株、N1G45 株 H 17、M 45 株を使用)	15	20
遺伝毒性	復然試ズフ大 帰変(ミ菌菌)	哺乳類代謝 活性化法の 有無で検討	5000 μg/plate あるいは 1000 μg/plateの濃度まで変異原性なし (Salmonella typhimurium A 1535 株、 TA 1537 株、TA 1538 株、TA 98、株 Escherichia coli WP2 株を使用)	15	20
遺伝毒性	エ ス 談 ミ ス (ネ フ 菌)	S-9 混合の 有無で 3150 µg/plate ま での濃度	変異原性なし (S. typhimurium TA 100 株、TA 1537 株、TA 98 株を使用)	15	20
遺伝毒性 (in vivo)	優性致死試験(雄マウス)	0 あるいは 15 mg/kg 体 重 を単回、強制 経口投与	 投与した雄に毒性症状なし。 受精率、生存着床と死亡着床について有意差なし。 投与群に認められた着床前胚死亡率(黄体数と着床数)は、着床前胚死亡率の値は正常の範囲内であった。 	15	20

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
神経毒性	雌 ニワトリ	強制経口投	LD ₅₀ =21 mg/kg 体重	16	21
神経毒性	雌 ニワトリ	腹腔投与	LD ₅₀ =11.4 mg/kg 体重	16	21
ADI	ヒト		ADI 0-0.0005 mg/kg 体重	46	55

イソフェンホスのオキソ体の毒性試験結果:

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性(経口)	ラット(雄)		LD ₅₀ =30.8 mg/kg 体重	17	22
急性毒性(経口)	ラット(雌)		LD ₅₀ =16.1 mg/kg 体重	17	22
急性毒性(腹腔)	ラット(雄)		LD ₅₀ =15.9 mg/kg 体重	17	22
急性毒性(腹腔)	ラット(雌)		LD ₅₀ =7.8 mg/kg 体重	17	22
急性毒性(経皮)	ラット(雄)	24 時間	LD ₅₀ =117.6 μl/kg 体重	17	22
急性毒性(経皮)	ラット(雌)	24 時間	LD ₅₀ =25 μl/kg 体重	17	22
急性毒性(経皮)	ラット(雄)	24 時間	LD ₅₀ =97.9 mg/kg 体重	17	22
急性毒性(経皮)	ラット(雌)	24 時間	LD ₅₀ =29.5 mg/kg 体重	17	22
急性毒性(吸入)	ラット(雄)	1時間	LD ₅₀ >353 mg/m3 air	17	22
急性毒性(吸入)	ラット(雌)	1時間	LD ₅₀ =約 353 mg/m3 air	17	22
急性毒性(吸入)	ラット(雄)	4 時間	LD ₅₀ >195 mg/m3 air	17	22
急性毒性(吸入)	ラット(雌)	4 時間	$LD_{50} = 63.8 - 131 \text{ mg/m}^3 \text{ air}$	17	22
急性毒性	ラット	記載なし (急性毒性 量の投与)	・ 投与1時間以内にコリン作 動性の症状あり、最大2日 間継続。 ・ 致死用量により、投与30 分から3日で死亡あり。	17	23
急性毒性(経口)	雌ニワトリ		LD ₅₀ > 10 mg/kg 体重 < 25 mg/kg 体重 28 日の暴露後観察期間に、神 経毒性兆候なし。	17	23
急性毒性(腹腔)	雌ニワトリ		LD ₅₀ =10 mg/kg 体重 28 日の暴露後観察期間に、神 経毒性兆候なし。	17	23

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性(経 口)	ラット	0、0.2、0.6、 1.8 mg/kg 体重 (強制 経口投与、 30 日間)	 1.8 mg/kg 体重群:雌雄で 投与期間を通して用量ステラーゼの阻害、赤血球活性は >20%減少。 0.6 mg/kg 体重群:雄校 3 週間後のみに、雌で試験 3、10、17、23 日目に、用エステラーゼの阻害。 ・ 剖検時の脳コリンエステラーゼには、雌雄とも影響 なし。 ・ 血漿コリンエステラで がいた がいます がいます がいます がいます がいます がいます がいます がいます	18	24

イソフェンホス、イソフェンホスオキソ体および des-N-イソプロピルイソフェンホスオキソ体(1:8:1)の混合物の毒性試験結果:

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜慢性毒性(経 口)	雌ウシ	2, 6, 20 ppm (混餌投与、 28 日間)	 20ppm 群では実験の14、21、28 日目で、6ppm 群では 21 および 28 日目で、全血コリンエステラーゼ活性の抑制(>20%)。 全血コリンエス 異関連通してもの抑制は開開を通り、計算を表しの抑制を表し、表別の表別を表別を表別を表別を表別を表別を表別を表別を表別を表別を表別を表別を表別を表	18	24
亜慢性毒性(経 口)	雌ニワトリ	0、5、15、 50、150 ppm (混餌投与、 28 日間)	 150ppm 群:体重、摂餌量、産卵数に有害影響。 50ppm 群:体重および摂餌量に有害影響。 全投与群:試験終了時、血漿コリンエステラーゼに用量関連抑制(22 - 98%)。 	18	24

食品中に存在す	ス農薬残留物-	1921
	なりたっ た ソス 田 701	1001

FAO および WHO の共催

1981 年評価

国際連合食糧農業機関

ローマ

FAO PLANT PRODUCTION AND PROTECTION PAPER 42

食品中に存在する農薬残留物:

1981 年評価

モノグラフ

食品および環境中の残留農薬に関する FAO 専門家会議及び残留農薬に関する WHO 専門家グループの合同会議によるデータおよび勧告

ジェノバ、1981年11月23日-12月2日

国際連合食糧農業機関

ローマ、1982年

ISOFENPHOS

物資情報(原文、2ページ)

一般名: イソフェンホス (isofenphos)

IUPAC 化学名: 0-ethyl- 0-2-isopropoxy-carbonylphenylisopropylphosphoramidothioate

別名: C.A. name: 1-methylethyl 2-[ethoxy [1-methylethyl)- amino] phosphinothionyl] oxy] benzoates BAY

SRA 12869, OFTANOL^R, AMAZE^R

構造式:

物質情報と特性に関するその他の情報(原文、2ページ)

実験式: C₁₅H₂₄NO₄PS

分子量:345.4

外観: 無色の無色油状物(純粋活性成分) 黄褐色の液体 (原体(technical)活性成分)

沸点: 200°Cで蒸留不可(純粋活性成分)し、200°C以上で分解(原体(technical)活性成分)

蒸気圧: 4 × 10⁻⁶mbar 20°C (純粋活性成分)

比重:1.134 20℃

4°

溶解度: 水 0.002 (純粋活性成分) (g/100 g 溶媒 20°C) シクロヘキサン> 60 イソプロピルアルコール> 60 ジクロロメタン > 60 リグロイン (80 -110°C) > 60 トルエン > 60

最低純度: 88%

1日摂取許容量を推定するためのデータ(原文、3ページ)

生化学的側面(原文、3ページ)

吸収、分布、排出および生体内変換(原文、3ページ)

ラット (原文、3ページ)

雌雄のラットに、L-リング標識[14 C]イソフェンホス (ring-uL-(14 C)-isofenphos)を 15mg/kg 体重で単回経口投与した。投与後 72 時間以内に、投与した放射能の 88%を尿中に、4%を糞便中に排出した。呼気中に 14 CO $_2$ は検出されなかった。初期 24 時間における投与した放射能の排出速度は、雄より雌の方が緩慢であったが、投与後 72 時間以内に雌雄の排泄物から回収された、投与した放射能の総割合(6)は同等であった。同定した主要な尿中代謝産物は、イソプロピルサリチル酸塩(isopropyl salicylate)(共役もしくは非共役型)で、動物に投与した 14 C用量の 52%の割合であった。尿中に検出されたその他の代謝産物は、共役および非共役の 0 -ヒドロキシ馬尿酸(0 -hydroxyhippuric acid)、サリチル酸、脱アミノイソフェンホス酸素類似体(deaminated isofenphos oxygen analogue)を含み、合計量は投与した放射能の 10%であった。代謝産物は定性的にも定量的にも性別による有意な差は無かった(Shaw et al 1977)。

雌ラットに、L-リング標識[140]イソフェンホスを連続6日間、15 mg/kg 体重/日で挿管投与した。 組織中(肝臓、脂肪、腎臓、筋肉)の放射性残留物の分析では、投与期間はほとんど一定で、投与の中断にあたって急に低下した。8日間の投薬中止期間の終わりには、腎臓のみが少量の140 残留物を含んでいた。6回目の投与から1.5時間後に屠殺したラットでは、未変化イソフェンホス、イソフェンホス酸素類似体、イソプロピルサリチル酸塩、0-ヒドロキシ馬尿酸が、検査した4つの組織全てから検出された。肝臓、腎臓、脂肪から同定された主な成分は未変化イソフェンホスで、筋肉ではイソプロピルサリチル酸塩であった。脱アミノイソフェンホス酸素類似体は、肝臓、腎臓、筋肉においても認められた(Strankowski et a/ 1977a)。

ブタ (原文、4ページ)

雄ブタにL-リング標識[¹⁴C]イソフェンホス処理したペレット餌を連続 5 日間、2 mg/kg 体重/日で給与した。摂取した全ての1日用量を確実に把握するため、処理餌の摂取量をモニターした。初回

投与の 24 時間以内に、投与した 14 C の 81%が尿中に、14%が糞便中に排出された。 5 日間の投与期間に投与した放射能の総量のうち、56%が尿中から、21%が糞便中から回収された。 実験 5 日目の投与の 3 時間後に屠殺した。その他 5 つの組織 (肝臓、心臓、バラ (bacon)、モモ (ham)、脂肪)と比較すると、腎臓が最も 14 C の残留が最も高く、脳が最も低かった。

混合尿サンプル(composite urine sample)中に、合計 76%の¹⁴C残留物が同定された。尿代謝産物には、共役および非共役のイソプロピルサリチル酸塩(55%)、脱アミノイソフェンホス酸素類似体グルコルニド(10%)、サリチル酸(5%)、0-ヒドロキシ馬尿酸(4%)、環状イソフェンホス(2%)が含まれていた。分析した全ての4組織(肝臓、腎臓、筋肉、脂肪)で認められた未変化イソフェンホスは、筋肉および脂肪組織において主成分であった。イソプロピルサリチル酸塩(共役および非共役)は、肝臓と腎臓で主要な代謝産物であった。その他の組織で検出された代謝産物には、脱アミノイソフェンホス酸素類似体0-ヒドロキシ馬尿酸、イソフェンホス酸素類似体、des Nイソプロピルイソフェンホスが含まれていた(Strankowski et al 1977b)。

ウシ(乳牛)(COW) (原文、4ページ)

泌乳牛にL-リング標識[14C]イソフェンホスを巨丸剤(bolus)を用いて急性的に 0.2 mg/kg 体重を投与した。投与から 2 時間後に血漿中の 14C濃度がピークに達し、その後、投与から 24 時間以内に最高レベルの 4 分の 1 まで急激に減少した。投与から 48 時間以内に、投与した放射能用量のおよそ 90%が尿中に、4%が糞便中に排泄された。乳汁から回収されたのは、1%より低い量の14Cであった。尿中および乳汁中の主要な代謝産物は0-ヒドロキシ馬尿酸であった。その他に尿中および乳汁中に同定されたその他の代謝産物は、サリチル酸、イソプロピルサリチル酸塩、脱アミノイソフェンホス酸素類似体であった。尿中と乳汁中では、それぞれ約 78%および約 66%の放射能の残留物を同定した(Strankowski and Murphy 1977a)。

泌乳牛にL-リング標識[¹⁴C]イソフェンホスを、巨丸剤(bolus)を用いて 0.2 mg/kg 体重で 5 日間投与した。泌乳牛は、5 回目の投与から 2 時間後に屠殺した時点で、投与した放射能総量の 63%を尿中に排出していた。レポートでは、乳汁中の"蓄積"については、¹⁴Cの残留はないことが示唆された。屠殺時点で放射能を分析した 11 組織のうち、肝臓と腎臓にのみ、非常に大きな放射能が認められた。肝臓と腎臓の主要な代謝産物は共役および非共役のサリチル酸であった、両組織で同定されたその他の代謝産物は、イソフェンホス酸素類似体、共役および非共役型の0-ヒドロキシ馬尿酸とイソプロピルサリチル酸塩であった(Strankowski and Murphy 1977b)。

図 1 に哺乳類(ラット、ブタ、ウシ)におけるイソフェンホスの代謝経路案を示した(Shaw et al 1977; Strankowski et al 1977b; Strankowski and Murphy 1977a)。

雌二ワトリ(原文、5ページ)

雌二ワトリに、L-リング標識[14C]イソフェンホスを連続 3 日間、4 mg/kg 体重/日で経口投与した。総経口投与用量の 41%は、最終投与から推定「51 時間以内」に排泄された。排泄物中に認められた主要成分は、イソフェンホスとイソプロピルサリチル酸塩であった。組織と卵における有機リン酸塩残留物の総量は、投与した全体用量の 3%より少なかった。組織と卵においては、イソフェンホスは同定された主要な化合物で、イソプロピルサリチル酸塩、イソフェンホス酸素類似体、des Nイソプロピルイソフェンホスが少量の代謝産物であった(Kurtz and Shaw II 1977)。

魚類(原文、6ページ)

ブチナマズ (Channel catfish) を、水中で10ppbのL-リング標識[14C]イソフェンホスに継続的に28 日間暴露した。暴露期間、14C残留量は7日間で水中のレベルのおよそ75 倍のピークににまで蓄積し、その後ゆっくり減少した。アセトニトリルによって、魚体中の合計14C 残留物の88%が抽出でき、魚の可食部でない部位は抽出可能な残留の76%を含んでいた。それらの14C 残留物の100%は、未変化イソフェンホスであると同定された。休薬期間の間、蓄積された14C 残留物のおよそ63%が5時間で、1日以内に87%が排出された。暴露の中断の10日後、4%の蓄積放射能が魚体中になお残存し続けた(Nelson and Roney 1977)。

酵素とその他の生化学的パラメーターの影響(原文、6ページ)

イソフェンホス("工業用高純度品")により、雄ラットの血清、赤血球、脳のコリンエステラー ゼ活性の 50%低下がin vitroで測定された。 I_{50} 値は: 血清: 8.2×10^{-4} モル、赤血球: 3.1×10^{-4} モル、脳: 2.87×10^{-4} モル(Solmecke and Kimmer le 1972b).

1 群 5 匹の雄ラットに 0.5-35mg/kg 体重の範囲でイソフェンホスを急性経口投与した。雄ラットの血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性は、0.5 mg/kg 体重を超える用量で投与の 2 および 24時間後に、用量に依存して抑制され(20 から 81%)、特に 2 時間で最大の抑制が認められた。血漿コリンエステラーゼは、どの用量でも、投与 3 日後には影響がなくなったが、赤血球コリンエステラーゼは、35 mg/kg 体重で投与 7 日後でも 26% の抑制があった。イソフェンホス 2.5 mg/kg 体重を単回経口投与した雌ラットでは、投与の 2 時間後に赤血球コリンエステラーゼレベルの 20%の低減が起こり、その後はなかった。これは 0.5 mg/kg 体重 ではみられなかった。血漿コリンエステラーゼは影響を受けなかった。1 mg/kg 体重 を超えるイソフェンホスを急性経口投与した 24 時間後に屠殺した雄ラットは、脳コリンエステラーゼの用量依存性抑制(23-74%)を示した(Solmecke and Kimmer le 1972b)。

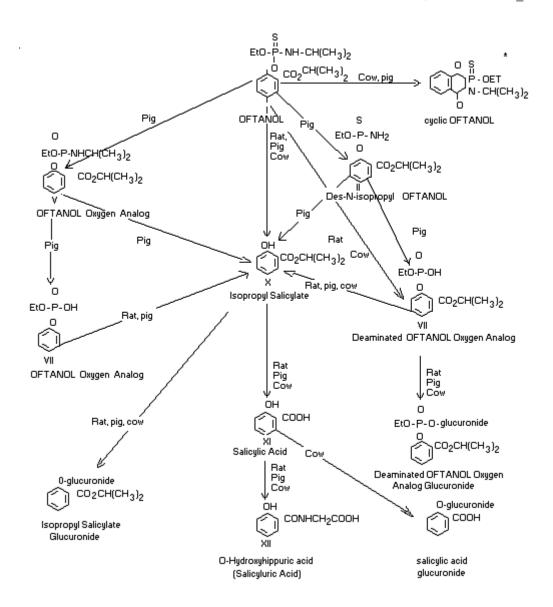


図1 ラット、ブタ、ウシにおけるイソフェンホス(OFTANOL)の代謝経路案 *本代謝は尿のアルカリ状態によって発生するアーチファクトかもしれない (Strankowski and Murphy 1977b; Strankowski et al 1977b)。

1 群雌雄各 5 匹からなるラット(ウィスターII 系、週齢不明)にイソフェンホス酵素類似体 0.1、0.25、0.5、1.0、2.5 、5 mg/kg 体重(雄)あるいは 0.25、0.5 、1 mg/kg 体重(雌)を急性的に挿管投与した。血漿と赤血球のコリンエステラーゼを 投与の 2, 5, 24, 48 時間、そして 7 日後に分析した(雄のみ)。本実験には対照群はなく、個別群の投与前のコリンエステラーゼ活性を比較の基準に用いた。雄ラットでは、2、5、24 時間後に、血漿コリンエステラーゼでは 0.5 mg/kg 体重以上で、赤血球コリンエステラーゼでは 2.5 mg/kg 体重以上で、赤血球コリンエステラーゼでは 2.5 mg/kg 体重以上で、赤血球コリンエステラーゼの抑制(20%) が認められた。(1 mg/kg 投与の雄ラットは、5 時間後に、赤血球コリンエステラーゼの抑制(20%) を示した)。投与前の値への完全な、もしくはほぼ完全な回復は、血漿コリンエステラーゼでは 48 時間後、赤血球コリンエステラーゼでは 1 日後に認められた。雌ラットでは、血漿および赤血球のコリンエ

ステラーゼは、0.25 mg/kg 体重以上で、最初の24 時間の間、抑制(20-43%)された。血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性は、投与後から48 時間でほぼ投与前の値になった。血漿および赤血球コリンエステラーゼに対する酸素類似体の抑制効果は、雌雄とも投与後約2 または5 時間でピークを示した(Thyssen 1974a)。

1 群雌雄各 5 匹からなるラットにイソフェンホスの酸素類似体を経口投与し、24 時間後に屠殺し脳コリンエステラーゼ活性を測定した。雄ラットの脳コリンエステラーゼ活性は、10 および 20 mg/kg 体重で中程度に抑制されたが、5 mg/kg 体重では影響がなかったと記載があった(データ提示はない)。雌ラットでは、脳コリンエステラーゼ活性は、1 から 5 mg/kg 体重の用量の範囲では、生理学的な範囲内であったと記載があった(Thyssen 1974a)。

毒性試験(原文、8ページ)

急性毒性(原文、8ページ)

マウス、ラット、ハムスターおよびウサギを吸入チャンバー内でイソフェンホス(アルコールとポリエチレングリコール 400 の混合物に溶解した)に 30 分の間隔で 4 時間、噴霧により暴露した試験では、ラットとハムスターは表 1 に示すようにマウスとウサギよりも感受性が高いことが認められた (Solmecke and Kimmerle 1972c)。

表 1 動物におけるイソフェンホスの急性毒性

動物種	性別			LD50	
-331731-				(mg/kg 体重)	
マウス	雄	経口	ポリエチレングリコール	127	Solmecke and Kimmerle
					1972c
	雌			91.3	
	雄	吸入	エタノールとポリエチレン	> 0.272 mg/l	Solmecke and Kimmerle
		(4 時間暴露)	グリコール(1:1)		1972c
ラット	雄	経口	ポリエチレングリコール	38.7-45)	Solmecke and Kimmerle
					1972c
	雌			28 – 32)	Lamb et al 1977
	雄	経口	水 と クレモホア EL		
				33 - 48.2	Flucke 1980a;Flucke 1981
	雄	経口	"	19.9	Flucke 1980b
	雄	腹腔	ポリエチレングリコール	35.8	Solmecke and Kimmerle
					1972c
	雌			29.5	
	雄	経皮	なし	>1000 µl/kg 体重)	Solmecke and Kimmerle
		(4時間暴露)			1972c
			なし		
	雄	経皮	なし	705 µl/kg 体重	Kimmerle 1972a
		(24 時間)			
		経皮	なし	188 µl/kg 体重	Solmecke and Kimmerle
		(7 日暴露)	(希釈なし)		1972a
	雄 &	吸入	エタノールとポリエチレン	>1300 mg/l air	Kimmerle 1976
	雌	(1 時間暴露)	グリコ ー ル(1:1)		
	雄	吸入	エタノールとポリエチレン	0.21 mg/l air	Solmecke and Kimmerle
	雌	(4 時間暴露)	グリコール(1:1)	0.144 mg/l air	1972c

表1(続き)

動物種	性別	経路	媒体	LD50	参考文献
				(mg/kg 体重)	
ハムスター	雄	吸入	エタノールとポリエチレン	0.23 mg/l air	Solmecke and Kimmerle
		(4時間暴露)	グリコール(1:1)		1972c
ウサギ	雌	経口	ポリエチレングリコール	approx. 150	Solmecke and Kimmerle 1972c
	雄	経皮	エタノールとポリエチレン	162	Nelson and Burke 1977a
	雌	(24時間暴露)	グリコール(1:1)	315	
イヌ	雌	経口	ポリエチレングリコール	> 25	Solmecke and Kimmerle 1972c
コリンウズラ	雄 & 雌	経口	ポリエチレングリコール	8.7	Lamb and Burke 1979
マガモ	雄	経口	ポリエチレングリコール	36.0	Nelson and Burke 1977b
	雌			32.0	
ウズラ	雄	経口	水 と クレモホア EL	10	Thyssen 1978
				10	
ムクドリ		経口	コーン油	972	Ross et al 1976
ニワトリ(hen)	雌	経口	水 と クレモホア EL	16	Thyssen 1978

イソフェンホスの毒性量の急性経口投与によるコリン作動性の症状(例えば、筋肉の攣縮、呼吸障害)は、コリンエステラーゼ阻害剤の典型的なものであり、マウス、ラットおよびウサギで同様である。 毒性徴候は、マウスおよびラットでは投与から 2 時間以内、ウサギでは 4 時間以内に発生し、生存 個体では 2 日から 10 日間継続する。致死量による死亡は、通常投与から 1 日から 4 日後に起こる。 コリン作動性の徴候は試験の最高用量である 25 mg/kg 体重を投与したイヌでは認められなかった (Solmecke and Kimmerle 1972c)。

短期試験(原文、10ページ)

ラット(原文、10ページ)

1 群雌雄各 15 匹からなるラット(SPF ウィスターII 系、週齢不明)にポリエチレングリコール 400 に懸濁したイソフェンホス(「純粋工業グレード」)を 30 日間、0、 0.1、0.25、1.0、2.5 mg/kg 体重/日で強制経口投与した。死亡率、行動、成長、臓器重量並びに肝臓および腎臓の機能は影響を受けなかった。実験 9 日目、16 日目および 30 日目に、1 mg/kg 体重以上の雌ラットにおいて、血漿および赤血球中のコリンエステラーゼの用量に関連した阻害(>20%)が明らかであった。雄ラットでは、赤血球コリンエステラーゼは1 および 2.5 mg/kg 体重の両方で 16 日目および 30 日目に、血漿コリンエステラーゼは、1 mg/kg 体重で 16 日目に、2.5 mg/kg 体重で 9 日目および 30 日目に阻害(用量に関連、>20%)が認められた(Solmecke and Kimmer le 1972a)。

1 群雌雄各 10 匹からなるラット(SPF ウィスター W74 系、8 週齢)にイソフェンホス(純度 91.9%)を 4 週間にわたって、0、0.3、1.0、3ppm の濃度で混餌投与した。死亡例はなかった。行動、体重および摂餌量には、対照群と投与群との間で有意な差はなかった。混餌投与 3、7、10、14、17、21、24 および 28 日の血中コリンエステラーゼ活性の測定により、雌ラットにおいて 1ppm で 7, 17 および

28 日目、3ppmで全ての測定間隔(all intervals)において、用量に関連した血漿コリンエステラーゼの阻害(>20%)を示した。雄ラットでは、3ppm でさえ、血漿コリンエステラーゼのわずかな抑制(13-16%)が認められたのみであった。試験期間を通じて測定した赤血球コリンエステラーゼ活性および終了時に定量した脳コリンエステラーゼ活性には、すべての投与群において影響はみられなかった(雌雄とも)。血漿コリンエステラーゼにおける無作用量は 0.3ppm であった、これは体重と摂餌量のデータによると 0.024 mg/kg 体重に相当した (Löser 1978)。

1 群雌雄各 15 匹からなるラット(SPF ウィスター系、28-32 日齢)にイソフェンホス(純度 86.6%)を3ヶ月間にわたって、0.5、1、5、25 または 125ppm の濃度で混餌投与した。対照群は雄 30 匹および雌 30 匹で構成した。125ppm を投与した1 匹の雄ラットが9 日後に肺炎で死亡した。125ppm を投与した動物には、最初の 2 週間に、流涎(salivation) および筋収縮(muscle twitching)等の毒性徴候が観察された。体重には、最高用量群において毒性影響があった(雌雄とも)。摂餌量は対照群と同等であった。試験の 1 および 3 ヶ月目で実施した、血液学的および生化学的検査並びに尿検査では、125ppm の雄ラットにおいて 1 ヶ月目で SGOT が上昇した以外には、有意な用量に関連した所見はなかった。1、4、8 および 13 週の投与後のコリンエステラーゼ活性の測定により、雌ラットで5ppm 以上および雄ラットで25ppm 以上において、すべての測定間隔(all intervals)で、血漿および赤血球の酵素の抑制(用量に関連>20%)が明らかとなった(5ppm の雄ラットは、投与 1 週間後に血漿コリンエステラーゼレベルの29%の低下を示したが、その後はなかった。)。終了時に測定された脳コリンエステラーゼレベルは、雌雄において25ppm 以上で抑制されていた。試験終了の屠殺時では、胸腺の絶対重量および相対重量の増加が、125ppm の雌ラットにおいて認められた。最高投与量群の雄では、いくつかの臓器の絶対重量にも変化があった。化合物による組織病理学的変化は、胸腺を含む検査した種々の組織において、認められなかった(Löser 1973: Urwin and Newman 1973)。

イヌ(原文、11ページ)

イヌ (1 群群雄各 4 匹、5 ヶ月齢) にイソフェンホス (純度不明) を毎日 3 ヶ月にわたって 0、0.3、1.0、10 または 30ppm の濃度で混餌投与した。死亡率、臨床症状、反射、体重、摂餌量、検眼、血液学的、臨床化学および尿検査パラメータには、投与に関連した影響はなかった。血漿および赤血球のコリンエステラーゼは、10ppm 以上の雌雄において、試験の 3、6 および 13 週目 (after 3, 6 and 13 weeks of the study) に用量に依存して抑制 (>20%) された。(これらの用量群における血漿コリンエステラーゼは試験の 1 週目 (after 1 week of the study) にも抑制された)。試験終了時には、10ppm 以上の雄 (用量依存性なし) と雌 (用量依存性あり) で、肝臓の絶対重量および相対重量が上昇していた。

それぞれのイヌにおける肝臓を含めたおよそ30組織の組織病理学的検査により、食餌にイソフェンホスを含んだことに伴う異常や変化がないことが明らかとなった。本試験における無作用量は1.0ppmであった(Murmann 1973; Thomson and Newman 1973)。

イヌ (1 群雌雄各 4 匹) にイソフェンホス (純度 89.3%) を毎日 2 年間にわたって以下の濃度で混餌投与した。

対照群:Oppm;

第1群:雄1週から83週まで 3ppm、

84 週から 104 週まで 2ppm

雌 1 週から 104 週まで 3ppm

第2群: 104週にわたって 15ppm

第3群: 1週から53週まで 75ppm、

54 週から 99 週まで 150ppm、

100 週から 104 週まで 300ppm

一般状態(反射、体温および脈拍数)、水分摂取量。検眼および尿検査パラメータに、化合物に関連した所見は認められなかった。試験期間にわたる12回のコリンエステラーゼの分析では、血漿コリンエステラーゼは第2群と第3群(雌雄とも)で、赤血球コリンエステラーゼについては第3群で、すべての測定間隔で(at all intervals)、用量依存性の抑制(>20%)が示された。血漿コリンエステラーゼの抑制(およそあるいは20%に等しい)は、第1群の雄においても7、39、66 および79 週で認められたが、84 週に投与レベルが3ppmから2ppmに減らした後の92 および104 週では明瞭ではなかった。第3群は、最終に測定した脳コリンエステラーゼ活性の抑制(>60%)も示した。

血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性以外の有害作用は、第3群のみで認められた。この群では、104週で1 匹の雄が死亡し、他の雄は瀕死状態で最終屠殺した。流涎(salivation)、嘔吐(vomiting)、下痢(diarrhoea)、後肢の衰弱(weakness in the hind extremities)、不安定歩行(unsteady gait)等の毒性症状が78週後に現れ、時間と共に重篤性が高まった。症状は雌よりも雄で著しかった。体重増加の減少(雌雄とも)および摂餌量(雌)の減少が100週後に顕著であった。試験中の数回の測定におけるSAPレベルの増加と最終の血清A/G比の減少が雄と雌で観察された。104週で死亡した1匹の雄はいくつかの血液学的パラメータに有意な変化を示した。最終屠殺時、肺、肝臓、腎臓、前立腺、脳および下垂体の相対重量の増加と副腎と精巣の相対重量の低下が雄で見出されたが、精巣以外には当該組織の顕微鏡学的異常は認められなかった。組織病理学的には、精巣の低形成、および部分的に粘膜固有層(propria mucosa)の細胞性反応を伴う食道粘膜のびらんが第1群の数匹の雄に認められたが、対照群を含めて他の群では認められなかった。また、2匹(第3群)は対照群の1例よりも重篤に、脳幹中に病巣の軟化(foci of softening)("変質過程")を示した。本試験における無作用量は2ppmであった(Hoffman and Kaliner 1977)。

雌ニワトリおよびウズラ(原文、13ページ)

成熟雌二ワトリと雌ウズラに水とポリエチレングリコール 400 に乳化したイソフェンホスを連続 5 日間挿管投与し、その後 14 日間観察した。5 日 LD50 は、それぞれ $6 \, \text{mg/kg}$ 体重/日 と $5 \, \text{mg/kg}$ 体重/日であった。観察された主な症状は、両種で不活発、並びにウズラでは羽の乱れおよび呼吸障害であった(Thyssen 1978)。

コリンウズラおよびマガモ(原文、13ページ)

コリンウズラとマガモの食事によるLC50は、5日間のイソフェンホスの混餌投与とその後3日間の

未処理餌の投与により決定され、それぞれ145ppm (Nelson and Burke 1977)と>1000ppm(Nelson and Burke 1977c; Lamb and Burke 1977)であった。

ウサギ - 皮膚(原文、13ページ)

1 群雌雄各 6 匹(各群の雌雄各 3 匹は未処置、各群の残りが擦過傷皮膚)からなるウサギにイソフェンホス(水とクレモホア EL(ポリオキシエチレンヒマシ油)の乳化液として)を 0、1 および 5 mg/kg 体重/日で、1 日 7 時間、1 週間に 5 回、合計で 21 日間に 15 回の塗布により経皮的に暴露した。処置部位は包帯で覆わず、毎日の暴露期間後、石けんと水で洗浄した。5 mg/kg を投与した 1 匹の雄は 10 回の塗布後、処置とは関連のない理由で死亡した。毒性徴候または体重、試験終了時の血液学的および臨床化学的パラメータへの有害作用はなかった。通常一過性で紅斑を特徴とする処置部位の局所的な炎症が無傷皮膚に、そして擦過傷皮膚上の紅斑、浮腫と痂皮の形成が 5 mg/kg 体重を塗布した数匹の動物で見出された。5 mg/kg 体重では、組織病理学的変化を伴わない、いくつかの臓器重量の変化がみられた。10 回目と 15 回目の暴露後に測定した血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性、並びに試験終了時に測定した脳コリンエステラーゼレベルは、雌雄とも、5 mg/kg 体重 において有意に抑制されていた(Thyssen and Kaliner 1977)。

ラット - 吸入(原文、14ページ)

イソフェンホスを噴霧剤(粒子サイズは不明)として、1日4時間、5日間暴露した雌雄ラットでは、 LC50は雄で>0.055 mg/l、雌で0.029-0.055 mg/lであった(Solmecke and Kimmerle 1972c)。

1 群雌雄各 10 匹からなるラットをイソフェンホスの噴霧剤に、1 日 6 時間、毎週連続 5 日間、3 週間の期間、0、0.72 および 2.93 mg/m3 で暴露した。(噴霧剤の粒子サイズに関する情報はない)。 投与動物は、一般状態、体重増加量、試験終了時の血液学的値、腎臓および肝臓の機能、肉眼的病理変化と臓器重量による判断では、対照群との差はなかった。血漿および赤血球のコリンエステラーゼは、毎週の測定において 2.93 mg/m3 air で抑制(>20%) された(Solmecke and Kimmer le 1972a)。

<u>長期試験(原文、14ページ)</u>

マウス(原文、14ページ)

1 群雌雄各 40 匹からなるマウス (6-7 週齢、SPF NMRI 系) にイソフェンホス原体 (純度 89.3%) を 108 週にわたって、0、1、10 および 100ppm で混餌投与した。さらに、各群は雄 10 匹、雌 10 匹による 3 つのサブグループからなる。1 つのサブグループは、処理餌を 108 週投与し、試験期間を通じて血液学的検査と尿検査を 3 ヶ月毎に行った。次のサブグループには、混餌投与を 9 ヶ月間継続し、肝機能試験 (血漿アルカリホスファターゼおよび GPT) を 3 ヶ月毎に行った。3 つめのサブグループには、イソフェンホスを 24 週間混餌投与し、血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性を 2、4、8、12 および 24 週に、脳コリンエステラーゼ活性を 24 週後に測定した。試験期間中に死亡あるいは試験終了時に屠殺した動物について、肉眼検査と組織病理学的検査を行った。対照群を含めたすべて

の群の死亡率は、特に雌において高く、原因は投与にはなかった。試験終了時、各群において雄の42-57%、雌の12-20%のみが生存した。それでもなお、各群の53-73%の雌が少なくとも80週は生存した。対照群と投与群との間では、臨床症状、体重および摂餌量に有意な差はなかった。白血球百分率のデータは、100ppmで、21ヶ月後に好酸球(雄)、分葉核球数(雌)が増加し、24ヶ月後に雄で分葉核球数が増加した。肝機能検査値と尿検査値は正常であった。10ppm以上の雌雄で、血漿コリンエステラーゼの用量依存性の抑制(72-94%)がすべての測定間隔(intervals)で現れた。赤血球コリンエステラーゼは、投与群では影響をうけず、抑制は常に20%を下回った。試験終了時の脳コリンエステラーゼ活性は、100ppmで、雄で46%、雌で31%抑制された。試験終了時の屠殺において、100ppmでは雄の肺の絶対重量が有意に高かったが、付随する個々の組織の組織病理学的な病変はなかった。同時対照群と比較すると、明瞭な用量依存性の軽い胃炎(胃の腺性粘膜)の発生頻度増加が投与群のすべての雄で、特に1ppmおよび10ppmの群で、認められたが、統計的に有意ではなかった。検査を行ったその他の様々な組織には、投与に関連した組織病理学的な変化は認められなかった。

腫瘍データに基づくと、イソフェンホスはマウスにおいて発がん性はなく、それは、以下に示す 用量依存性の発生頻度の増加がないことにより示されている。

- a)特定のタイプの腫瘍
- b) 腫瘍をもつ動物
- c) 複数の腫瘍をもつ動物
- d) 悪性の腫瘍をもつ動物。

腫瘍が出現する時間は、対照群と投与群との間で同等であった。

本試験の無作用量は1ppmであった(Brune et al. 1978)。

ラット(原文、15ページ)

1 群雌雄各 50 匹からなるラット(SPF ウィスター系、28-32 週齡)にイソフェンホス(純度不明)を2 年間にわたって1、10、100 ppm の濃度で混餌投与した。対照群は、雄100 匹、雌100 匹で構成した。死亡率は、投与の影響を受けなかった。試験終了時には、各群69-90%の動物が生存していた。100ppmでは、コリン作動性の症状が最初の1 週間に認められ、投与期間中にわたって雌雄とも成長の抑制があり、雄では摂餌量の抑制が明らかであった。血液学的および生化学的調査と尿検査を試験期間を通して5回実施したが、イソフェンホスを給餌したことに関連する一貫した影響は認められなかった。試験期間における1、2、4、13、26、52、78 および105 週後に実施したコリンエステラーゼの分析では、雌雄の10ppm以上ですべての測定間隔において血漿および赤血球のコリンエステラーゼ、並びに雄の1ppmで4および78 週間後に血漿コリンエステラーゼの、用量依存的な抑制(>20%)が認められた。血漿および赤血球のコリンエステラーゼの抑制の程度は、試験期間を通してほぼ一定に保たれた。実験の最後では、脳コリンエステラーゼ活性が、雌雄において100ppmで抑制された。100ppmでは、いくつかの臓器の絶対重量に変化がみられたが、特定の臓器には組織学的変化はなかった。対照群と比較して、100ppmの雌にみられた前胃の潰瘍の発生率の上昇を除き、組織病理学的に検査したおよそ30の組織において、投与に関連した変化は明らかではなかった。腫瘍データの分析では、本試験条件下においてイソフェンホスの発がん性を示唆する徴候はなかった。

本試験では、血漿コリンエステラーゼに関して、1ppm が無作用量の境界であることを示した。測定した他のパラメータについては、10ppm で有意な有害作用はなかった(Bomhard and Löser 1977)。

繁殖試験(原文、16ページ)

1 群雌雄各 20 匹の離乳後のラット (SPF CFY 系)に工業用イソフェンホス (純度不明) を交配前の 60 日間、0、1、10、100 ppm の飼料中濃度で混餌投与した。本生殖試験は、各世代あたり 1 腹で、3 世代を試験対象とすることを開始当初は目的とした。対照群、1 ppm 群 、10 ppm 群では、3 腹の児動物 (F1a、F2a、F3a) を想定通りに得た。最高用量群については、児動物の生存率が低かったため、第 2 世代の親動物 (F1) を構成するために十分な F1a 離乳児が不足した。それ故、100ppm の F0 動物を再交配し、対照群を含むその他の群のF0動物も同様に再交配した。この2回目の交配においても、100ppm では、親動物とするに足る数の F1b 児を十分に得ることができなかった。100ppm における初期の有害影響の理由を特定するため、対照群と最高用量群の F0 動物に追加の交配を 2 回行った。通算で 4 回目の交配は、投与群の雄と対照群の雌、およびその逆で実施した。3 回目の交配では、100ppmで得られた児動物 (F1c) の数は、意味のある結果の解釈を行うには少なすぎた。4 回目の交配の結果に基づくと、主に雌において、受精率が悪影響を受けるように考えられた。本要約は、対照群、1ppm および 10ppm 群のデータのみを参照したものである。

親世代では、投与に起因した死亡や臨床症状はみられなかった。交配前期間、妊娠期間および哺育期間の体重増加量、交配成績、妊娠期間と剖検時の肉眼的病理所見には、対照群と比較して有意な差はなかった。2回目の交配によるF0世代の妊娠率は対照群、1ppm 群、10ppm 群でそれぞれ90%、70%、60%であり、10ppm でわずかな影響、1ppm で境界的な影響が示唆された。(100ppm の妊娠率は、2回目の交配では40%であった)。F0動物の混餌投与37週後の血漿および赤血球コリンエステラーゼの分析により、10ppm の雌雄両方に赤血球コリンエステラーゼ、雌に血漿コリンエステラーゼの阻害(>20%)が認められた。3つの子世代にわたる(Fa、F2a、F3a 児)、産児数、児死亡率と出生から哺育を経て離乳するまでの期間を通じた平均の児動物体重は、1ppm と10ppmの両方とも対照群と同程度であった。F1b 児では、10ppm の児動物体重が、哺育12日と21日にわずかに低下した。離乳時に肉眼的に観察した児動物には、化合物の誘発による明らかな異常は見あたらなかった。利用可能なこれらのデータは、生殖能力に関して、1ppm が境界的な無作用量であることを示すようである(Palmer et al 1977)。

催奇形性試験(原文、17ページ)

ラット(原文、17ページ)

1 群 20 から 21 匹の妊娠ラット (Long Evans FB30 系) にポリエチレングリコール 400 に混合したイソフェンホス (純度 86.6%) を妊娠 6 日から 15 日までの間、0、0.3、1、または 3 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。母動物は妊娠 20 日に安楽死させ、外表、内臓、骨格の検査のために胎児を

帝王切開により摘出した。

投与に関連した動物の死亡や行動異常反応は認められず、投与期間中の母動物の体重は正常であった。一腹あたりの胚・胎児死亡数の群平均値が 3 mg/kg 体重で増加したが、胚・胎児死亡 (rasorptions¹)のみられた母動物の百分率の用量に依存した増加は、この投与用量では、明瞭ではなかった。妊娠率、平均着床数、平均胎児数、胎児体重、胎盤重量および発育不良の胎児の頻度には、対照群と投与群で有意な差はなかった。軽度な骨格の変異および/または奇形を示す胎児の頻度は非常に低く、対照群との間に有意な差はみられなかった (Machemer 1972)。

1 群 21-23 匹の妊娠ラット (Long Evans FB30 系)をイソフェンホス(ポリエチレングリコール 400 に溶解)に、妊娠 6 日から 15 日まで、1 日に 5 時間、0、0.3、1.0、3、10 mg/kg 体重/日の用量で経皮暴露した。暴露部位(刈毛)は、各暴露時間後に毎日、石けん水で洗浄した。動物の首は、固定した。妊娠 20 日に、母動物を安楽死させ、胎児を帝王切開で摘出した。妊娠中の体重増加の減少が、暴露期間中と暴露期間後に、10 mg/kg 体重において観察された。この投与用量の母動物には立毛(ruffled fur)も認められた。 10 mg/kg 体重において、母動物あたりの平均胚・胎児死亡数がわずかに増加したが、胚・胎児死亡がみられた母動物の百分率には、有意な上昇はみられなかった。検査した他の指標、すなわち妊娠率、平均着床数、平均胎児数、胎児体重、胎盤重量、発育不良胎児の頻度および骨格変異の発生率については、投与に関連した影響は見出されなかった。胎児の奇形は対照群を含むすべての試験群で認められたが、概ね用量依存性ではなかった。10 mg/kg 体重でのみ認められ、より低い用量の群や対照群にはなかった異常は、同腹の3 胎児にみられた終脳形成不全や詳細不明の眼の奇形を呈する複合奇形であった。特にこれらの所見が、化合物によって誘発されたものとは考えられなかった。本実験の条件においては、イソフェンホスは、10 mg/kg 体重の用量で母体毒性は認められたが、催奇形性は陰性であった(Schlüter 1981)。

1群22-25 匹の妊娠ラット(Long Evans FB30 系)を、吸入チャンバー中でイソフェンホス(ポリエチレングリコール 400 とエタノールの 1:1 混合物を用いて調製)のエアロゾルに妊娠 6 日から 15 日まで暴露した。暴露は毎日 6 時間、チャンバー内の実測濃度で 0、 0.25、 0.75、または 3.1 mg/m3 air で行った。97%を超える粒子は、ラットの吸入可能な粒子径の範囲内であった。妊娠 20 日に母動物を安楽死させ、外表、骨格、および内臓の検査を行うために胎児を摘出した。母体毒性は見出されなかった。妊娠率、平均着床数、平均吸収胚数、平均胎児数、胎児体重および発育不良の胎児の頻度に悪影響はなかった。3.1 mg/m3 air で胎盤重量の増加が認められたが、生物学的意義は疑わしく、胚毒性作用が全くないことから、投与に関係するものではないと考えられた。骨格および内臓の奇形発生率に、用量に関連した作用はなかった。本データに基づくと、イソフェンホスは本実験の条件下においては、催奇形性は陰性であった(Schlüter and Thyssen 1981)。

ウサギ(原文、19ページ)

妊娠ウサギ(Himalayan) 群 (1 群 11-13 匹) に、イソフェンホスを妊娠 6 日から 18 日まで、0、1、2、または 5 mg/kg 体重/日で経口投与した。母動物は妊娠 29 日に安楽死させ、子宮内容物を検査した。

¹ 原文"rasorptions"は、resorptionsのスペルミスと解釈した。

胎児は外表、骨格および内部器官の奇形の検査を行った。

化合物に関連した死亡と毒性徴候(下痢)は、5 mg/kg 体重で認められた。投与期間における妊娠中の体重増加量の顕著な減少(用量依存性でない)はすべての投与群で起こった。2 mg/kg 体重では、13 匹のうちの1 匹が流産した。対照群と各投与群との間に、妊娠率、胎児数、平均着床数、平均吸収胚数、性比、胎児体重、胎盤重量および発育不良の胎児の頻度に有意な差はなかった。"軽度の骨格の変異"は、対照群あるいは投与群のどの胎児にもみられなかった。本実験で得られた唯一の奇形は、5 mg/kg 体重の胎児における、両前肢の関節拘縮(arthrogryphosis)であった(Machemer 1975)。

<u>変異原性試験</u>(原文、20 ページ)

類似しているが別の 2 つの研究において、イソフェンホスを 2 つの微生物学的試験系 (Rec アッセイと復帰突然変異試験) により変異原作用を評価した。rec アッセイでは、枯草菌 Bacillus subtilis N1G17 株、N1G45 株、 H 17 株、M 45 株を指標微生物に用いた。復帰突然変異試験では、ネズミチフス菌 Salmonella typhimurium TA 1535 株、TA 1537 株、TA 1538 株、TA 98 株、TA 100 株と大腸菌 Escherichia coli WP2 hcr 株を用いた。復帰突然変異試験は、哺乳動物代謝活性化系 (フェノバルビタールあるいはアロクロール 1254 で誘導されたラットあるいはマウス肝臓の S-9 ホモジネート) の有りまたは無しで、rec アッセイでは、活性化系非存在下で実施した。これらの実験条件下において、希釈していないイソフェンホスは、rec アッセイと復帰突然変異試験のそれぞれにおいて、0.02 ml/disc と 5000 μ g/plate (Shirasu et al 1980)、あるいは 300 μ g/disc と 1000 μ g/plate (Inukai and Iyatomi 1977) の濃度まで変異原性がないことが示された。変異原性反応は、mitomycin C、9-amino-acridine HCl、furylfuramide、acetylaminofluorene、beta-propiolactone といった、いくつかの陽性対照物質において認められた (Inukai and Iyatomi 1977; Shirasu et al 1980)。

ネズミチフス菌 S. typhimurium TA 100 株、TA 1537 株、TA 98 株を用い、S-9 mix の有無で 3150 μ g/plate までの濃度で行われた別の Ames 試験においても、イソフェンホスに変異原性がないことが確認された(Oesch 1977)。

優性致死試験では、1 群 20 匹の雄 NMRI 系マウス(10 週齢)にイソフェンホスを 0 あるいは 15 mg/kg 体重を単回、強制経口投与した。各雄と 3 匹の未投与の雌マウスと交配した。雌は、8 週間にわたって毎週新しく置き換えた。雌は妊娠約 14 日目あるいは、雄と分離した 14 日目に剖検し、検査のために子宮を摘出した。投与した雄は、毒性症状を全く示さなかった。対照群と投与群では、受精率、生存着床と死亡着床について有意な違いはなかった。着床前胚死亡率(黄体数と着床数)は、15 mg/kg 体重において投与後 1 週間の間、有意に上昇したが、その後はなかった。報告では、投与群に認められた着床前胚死亡率の値は"当該系統において完全に正常の範囲内である"と述べられていた(Machemer 1973)。

発がん性試験(原文、21ページ)

[&]quot;長期試験"を参照。

神経毒性試験(原文、21ページ)

雌ニワトリ(原文、21ページ)

1 群が概ね 10 羽の成熟雌ニワトリ(15-18 月齢)にイソフェンホス原体を急性経口投与あるいは腹腔内投与した。経口および腹腔内投与の LD50 は、それぞれ、21 mg/kg 体重 と 11.4 mg/kg 体重 であった。6 週間の曝露後観察期間において、投与動物では、遅発性の神経毒性症状は観察されなかった。アトロピン(50 mg/kg 体重)を腹腔内に前投与した雌ニワトリでは、イソフェンホスの LD50値が 74 mg/kg 体重に上昇した。イソフェンホスを 20 mg/kg 体重経口投与して生存した 5 羽とアトロピン投与をして 74 mg/kg 体重の投与で生存した 6 羽について、投与 21 日後に屠殺して、脳、脊髄および末梢神経の組織病理学的検査を行った。これらのニワトリにおいて、検査したいずれの神経組織において、本化合物に関連した形態学的変化や正常との違いはみられなかった。350 mg/kg体重の TOCP を経口投与された雌ニワトリは、典型的な神経毒性症状を呈し、 脊髄と座骨神経の神経繊維変性を示した(Kimmer le 1972; Cherry et al 1972)。

解毒剤(antidotes)試験(原文、21ページ)

2 つの個別の試験において、雄ラットに腹腔内投与で、アトロピン硫酸塩(50 mg/kg 体重)、2-PAM (50 mg/kg 体重)、トキソゴニン(20 mg/kg 体重) を 1 つあるいは組み合わせて(アトロピンと、PAM もしくはトキソゴニン)腹腔内投与を行った:

- a) イソフェンホスを単回経口投与した 45-120 分後(および激しい毒性症状の前) および
- b) イソフェンホスのオキソ体を急性経口投与した5分後で毒性症状の前。

本結果は、本実験の条件下においては、試験した3つの化合物は、イソフェンホスあるいはそのオキソ体の解毒剤としては、いずれも有効ではなかったことを示した(Solmecke and Kimmerle 1972b, Thyssen 1974a)。

100 mg/kg 体重のアトロピン硫酸塩および 20 mg/kg 体重のオビドキシムの、イソフェンホスの 急性毒性量による毒性症状の発現後 (25 分後) における同時腹腔内投与は、LD50 値を 43.1 mg/kg 体重から 84.2 mg/kg 体重に上昇させた。これらの解毒剤の、毒性徴候に及ぼす影響については、データがない (Kimmere and Gröning 1975)。

相乗作用(potentiation)試験(原文、22ページ)

雄ラットにおいて、イソフェンホスとマラチオンもしくはイソフェンホスと EPN の等毒性混合物の実験的に決定した急性経口 LD50 値をその混合物の予期される LD50 値と比較すると、イソフェンホスの急性毒性は、マラチオンによって増強されることが明らかになった。イソフェンホスを EPN と組み合わせると、相加作用(additive effect)を生じた (Solmecke and Kimmerle 1972b)。

雄ラットを用いたさらなる試験(further studies)では、イソフェンホスはフェナミホスやホキシム(すいすれも有機リン殺虫剤)の急性経口毒性を増強しないことが実証された(Thyssen 1976; Thyssen 1977)。

オキソ体の急性毒性試験(原文、22ページ)

ラット(原文、22ページ)

イソフェンホスのオキソ体の LD50 は、雌雄各 6 匹のラットで決定され、表 2 に示した (Thyssen and Kimmer le 1974)。

表 2 ラットにおけるイソフェンホスオキソ体の急性毒性

性別		媒体	LD50
נילבו	小土厂口	沐 [本	(mg/kg 体重)
雄	経口	水 と クレモホア EL	30.8
雌			16.1
雄	腹腔内投与	水 と クレモホア EL	15.9
雌			7.8
雄	経皮	なし	117.6 µl/kg 体重
雌	(24 h)	(希釈なし)	25 μl/kg 体重
雄	経皮	水 と クレモホア EL	97.9
雌	(24 h)		29.5
雄	吸入	エタノール と ポリエチレングリコール	>353 mg/m³ air
雌	(1 h)	400 (1:1)	approx. 353 mg/m3 air
雄	吸入	エタノール と ポリエチレングリコール	>195 mg/m³ air
雌	(4 h)	400 (1:1)	63.8 – 131 mg/m³ air

経口中毒の症状(原文、23ページ)

ラットにおけるイソフェンホスのオキソ体の急性毒性量の投与は、コリンエステラーゼ阻害剤で認められるコリン作動性の症状の典型である症状を引き起こした。これらの毒性症状は投与から 1時間以内に発生し、生存個体では最大 2 日間継続した。致死用量による死亡は、投与後 30 分から 3日間で認められた(Thyssen and Kimmer le 1974)。

雌二ワトリにおけるイソフェンホスのオキソ体の急性 LD50 は、経口経路で >10 <25 mg/kg 体重で、 腹腔投与で 10 mg/kg 体重であった。いずれの投与雌二ワトリにおいても、28 日の暴露後観察期間 にわたって、神経毒性兆候は認められなかった(Thyssen 1974c)。

<u>オキソ体およびイソフェンホスとその代謝物質の混合物における亜急性経口毒性試験</u>(原文、23 ページ)

1 群雌雄 15 匹からなるラット (Wistar II 系) にイソフェンホスのオキソ体 (HOL 0654) (水とクレモホア EL の乳濁液) を連続した 30 日間にわたって、0, 0.2, 0.6 および 1.8 mg/kg 体重を強制経口

投与した。血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性は試験期間を通して5回測定し、試験終了時の剖検において脳コリンエステラーゼを分析した。外見、行動および体重は対照群と同等であった。用量依存性な血漿コリンエステラーゼの阻害(>20%)は、雌雄において投与期間を通して 1.8 mg/kg 体重で、0.6 mg/kg 体重では雄で3週間後のみに、雌で試験3、10、17 および23 日目に認められた。赤血球コリンエステラーゼ活性は、雌雄とも1.8 mg/kg 体重で>20%減少した。概して、血漿および赤血球のコリンエステラーゼの抑制の程度は、雄よりも雌で大きかった。剖検時の脳コリンエステラーゼには、雌雄とも影響はなかった。投与動物に肉眼的病理学的変化はなかった。血漿コリンエステラーゼの無作用量は 0.2 mg/kg 体重であった(Thyssen 1974b)。

雌ウシ(原文、24ページ)

1 群 3 頭の乳牛にイソフェンホス、イソフェンホスオキソ体および des-N-イソプロピルイソフェンホスオキソ体(1:8:1) の混合物で処理したアルファルファペレットを 28 日間、2、6 および 20ppm で 28 日間投与し、組織への残留を分析するために屠殺した。1 頭の乳牛を対照として用いた。全血コリンエステラーゼを 1 週間に 1 回分析した。対照動物や 2ppm の動物と比べると、6ppm 以上の乳牛でより落ち着いた (sedated) あるいは従順な (docile) 様子が認められた以外に、体重、摂餌量および泌乳量に関して有害な影響はなかった。全血コリンエステラーゼ活性の抑制 (>20%) は、20ppm では実験の 14、21 および 28 日目で、6ppm では、21 および 28 日目で起こった。全血コリンエステラーゼの抑制は用量に関連しており、試験期間を通して時間とともに増加した (Strankowski et al 1977c)。

雌ニワトリ(原文、24ページ)

1 群 4 羽の雌二ワトリに、イソフェンホス、イソフェンホスオキソ体および des N-イソプロピルイソフェンホスオキソ体の混合物(1:8:1) を 28 日間にわたって、0, 5, 15, 50 および 150 ppm の濃度で混餌投与し、組織への残留を分析するために屠殺した。50 および 150ppm の両方で体重および摂餌量、並びに 150ppm において産卵数が悪影響を受けた。すべての投与群において、血漿コリンエステラーゼの用量に関連した抑制(22 - 98%) が試験終了時の剖検において認められた(Strankowski 1977)。

ヒトにおける知見(原文、24ページ)

ニンジン種まき機(carrot seed drilling equipment)に取り付けた標準的な塗布器を通じて 7.5% の粒状形態のイソフェンホスをにんじんの種に塗布する 5-11 日間の作業 (1 日あたり概ね 7.5-8 時間、1 回あたり連続した 3 日を超えることはない)に従事した 3 人の男性作業員(標準的な防護服を着用)においては、全血コリンエステラーゼ活性は、2 名の男性と 1 名の女性による対照被験者と比較して、有意な抑制はなかった。報告には、暴露による悪影響や症状に関する記述はなかった。その他の臨床的測定はなされなかった(Bagnall 1976)。

食品中の残留物(RESIDUES IN FOOD) (原文、25ページ)

使用パターン(原文、25ページ)

イソフェンホスは、ハムシ科(Diabrotica spp.) やコメツキムシの幼虫(wireworms)、コガネムシ幼虫(chafer grubs)、野菜の害虫(vegetable flies)、ノミトビ甲虫(flea beetles)といった土壌昆虫に対して優れた活性をもつ殺虫剤である。コロラドハムシ、さらにニカメイガといった葉食性の害虫に対して高い効果を有する実績がある。

本化合物は接触および消化中毒剤として作用する。化合物は根浸透性効果、すなわち有効成分が植物の根で吸収され、植物中の限定された場所(limited degree)に転移する作用を有している。

有効成分は、長い活性残留と土壌中の良い分散性が特徴である。数々の試験において、イソフェンホスは、種子処理や顆粒状としての利用や乳剤処方として用いられるかどうかにかかわらず、概して優れた農作物植物耐性を示している。イソフェンホスは乳剤、顆粒状、種子粉衣粉の剤形がある。

イソフェンホスは主として、条(畝) (row) において播種時あるいは直後に利用される。米国では、2つの使用法がトウモロコシのためのみに登録されている。農作物、害虫そして推奨あるいは登録された供与量率(registered dose rates) を表3に示した。

表 3 イソフェンホスの推奨散布量

農作物	害虫	剤形	用量(有効成分)
タマネギ、ニンジン、アブラナ 科葉菜	野菜の害虫 (vegetable flies)	GR	1.5-2.5 kg/ha条(in row)
タマネギ	タマネギの害虫 (onion fly)	GRおよびEC	5 kg/ha 全体に散布もしくは噴霧 0.076 g/m 条(in row)
アブラナ科葉菜	キャベツ根の害虫 (cabbage root fly)	GRおよびEC	0.05 % a.i. (at 100 cm3/株 移植後、土壌灌注として)
			0.0375-0.075 % a.i. で 0.0375-0.15g/m条(in row)
じゃがいも	コメツキムシの幼虫 (wireworms)	GR	5 kg/ha 全体散布 植付前
トウモロコシ	ハムシ科 (Diabrotica spp.)	GRおよびEC	0.11 g/m条(in row)、播種時に+ レイーバイ(lay-by)処理 (50 cm 畝間)
オイルシード、セイヨウアブラナ、スイード(swedes)、マロウステムケール、カブ	ノミトビ甲虫(flea beetles)	種子粉衣粉	12-16 g/kg seed 種子処理

農薬の作物試験(SUPERVISED TRIALS)から得られた残留物(原文、26 ページ)

試験は、カナダ、欧州、米国の各地で様々な植物を用いて行われた。イソフェンホスの推奨量、 いくつかのケースでは若干高めの用量が処理された。

欧州の試験において、イソフェンホスとイソフェンホス酸素類似体(IOA)が分析され、米国では、des-N-イソプロピルイソフェンホス(DNI)とdes N-イソプロピルイソフェンホス酸素類似体(DNIOA)も追加的に分析された。推奨された農薬最終使用時期の収穫前日数(pre-harvest interval)に基づく散布では、アブラナ科植物(brassicas)の油糧ナタネ(oilseed)、ナタネ野菜(rape)、根および塊茎野菜²における残留は低く、推奨される収穫前処理時期において、概ね検出限界程度であり、乳熟あるいは完熟ステージのトウモロコシの穀粒で検出されたものと同程度であった。しかしながら、青刈茎葉における残留は 2 mg/kgほどあった。タマネギやバレイショも、検出可能な残留を含んでいた。全ての農作物において、残留物の大部分はイソフェンホスとIOAであった。

アブラナ科葉菜(原文、26ページ)

芽キャベツに、定植直後あるいは1日後に、 $0.05\,g\,a.\,i.$ /株の薬量で土壌灌注処理した。処理99–119日後、残留物は検出されなかった(Bayer 1978)。 サボイキャベツ、ホワイトキャベツおよびカリフラワーに、それぞれイソフェンホスを畝内($10\,cm\,em\,c\,0.075\,g\,a.\,i.$ /m)または全面処理($1.5\,to\,3\,kg\,a.\,i.$ /ha)処理した。試験は、ドイツ連邦共和国(FRG)と英国で実施され、結果を表 $4\,c.$ にまとめた (Bayer 1973–74, 1977)。

セロリ(原文、27ページ)

オフタノール乳剤 (200g/L) を、定植 1 日前に 4 kg a.i./ha の割合で土壌処理した。投与 84-90 日後に試料採取し、イソフェンホスと IOA を分析した。残留は定量限界未満であった(0.01 mg/kg) (Nether lands 1981)

トウモロコシ (原文、27ページ)

農薬の作物残留試験が1979年と1980年に米国の各州で実施された。

AMAZE 15 粒剤 もしくは 20 粒剤 を定植時に 15cm幅で畦内処理することに加えて、4 葉期に両側処理 (double side dress) もしくは草丈が 45cmに達した時に植物の根元に帯状処理 (band treatment) のいずれかを実施した。すべての処理において 0.19~g~a.i./mの用量で散布した (2.5~kg~a.i./halc) 相当)。青刈茎葉 (forage)、穀粒、乳熟期の穂軸と殻、そして植物の乾燥部分から試料採取した。イソフェンホスと 3つの代謝物質について残留分析した。各化合物の定量下限値は 0.01~mg/kgであった。

² 専門家コメント:わが国の分類では併せて根菜でよい

³ 専門家コメント: デントコーンまたは飼料用トウモロコシである可能性が高い。

⁴ 専門家コメント: おそらく粒剤 (15%または20%)

表 4 アブラナ科葉菜におけるイソフェンホスの残留(ドイツ(FRG))

				農薬散	布	٦	下記の処理後日数での残留量*1 (mg/kg)						
農作物	国	年	No.	散布量 (kg a.i./ha)	剤形	0また は42	49	55-56	60	64-70	80-87		
キャベツ	FRG	1974	1	3 kg/ha	5 G		0.01			0.01	<0.01		
	FRG	1974	1	"	5 G		0.08			0.02	0.01		
サボイ	FRG	1974	1	″	5 G		<0.01			<0.01	<0.01		
	FRG	1977	1)0.075 g/m	500 EC	0.02		0.01		0.01	<0.01		
	FRG	1977	1)条(in row)	500 EC	0.12		0.03		0.02	<0.01		
	FRG	1977	1)	500 EC	0.09		0.03		0.02	0.01		
キャベツ	UK	1974	1	1.5 kg/ha	5 G					0.007			
	FRG	1973	1	2.5 kg/ha	5 G				0.1		0.01		
ホワイト	FRG	1973	1	2.5 kg/ha	5 G				0.06		0.03		
	FRG	1973	1	2.5 kg/ha	5 G				80.0		0.02		
カリフラワ	FRG	1977	1	0.075 g/m	500 EC	0.11		0.04		<0.01	<0.01		
_													
	FRG	1977	1	0.075 g/m 条(in row)	500 EC	0.01		<0.01		<0.01			
	FRG	1977	1	0.075 g/m 条(in row)	500 EC	0.02		<0.01		<0.01	<0.01		
	FRG	1973	1	2-2.5 kg/ha	5 G			<0.01		<0.011	<0.01		
								*2		*1	*3		

^{*1} イソフェンホスとその酸素類似体の合計;

イソフェンホス、IOA、DNIOAは茎葉(forage) 中に検出された。結果を表 5 にまとめた。DNIOAの残留は 0.01 から 0.08 mg/kgで、平均は 0.04 mg/kgであった。穀粒のタイルミルクステージ(tilemilk) や乾燥ステージのいずれにおいても残留は検出されなかった。穂軸における残留は定量限界以下であった(総残留量 <math><0.02 mg/kg)。殻における残留は、全ての処理回数と生育時期において、0.2 mg/kg より少なかった (Mobay 1979-80)。

スイートコーン(原文、28ページ)

試験区には、定植時に15cmの帯状処理し、4から8週後までに、植物の根元に15cmの帯状処理もしくはレイバイで(at lay by)基部へのスプレー散布(basal spray)⁷のいずれかを行った。オフタノール6ECと15G薬剤®を試験に用いた(Mobay 1978a)。

有効成分を用量 0.19 g/m で散布した (3.72 kg a.i./ha に相当)。残留物(親化合物と3つの代

^{*2 3} つの異なる処理区(different plots)から得たサンプルの分析による結果;

^{*3 6} サンプルの分析による結果: FRG: ドイツ連邦共和国

⁵ 専門家コメント:乳熟期にtileが付いているので乳熟期のある時期と考えられる。

⁶ 専門家コメント: 枯凋期または完熟期・過熟期あたりが該当すると推察される。

⁷ 専門家コメント:後の文章から粒剤の処理方法(乳剤の処理をbandとしている)を示していると推定されるが、確実なことは不明。

⁸ 専門家コメント: おそらく乳剤 $(6\,g/L)$ と粒剤 (15%)。ただし、6g/Lは含有量が少ないので「g」でないかもしれない。

謝物質) は、乳熟期の 10 個の粒穀試料において、それぞれ分析した。酸素類似体は 2 回が検出された $(0.02 \text{ mg/kg} \ge 0.05 \text{ mg/kg})$ 。その他の残留物は定量限界以下(すべての化合物で 0.01 mg/kg)であった。乾燥した穀粒からは残留物は検出されなかった(3 試料)。

青刈と乾燥した茎葉を分析し、イソフェンホスとIOAの残留量を表5にまとめた。乳熟期の穂軸には、酸素類似体(0.02 mg/kg)を除き、残留物は検出されなかった。酸素類似体は乳熟期の外皮のみで検出された(最大0.16 mg/kg)。乾燥した外皮には、IOAとDNIOAの両方が含まれて(残留して)おり、それぞれ最大量で0.27 mg/kg と 0.02 mg/kgであった。

タマネギ(原文、28ページ)

1978 年に米国の各地の 17 の試験区において、イソフェンホスの製剤(粒剤(15 %、10 %、または 5%)、乳剤(4 g/L) ⁹を 0.1 g a. i. /mの散布量で、定植時に畝間処理した。用量は、条間(30 to 100 cm)に応じてkg/na¹⁰で表現された(Mobay 1978b)。成熟球根と未成熟球根の両方を試料採取し、イソフェンホス、IOA、DNI、DNIOAを分析した。残留物は球根において概ね低かった。

DNI と DNI OA は、1 試料のみ検出され、それぞれ 0.01 mg/kg と 0.08 mg/kg であった。農薬の作物残留試験はドイツ連邦共和国、フランス、オランダでも実施された。粒剤 (5%) 5 と 乳剤 (500g/L) の 5 kg a. i. /ha 相当量を播種前日あるいは 4 葉期に処理した。処理 92 から 158 日後に試料採取し、イソフェンホスおよび IOA を測定した (Bayer 1972–73, 1975, 1978)。米国と欧州における試験結果を表 6 に示した。

⁹ 専門家コメント:含有量が少ないので「g」でないかもしれない。

¹⁰ 専門家コメント: おそらく「ha」の間違い。

TABLE 5. (米国における)飼料用トウモロコシ、スイートコーンにおけるイソフェンホスの残留

				農薬散布			下	記の処理後	日数での青	/kg)	kg)		
農作物	国	年	No.	散布量 (kg a.i./ha)	剤形	14-15	20	25-26	29–31	35–39	42-45	55–69	in dry forage
デントコーン	米国												
	インディアナ	1980	2	2.5	15 G	0.03			0.02		0.02		
						0.141			0.071		0.11 ¹		
	"	1980	2	2.5	15 G					0.05		0.04	0.04
										0.14 ¹		0.19 ¹	0.11 ¹
	"	1980	2	2.5	20 G					0.03		0.07	<0.01
										0.11 ¹		0.23^{1}	<0.011
	ネブラスカ	1979	2	2.5	20 G	<0.01			<0.01		<0.01	<0.01	<0.01
						<0.01 ¹			<0.01 ¹		<0.01 ¹	<0.01 ¹	<0.011
	"	1979	2	2.5	15 G	<0.01			0.02		<0.01	<0.01	<0.01
						< 0.01 ¹			0.01		<0.01	<0.01	<0.01
スイートコーン	米国												
	ミズーリ	1978	2	3.72	6 EC				0.22				
									0.74 ¹				
	オレゴン	1978	2	3.72	6 EC		<0.01		<0.01		<0.01	<0.01	<0.01
							< 0.03 ¹		0.03^{1}		0.041	0.03^{1}	<0.01 ¹
	ネブラスカ	78	2	3.72	6 EC	7.86		0.01			<0.01		0.04
						9.26 ¹		0.25 ¹			0.06 ¹		0.05^{1}
	テキサス	1978	2	3.72	6 EC	0.2		0.05		0.08			0.04
						2.09 ¹		1.61 ¹		1.99 ¹			0.07^{1}
	フロリダ	1978	2	3.72	6 EC	0.03			0.02		0.04		<0.01
						0.75 ¹			1.37 ¹		0.671		0.071
	ミズーリ	78	2	3.72	15 G	0.94			0.07				0.1
						0.74 ¹			0.231				0.19^{1}

表 5 続き

				農薬散布			下記の処理後日数での青刈茎葉での残留量(mg/kg)						
農作物	玉	- 年	No.	散布量 (kg a.i./ha)	剤形	14–15	20	25–26	29–31	35–39	42-45	55-69	in dry forage
	オレゴン	1978	2	3.72	15 G		0.02		0.02		0.02	<0.01	<0.01
							0.08^{1}		0.08^{1}		0.06 ¹	0.06	0.011
	テキサス	1978	2	3.72	15 G				0.01	0.03			0.05
									0.721	1.04 ¹			0.15 ¹
	フロリダ	1978	2	3.72	15 G								<0.01
													0.04 ¹
	ミズーリ	78	2	3.72	15 G	0.39			0.03				<0.01
						0.87 ¹			0.14				0.11

1 イソフェンホス酸素類似体の残留

表 6 タマネギにおけるイソフェンホスと酸素類似体の作物残留試験

化合物	残留量(mg/kg)	試料数
イソフェンホス	< 0.01	12
	< 0.05	0
	< 0.1	1
	< 0.2	1
	< 0.6	3
IOA	< 0.01	4
	< 0.05	8
	< 0.1	2
	< 0.2	2
	< 0.6	1
イソフェンホス+	< 0.01	2
IOA 1	< 0.05	4
	< 0.1	3

1 欧州で実施された結果

成熟タマネギにおける総残留量は、常に 1mg/kg を下回っていた。未成熟タマネギにおける残留分析は2か所で行い、結果は以下の通りであった。

イソフェンホス - 0.32 と 0.95 mg/kg;

イソフェンホス酸素類似体 - 0.18 and 0.26 mg/kg。

ナタネ(原文、30ページ)

1973-74 年に、ナタネ(春播きおよび秋播き品種)にイソフェンホス(BAY 6643 B)を 15 g/kg(種子重量あたり)ので種子粉衣処理した。試料はドイツ連邦共和国の様々な場所で採取された。13 試験すべてにおいて、残留は検出限界以下(0.01 mg/kg)であった(Bayer 1974a)。

1989 年にカナダの 3 ヶ所で、ナタネの 3 品種に対して農薬の作物残留試験が実施された (Mobay 1980a)。播種前にAMAZE 40% を 25 g a. i. /kg (種子重量あたり) の濃度で種子粉衣処理した。種子は種子を油脂でコーティングした後に、乳剤 (formulation) あるいは粉剤のいずれかで 11 、処理した。処理 94–113 日後に、収穫種子のイソフェンホス、10A、DNI、DNIOAの分析を行った。有効成分とその代謝物質の残留量は定量限界未満であった (0.01–0.02 mg/kg)。

根菜類と塊茎野菜(原文、31ページ)

根セロリ(原文、31ページ)

1978 年、オランダの 2 ヶ所でオフタノール乳剤(200g/L)を根セロリの定植前に 4 kg a. i. /ha 処理して農薬の作物残留試験が実施された。成熟した作物は処理 158 日後に採集した。イソフェンホスの残留は検出されなかった (Nether lands 1981)。

バレイショ(原文、31ページ)

ドイツ連邦共和国における試験では、イソフェンホス (粒剤 5%) 5 kg a. i. /ha を定植前に土壌混和処理した。処理 110 日後、塊茎から 0. 11 mg/kg の残留が検出された(分析前に洗浄、Bayer 1973)。

スペインの3つの異なる場所で、バレイショ畑にイソフェンホスを処理した。定植時に、2.5 kg a.i./ha の濃度で全面処理(broadcast applications)を行った。処理 111、112、159 日後の収穫期に試料採取したところ、その残留量は、それぞれ 0.45、0.04、0.05 mg/kg であった(Bayer 1980)。

ルタバガ(Swedes) とカブ(原文、31ページ)

-

¹¹ 専門家コメント: Amaze 40% (剤形不明) のことを製剤 (formulation)、原体 (有効成分) をpowder としているのかもしれない。

オフタノール Γ^{12} を 16 から 20 g ai/kg(種子重量あたり) で種子粉衣処理した。ドイツ連邦共和国の8 の試験区(plot) Γ^{13} から、ルタバガの場合は播種 109-179 日後に、3 つの試験区のカブは播種から89-103 日後にサンプルを取得した。茎葉部と根部は分けて分析した。(イソベンホスの)残留は検出されなかった(Γ^{12} 0.01 mg/kg)(Bayer 1974-76)。

後作物に対する土壌残留の利用性14(原文、31ページ)

フェニル環の炭素を 14 Cで標識したイソフェンホス 15 を 5.6~kg~ai/haの濃度で処理した砂土に、処理 3.5~r月後にコムギ、未成熟豆類(green beans)、テンサイ(sugarbeet)を後作物として、栽培した。 (Kurtz 1977)。とうもろこしは、このイソフェンホス処理土壌における前作 16 として用いた。この後作物を栽培開始 17 時には、土壌にはおよそ 4~mg/kgのイソフェンホスが残留していた。後作物は、誌栽培開始から 2.8、 32~ 週後に試料採取した。収穫時、サヤエンドウでは 8 週間後、テンサイとムギでは 32~ 週後に、作物の様々な部位における残留を測定した。いずれの作物からもdes-N-isopropylイソフェンホスは検出されなかった。

表 7 イソフェンホス処理土壌で栽培した後作物中から検出されたイソフェンホス等の残留!

農作物	サンプル	残留物(mg/kg)		
		I	IOA	DNIOA
サヤインゲン	茎葉(forage)	< 0.01	0.05	< 0.01
テンサイ	根	0.04	0.02	< 0.01
	地上部	< 0.01	0.02	0.06
コムギ	穂	< 0.01	0.24	0.03
	わら	0.14	0.79	0.2
	茎葉(forage)	0.05	1.08	0.23

1 処理量: 5.6kga. i./ha

後作物圃場の実験において、コムギ、オートムギあるいはソルガム、ホウレンソウ、カブ¹⁸およびダイズを前年にイソフェンホスを処理した試験区で栽培した。試験区は以前に性能試験¹⁹のために用いられていたため、慣行の農法で収穫されていた。輪作作物の作付けは処理後 214-390 日の範囲であった。イソフェンホス粒剤(AMAZE 20 G)は、畝内に 18cm幅で 1.2 から 1.5 kg a.i./ha 相当(全面土壌混和処理後鎮圧)、または畝間にイソフェンホス(乳剤(6g/L)または粒剤(20%))

¹² 専門家コメント:イソフェンホスと別の化合物との混合剤。

¹³ 専門家コメント: Plotは一般に個別の処理区のことであり、Fieldを使うのが正しい。

¹⁴ 専門家コメント:意訳をすれば、「農薬の後作残留」。

¹⁵ 専門家コメント:原文は、ring-μL(14C)-isofenphosであるが、μLの意味は不明。

¹⁶ 専門家コメント:後作物を栽培する前の作物。すなわちイソフェンホスを処理した際に栽培している作物と推察される。

¹⁷ 専門家コメント: 3 作物ともに播種と考えられるが、てんさいだけは移植の可能性があるため、この表現とした。

¹⁸ 原文 "spinach turnips" は spinach と turnipsの間のカンマが抜けているとみなした。

¹⁹ 専門家コメント:薬効薬害試験の可能性が高い。

を 1.1 to 2 kg a. i. /ha相当(全面処理)のいずれかを処理した 20 。後作物の作付前に、圃場はロータリー耕またはディスクハローされた(rototilled or disced)。作物は前作の作条の向きとは直交するように作付られた。サンプリングの均一性を保証するため、作条からすべて収穫した。収穫した作物はイソフェンホス、IOA、DNI、DNIOAOOIOA、DNI、DNIOAOOIOA0 DNI、DNIOAOOIOA0 DNI、DNIOAOOIOA0 是を表 8 と表 9 に示した。

表8 穀類(コムギ、オートムギ、ソルガム)後作物におけるイソフェンホスの残留

農作物	所在地	散布量	作付け禁止		残留(mg/k	g¹)
辰TF100	(米国)	(kg a.i./ha)	期間(日)	茎葉	穀物	わら
冬小麦	カンザス	1.5	77	<0.01	<0.01	<0.01
ソルガム	テキサス	1.2	214	<0.01 ²	<0.01	0.02
				<0.03³		
春小麦	カンザス	1.5	295	0.064	NA^5	NA
				0.02^{6}		
春小麦	ネブラスカ	1.5	350	<0.014	<0.01	<0.01
				<0.016		
オートムギ	イリノイ	1.2	362	<0.014	<0.01	<0.01
				<0.016		

¹ イソフェンホス、IOA、DNI、DNIOAの合計をイソフェンホス相当として換算: 2 未成熟作物、作付け42日後;

表9後作物におけるイソフェンホスの残留

農作物	所在地	散布量	作付け禁止	残留
	(米国)	(kg a.i./ha)	期間(日)*	(mg/kg¹)
ホウレンソウ	アリゾナ	2	279	<0.01
ホウレンソウ	アリゾナ	2	279	<0.01
カブ地上部	カンザス	1.5	316	<0.01
ホウレンソウ	ネブラスカ	1.5	363	<0.01
カブ地上部	ネブラスカ	1.5	363	<0.01
カブ地下部	アリゾナ	2	279	<0.01
カブ地下部	アリゾナ	2	279	<0.01
カブ地下部	カンザス	1.5	316	<0.01
カブ地下部	ネブラスカ	1.5	363	<0.01
ダイズ	カンザス	1.5	295	0.03
ダイズ	ネブラスカ	1.5	363	<0.01

²⁰ 専門家コメント: 原文(Treatment was with either AMAZE 20 G in an 18cm band over the row at 1.2 kg a.i./ha to 1.5 kg a.i./ha broadcast equivalent-with presswheel incorporationor with AMAZE 6 E or 20 G applied in furrow at 1.1 to 2 kg a.i./ha broadcast equivalent.)中、presswheel incorporationの意味は不明。

³ 未成熟作物、作付け57日後; 4 未成熟作物、作付け45日後; 5 NA 分析に用いる未成熟な作物はなし;

⁶ 成熟作物 作付け60日後.

ダイズ イリノイ 1.14 390 <0.01

1 イソフェンホス、IOA、DNI、DNIOAの合計をイソフェンホス相当として換算

試験を行ったすべての輪作作物の残留は、主にイソフェンホスと IOA で<0.05 mg/kg であり、ほとんどは <0.01 mg/kg であった。4 つの成熟した穀物中で、検出可能な残留はなく、わらで、1 つの試料においてのみ 0.02 mg/kg が検出された。5 種類の野菜では、ダイズにおける種子(1 試料)と乾燥した蔓(2 試料)からのみ残留が検出(0.01 mg/kg) された。これらの結果から、最大2 kg a.i./haの量でイソフェンホスを 9 ヶ月かそれ以前に処理した農耕地で栽培した穀物、野菜、根菜や油科種子作物には、イソフェンホス残留は僅かまたは検出されないと推定された。

残留物の運命(原文、34ページ)

概評(General comments) (原文、34ページ)

イソフェンホスの分解と代謝が、動物、植物、土壌、水そして冷凍保存期間において試験された。 構造式、化学名、略号とそれら分解生成物生成の場を図2に示した。動物(A)、植物(P)、土(S)におけるイソフェンホスの代謝経路を図3に示した。

植物中(原文、34ページ)

イソフェンホスの代謝は、野外と温室の両方で、フェニル環の炭素を¹⁴Cで標識したイソフェンホスを処理した土壌を用いて栽培したトウモロコシを用いて試験された(Stanleyら 1977)。

野外試験では、放射性物質で標識されたイソフェンホスは乳剤(6g/L)を準備し、5.6 kg ai/ha(およそ 4 mg/kg 土壌)の用量で、桶(tub)内の土壌に混和した。スイートコーンをその土壌に植付けた 21 。地上部を植え付け 28、56、94 日後に収穫した。94 日 目の作物は、研究室で粒穀、皮、葉柄に分割した。

温室試験では、放射性物質で標識されたイソフェンホスを 4 mg/kgの濃度で土壌に混和した。土壌はポットに詰め、(飼料用)トウモロコシを植え付けた。トウモロコシは処理 141 日後の成熟時に収穫し、他の試験と同様に分割した。根部(試料)は、土壌粒子を除去するため、水で洗浄した。

トウモロコシの葉柄において同定された化合物は、それらの相対量は植物の成熟に伴って変化したが、質的には試験期間中同じであった。

-

²¹ 専門家コメント:おそらく播種。

Figure 2 Isofenphos, its degradation products and their occurrence

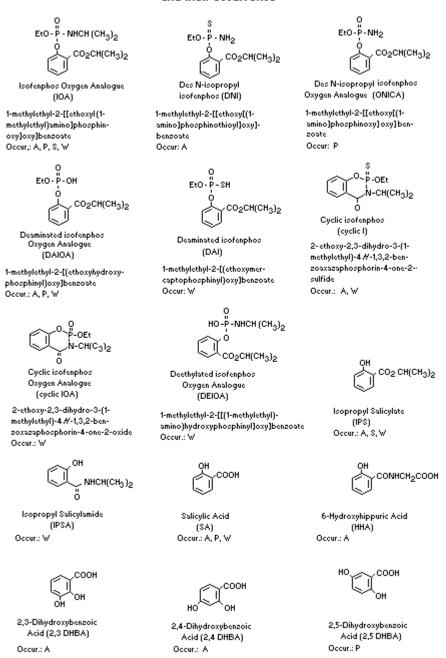


図2 イソフェンホス、その分解生成物とその生成の場2

²² 専門家コメント:生成の場 --A:動物、P:植物、S:土壌、W:水

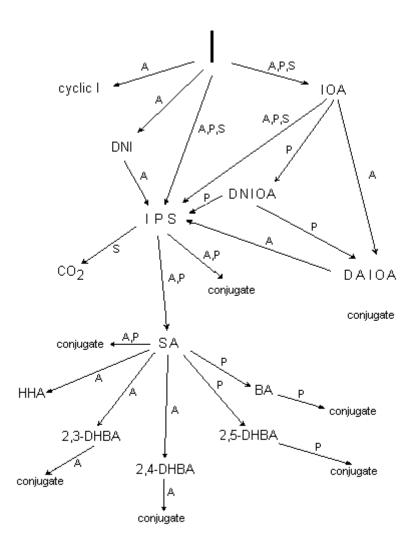


図3 動物(A)、植物(P)、土(S)におけるイソフェンホスの代謝経路

放射能の70%以上は抱合しない状態で存在し、植物体の28日および56日トウモロコシの葉柄試料からメタノールークロロホルム抽出により容易に抽出されたが、94日トウモロコシ茎では、加水分解なしでは、わずか19%の放射能が有機溶媒可溶性であった。野外²³で栽培したトウモロコシ葉柄中のイソフェンホスと代謝物質における放射能分布を表10に示した。

-

²³ 野外でも圃場ではなく、Tubに土壌を詰めている。

表 10 野外で栽培したトウモロコシ茎中のイソフェンホスとその代謝物質における放射能分布

	試料部位	放射能分布(%)						
		有機/水性 抽出物 ²⁴ (Organic/Aqueous Extract)		水/固体 画分 酸性遊離物 (Water/Solid Fractions Acid release				
		I	IOA	DNIOA	SA	DBHA	DAIOA	Unk.
28	葉柄	19	52	3	nd	nd	nd	nd
56	葉柄	8	63	6	<1	12	<1	2
94	葉柄	2	15	2	5	35	3	5
	穂軸	0	17	0	nd	nd	nd	nd

nd: 検出されず、Unk.: 未同定

主要な有機可溶性代謝物質はイソフェンホス酸素類似体であったが、イソフェンホスと des N-イソプロピルイソフェンホス酸素類似体も検出された。トウモロコシ葉柄の水画分と土壌画分(aqueous and soil fractions)の酸加水分解物は、遊離の 2,5-ジヒドロキシ安息香酸(DHBA)、 SA および DAIOA であった。

植物の成熟に伴い、DHBA は主要な代謝物となった。皮と穂軸の試料において同定された成分は 10A であった。

穀粒の有機可溶性画分にはわずかな放射能しかなく、十分な同定はできなかったが、完全なリン酸エステル²⁵が、植物全体で放射能の 6.1%を占める穀粒の総残留量の 4%以上存在していることはない。温室で成熟期まで育てたトウモロコシ組織における放射能濃度とその分布は、野外での研究結果と同様であった。同定された化合物は全く同じであった。

温室で、バミューダタマネギを 4 mg/kgのフェニル環の炭素を¹℃で標識したイソフェンホスを入れた土壌で 60 日間と 91 日間栽培した。収穫した植物は、地上部(土壌位置より上)と球根に分割した(Stanley 1977a)。成熟した植物では、主に植物部位の重量変化の結果として、60 日の植物と比較して、(91 日の植物における)残留濃度は地上部で増加し、球根で低下した。

各サンプルの 84%以上の放射能が混合 (blending) 26 と酸加水分解で抽出された。地上部の 80%以上と球根の 50%以上の放射能が有機溶媒可溶性で、これは抱合していない残留物であることを示している。

²⁴ 専門家コメント:実際の抽出方法が不明であり、正確に和訳できない。下の記述から推測すると、おそらく、Organic/Aqueous Extractが有機溶媒・水の液液分配における有機溶媒画分。Water/Solid Fractions Acid releasedがその後水画分(土壌を含む)を酸抽出したもの。しかし、水画分と土壌を混ぜて分析することはあり得ないので、下の文章も理解しがたい。SolidやSoilは有機溶媒抽出の際の残渣と考えるのが妥当のように思われる。

²⁵ 専門家コメント:イソフェンホスを含む複数の代謝物のことを示すと推察される。

²⁶ 専門家コメント:おそらく液液分配のこと。

混合後 (after blending) において有機溶媒可溶性画分中に検出された化合物はイソフェンホス、 10A、DN10Aであった。10Aは地上部と 91 日後の球根中の主要な化合物で、それぞれ総放射能の 78-79% と 35%であったが、イソフェンホスと10Aの比率 27 は、60 日後の球根で 44% と 24% であった。DN10A は全試料にわずかに存在し、両栽培期間において球根(<1%) と地上部(2-3%) であった。有機溶媒抽出における水溶性画分 28 の酸加水分解物は、サリチル酸(1 to 2%) と未知物質(<1 から 3%) であった。 100 プレートの原点に残った放射能(<10 to 12%0 は非常に極性の高い化合物であるか、もしくは不連続のスポットではなく筋状に 29 存在することを示唆した。

有機溶媒抽出後の残渣における放射能は、60 日後と 91 日後の試料における総放射能に対して、地上部で 5 から 8%、球根で 14 から 16%であった。残渣の酸加水分解により、メタノールークロロホルム抽出後の残渣に残っていた半分の放射能が遊離された。残渣の放射能については、これ以上の解析(characterized)は行わなかった。

動物中(原文、38ページ)

ブタ(原文、38ページ)

雄ブタの混餌投与試験は、先の"生化学的側面"において記述されている。4 つの組織、腎臓、肝臓、筋肉と脂肪をイソフェンホスとその代謝産物について分析された。有機可溶性代謝産物の量を表 11 に示した。

腎臓と肝臓から得た中和水性分画の酵素加水分解により、それらの組織に残っていた放射能の大部分を遊離した。主要な酵素遊離代謝産物はIPSであった。少量のHHAおよびDAIOAも認められた。酵素加水分解により腎臓と肝臓から抽出された放射能の 30-42%は、同定できなかった。未知物質(a)は、組織中総放射能の 19 と 27%の間を構成30していた。

表 11 ブタ組織中のイソフェンホスの有機可溶性代謝産物

化合物	混餌投与5日目の組織中の 放射能%						
_	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪			
イソフェンホス	13	2	52	61			
IOA	<1	<1	16	10			
IPS	1	2	17	15			
HHA	<1	ND	3	ND			
DNI	ND	ND	5	5			

27 専門家コメント:何に対する比率か不明。

28 専門家コメント:おそらく、液液分配における水溶性画分のこと。

29 専門家コメント:ムラという意味かもしれない。

30 本文中"consistuted"は、constitutedのスペルミスと解釈した。

DAIOA	4	1	3	<1
未知物質(a)	9	ND	ND	ND
合計	30	6	97	92

ウシ(原文、39ページ)

″生化学的側面″において、2 頭の泌乳牛における混餌投与試験が報告されている。1 頭目は、放射性残留物を含む唯一の乳汁サンプルで、>0.01 mg/kg のイソフェンホス同等物を含み、イソフェンホスとその代謝物が分析された。7.5 時間サンプルは0.014 mg/kg のイソフェンホス同等物を含有し、投与した放射能の0.07%を占めた。DAIOA と HHA は、有機可溶性分画の主要な代謝産物で、それぞれ乳汁中の総放射能の13%と10%であった。わずかな量(2 から4%)の IPS、SA そしていくつかの未知物質(12%) も検出された。溶媒抽出物の酵素加水分解、ph5 の乳汁は、さらに乳汁の45%の放射能を遊離した。HHA (27%) がこの乳汁分画の主要成分であった。DAIOA、SA、IPS といくつかの未知物質もわずかに検出された。

2 つめの実験では、乳汁は各日の投与前と各投与の 8 時間後に採取された。乳汁生産は 5 日間の実験の間、通常のレベルが維持された。乳牛は 5 回目の投与後から 2 時間後に屠殺された。次の組織が採取、分析された。残留物の含有量は、イソフェンホス相当(mg/kg) で、腰の筋肉 0.02, 肩 0.02, モモ肉 0.02; 腎臓部の脂肪 0.07; 大網 0.07; 皮下 0.06; 腎臓 0.53; 心臓 0.04; 肝臓 0.47; 乳房 0.05、脳 0.02 であった。

腎臓と肝臓の組織において、35%より少ない放射能が有機可溶性で、それぞれ、SA 26 から 14%、 HHA 3 から 4%、IOA 2 から 1%、IPS 1%から<1%から成っていた。微量(1%) の未知物質が肝臓で検出 された。

スルファターゼ/ β -グルクロニダーゼを加水分解に用い、腎臓と肝臓抽出物からそれぞれ 42 から 45%の放射能を遊離した。腎臓と肝臓の酵素抽出物から、IPS(7 から 3%)、SA(8 から 2%)、HHA(6 から 8%)が同定された。

いくつかの未知物質 (20 to 33%) が検出されたが、1つの未知化合物(a) が放射能の90%を占めていた。

有機可溶性でない、あるいは酵素加水分解で遊離した放射性残留物は、これ以上の特徴づけ (characterized)は行われなかった。

生物学的影響を調べるため、そしてイソフェンホスとその代謝産物が投与された後の組織と乳汁の残留物を決定するために、混餌投与試験が実施された。混合物中のイソフェンホス、IOA、DNIOAの1:8:1の比率は、イソフェンホスの植物代謝物研究に基づいており、農場処理サンプルを代表するものとされた。2、6、20 mg/kg の化合物混合物を含む アルファルファペレットを乳牛に不断給餌で28日間投与した(Strankowski 1977c)。食餌量、体重、乳汁生産は、対照個体と比べて処理餌

の摂取の影響を受けなかった。20 mg/kg を投与した乳牛の乳汁は、投与から 28 日目にイソフェンホス当量で 0.001 から 0.01 mg/kg の範囲の検出可能な残留を含有した。28 日間の投与後、動物を屠殺し、次の組織を採取した。肝臓、腎臓、筋肉(モモ肉、脇腹肉、腰肉)、脂肪(大網、腎臓、皮下)。すべての組織の残留を分析したところ、20 mg/kg を投与した肝臓と腎臓以外は、0.0 mg/kgを下回っていた。肝臓と腎臓サンプルは残留物を含み、イソフェンホス当量で、それぞれ 0.01 から 0.02、0.01 から 0.04 mg/kg であった

雌ニワトリ(原文、40ページ)

産卵鶏に 2.0 mg/kgのL-リング標識[14C]イソフェンホスを単回経口投与した(Dupre 1975)。卵と排泄物を採取した。4 回の屠殺周期(投与後 6、24、48、96 時間)において、血液と多様な器官と組織を各群の 4 羽から採取した。

卵では、投与 48 時間後の放射能のレベルは、イソフェンホス当量で、最大 $0.099 \, \text{mg/kg}$ 、平均 $0.047 \, \text{mg/kg}$ となった。 $24 \, \text{時間および} 96 \, \text{時間以内に、それぞれ約 } 72\%および <math>78\%$ の放射能が排出された。 投与 $6 \, \text{時間後に} \, 0.274 \, \text{mg/kg}$ となった血漿中の最大 14 C量が、投与 $96 \, \text{時間後には} \, 0.009 \, \text{mg/kg}$ に下がった。 投与から $24 \, \text{時間後、皮膚、脂肪、胸肉、大腿部、心臓と砂嚢筋 (gizzard muscle) } の残留値は <math>0.05 \, \text{mg/kg}$ を下回ったが、肝臓や腎臓ではそれぞれ $0.9 \, \text{mg/kg}$ と $0.68 \, \text{mg/kg}$ を含んでいた。

生化学的側面を記述した雌二ワトリの混餌投与試験では、mg/kg のイソフェンホス当量として表された様々な組織における残留物は、砂嚢 17.1、腎臓 4.9、肝臓 3.9、脂肪 0.83、皮膚 0.67、心臓 0.42、筋肉 0.14、卵 (51 時間 0.25、48 時間 0.06、24 時間 0.032)であった。多様な組織における有機可溶性分画中の残留物の分布を表 12 に示した。

表 12 産卵鶏の組織と卵中のイソフェンホスとその代謝産物の分布

		分布(%)						
化合物	砂嚢	腎臓	肝臓	脂肪	皮膚	心臓	筋肉	卵
イソフェンホス	90	14	2	74	53	26	31	37
IDA	0	4	1	4	3	3	4	9
IPS	0	1	1	18	19	10	8	10
DNI	0	0	0	3	3	0	0	0
HHA	0	0	0	0	0	0	5	0
未知物質	0	47	19	0	8	36	28	5

イソフェンホス、IOA、DNIOAを1:8:1で含む混合物を5、15、20、150 mg/kg 含む餌を産卵鶏に28 日間不断給餌した(Strankowski 1977d)。食餌量、体重、(卵の)生産量は食餌中のイソフェンホスとその代謝産物の量が増加するのに応じて減少した。屠殺では、食用内臓(心臓、砂嚢、肝臓)、筋肉(腿と胸で等しい量)、脂肪(内臓と皮下で等しい量)を採取した。筋肉では残留物はどの投

与量でも検出されなかった。脂肪、食用内臓、皮膚、卵の残留物を表13に示した。

注)下記の表 13 は、原文では、土壌のパラグラフの間にあり、わかりにくいため、本位置(原文より 9 行上方)に移動した。

表 13 産卵鶏 の組織と卵から検出されたイソフェンホス当量を含む残留物

	残留(mg/kg)						
用量	脂肪	食用内臓	皮膚	卵			
50 mg/kg	<0.01 (4)	<0.01 (2)	<0.01 (2)	0.002			
		0.01 (2)	0.02	0.003			
			0.08	0.003			
				0.004			
150 mg/kg	<0.01 (2)	0.01	<0.01 (2)	0.017			
	0.01 (2)	0.02	0.03 (2)	0.013			
		0.04		0.015			
		0.06		0.003			

¹ ブラケット(brackets)中のサンプル数

魚類(原文、42ページ)

ブチナマズ(channel catfish)をイソフェンホスに28日間、連続暴露した研究は、生物学的側面に報告されている。

土壌中(原文、42ページ)

Minor and Murphy (1977)により、砂壌土とシルト質壌土における好気条件下でのイソフェンホスの分解試験 31 が行われ、砂壌土の嫌気条件と滅菌条件の影響も検討された。フェニル環の炭素を 14 で標識したイソフェンホス 8.7 mg/kgを土壌に均等に混和した。イソフェンホス由来の抽出残留物は、土壌への吸着あるいは消失によって、時間とともに減少した。処理から 240 日後にシルト質壌土から抽出されたのは、最初に処理した放射能のわずか 10%であったのに対して、砂壌土からは、微量(最初の放射能の 51)の IPSの 1 年後でも放射能の 23%がまだ除去できた (whereas 23% of the-radioactivity could still be removed from the sandy loam one year after traces (51 % of original activity) of IPS) 32 。イソフェンホスの濃度は時間とともに継続的に減少し、その半減期は砂壌土で 127 日、シルト壌土で 59 日であった。

イソフェンホス酸素類似体の濃度は、処理60日から120日後の間に最大に達した。結合放射能は最

³¹ 専門家コメント:イソフェンホスの耕起的土壌運命試験のこと

³² 専門家コメント:単純に「IPSがシルト質壌土では240日で10%に対して、砂壌土では1年でも23%残留している」という意味かもしれない。その際、IPSは当初1%未満しか存在しなかったと解釈してもよいのかもしれない。

大でおよそ 20%まで増加し、残りは揮発した。結合放射能は、両方の土壌ともにフミン、フミン酸およびフルボ酸の画分に同様に分布した。塩酸および水酸化ナトリウムで強度に抽出しても、およそ 50%の結合残留物が抽出不可能であった。

土壌からの揮発性放射能は、イソプロピルサリチル酸、「4CO2イソフェンホス、環状イソフェンホスから構成されていた33。処理134日後、捕集された全揮発性放射能は、IPS(67%)、「4CO2(30%)、環状イソフェンホス(2%)、イソフェンホス(1%)であった(Minor 1980)34。試験で得られた揮発性化合物は、134日前に土壌に処理した総放射能の16から51%を占め、土壌は残りの放射能を含んでおり、これはイソフェンホスの分解速度に関連する条件(たとえば温度、微生物分解活性)の重要性を示唆している。嫌気条件下の砂壌土では、イソフェンホスは酸素類似体には変換しないが、ある程度の放射能は消失した。砂壌土の滅菌条件下では、イソフェンホスの変換や消失は見られなかった。振とう培養した単離の土壌微生物では、イソフェンホスは変換しなかった。イソフェンホスの酸素類似体への変換は、厳密にいえば、好気条件下の化学的反応であると思われた。イソプロピルサリチル酸の生成も微生物活性が関与しないで起こっているが、分離された「4CO2は、おそらく、リン酸基が脱離した後に土壌微生物が芳香環を開裂した最終産物であるものと思われた。従って、イソフェンホスの土壌中分解は、化学的および微生物学的変換の両方を伴うものであり、酸化や加水分解といった化学反応は微生物学的反応に必須の条件であると考えられた。イソフェンホス処理土壌の温室と野外に置いた結果を比較すると、イソフェンホスの分解は両環境で質的には同じであるが、分解速度に違いがあることを示した。

土壌中イソフェンホスの残留性については米国とカナダの各地における 9 つの試験が実施された (Mobay 1980c)。イソフェンホス(乳剤(6 g/L) 35)2 mg/kg生土(2. 24 kg/haの圃場散布相当)を 7 つの異なる土壌タイプの上層 7. 6cm中に均一に混和した。処理 0 日、30–33 日、60–61 日、89–92 日、119 日–124 日後に、0–15 cmおよび 15–30 cmの深さから試料採取した。イソフェンホスの残留 は 9 つのすべて試験で減少し、上層部分の濃度レベルは、処理 119 日–124 日後で、0. 11 mg/kg から 0. 43 mg/kgであった。 10Aは、処理 32–123 日後で最大(0. 19–0. 5 mg/kg) に達した。イソフェンホスとその酸素類似体の比率は、最終採取時には、土壌タイプとおそらく環境条件に応じて、0. 37 から 14 の間でばらついた。15–30cmの土壌試料は、イソフェンホスあるいは10Aが 0. 02 から 0. 15 mg/kg 検出された歴質砂質シルト質土壌 (rocky sandy silt loam) 36以外には、検出可能な残留(0. 01 mg/kg) を含まなかった。

イソフェンホスの分解は、ドイツ連邦共和国と英国で研究された (Bayer 1973–75)。農薬の、乳剤または粒剤の $1.5 \ge 7.5 \text{ kg ai/ha}$ を表面散布または散粒した。採取日は、処理後 0 から 534 日までさまざまであった。結果は、これまでに記述した試験結果と同様の傾向を示した。ドイツ標準土壌

³³ 専門家コメント:「二酸化炭素、イソフェンホス、および環状イソフェンホス」がそれぞれ揮発性物質として検出されたのかもしれない。

³⁴ 原文は"(Minor 1980:" となっていたが、受ける")"が後ろの文中になかったこと、対応する参考文献も 巻末に存在することから、"(Minor 1980)"のタイプミスであると判断した。

³⁵ 専門家コメント: 6Eの6の意味するところが若干不明。500Eから考えてこのように解釈。

³⁶ 専門家コメント:土壌分類にない可能性あり。

No. 1 と No. 2 で実施したイソフェンホスの残留性に関する室内実験(Bayer 1974a)が、土壌薄膜クロマトグラフィー (Thornton 1976)や土壌カラム(Obrist and Thornton 1977; Bayer 1973-74, 1977b)による土壌移動性試験に準じて実施され、その結果は、野外試験の結果と一致した。

後者の実験において、イソフェンホスと IOA の移動性は低く、多くは土壌の上部 12.5cm の部分にとどまり、1 つの試験において、浸出液は未変化のイソフェンホスを含まないものの少量の IOA と微量の IPS を含むことを示唆した。

水中(In water) (原文、44 ページ)

様々なpHや様々な温度条件で、2つの濃度(1 mg/l と 10 mg/l)の滅菌緩衝液中のフェニル環の炭素を¹⁴Cで標識したイソフェンホスの安定性を調べた。イソフェンホスの緩衝液からの消失には、加水分解と揮発の両方が関係していた。イソフェンホスは温度が 20°C以下あるいはpHが中性に近い場合は、加水分解されなかったが、揮発は 20°C以上で起こり、温度とイソフェンホスの濃度の上昇に伴って増加した。しかしながら、イソフェンホスの加水分解は、強酸および強アルカリ緩衝液で起こった。pH3 の緩衝液で検出された加水分解生成物には、DNI、IOA、DNIOA、IPS、SAが含まれた。

pH9 では、同定されたイソフェンホスの加水分解物は、IOA、IPS、SA、N-イソプロピルサリアミド 37 salicyclamideであった。37°Cでは、1 mg/kg と 10 mg/kgイソフェンホスの半減期はpH3 の緩衝液でそれぞれ79 日と30 日で、pH9 ではそれぞれ88 日と32 日であった。50°Cでは、1 mg/kg と 10 mg/kg イソフェンホスの半減期はpH3 の緩衝液でそれぞれ15 日と9 日、pH6 ではそれぞれ34 日と15 日、pH9 ではどちらも6 日であった。

初期濃度が 10 mg/kgのフェニル環の炭素を¹⁴Cで標識したイソフェンホスを野外の模擬池(pH 8) でインキュベートした³⁸ (Mc Namara 1977a)。70 日以内に、放射能の 89%が消失し、残った放射能はおおよそ³⁹2:1 の比で池水と堆積物に分布した。放射能の消失は、おそらくイソフェンホスとその代謝物質の揮散によるものであった。池中の主要な放射性化合物はイソフェンホス、IOA、環状IOAであった。少量の成分は環状イソフェンホス、IPS、SAであった。池の堆積物に吸着した放射能量は、7日以内に最初に処理した放射能の 20%まで上昇したが、その後徐々に減少して 70 日にはわずか 2%となった。結合放射能は、最初に処理した放射能の 2%を超えることはなかった。池の堆積物の有機溶媒可溶性抽出物中の主要成分は、イソフェンホスとIOAであった。堆積物中に少量含まれる(同定)成分は、IPS、SA、環状イソフェンホス、環状IOAであった。イソフェンホスの全体的な消失率は指数関数的であった。イソフェンホスの半減期は 13 日であった。70 日後、池の中には最初に処理したイソフェンホスそのものは 2%しか残っていなかった。

活性汚泥中(原文、45ページ)

_

³⁷ 原文は"salicyclamide"であったが、"salicylamide"のスペルミスであると思われた。

³⁸ 専門家コメント: 原文が不適切。意訳すると以下のようになる「フェニル環の炭素を14Cで標識したイソフェンホスをの野外の模擬池 (pH 8) に初期濃度が 10 mg/kgになるように処理して、水中分解試験が実施された。」

³⁹ 専門家コメント:原文表記appropriateであるが、approximateの間違いと判断した。

活性下水汚泥システムの実験モデルにおいて、フェニル環の炭素を¹⁴Cで標識したイソフェンホスの試験を行った(Spare 1979)。活性汚泥、合成汚水および¹⁴C-イソフェンホスを23 時間サイクルで曝気処理した。残った時間/サイクルの間、混合物は沈殿させ、上澄みの一部は新しい合成汚水と増加させた量の¹⁴C-イソフェンホスで置換した。初期のサイクルのイソフェンホスの濃度は 0.1 mg/kgで、10 サイクルを経て 100 mg/kgに増加させた。100 mg/kgのサイクルの終了後、試験物質の添加なしに3 サイクルを実施した。イソフェンホスはシステム内の細菌、酵母または放線菌に対して有害な影響は及ぼさなかったが、イソフェンホスの濃度が 60、80、100 mg/lでは、処理容器(treated flasks)内に原生動物がいないもしくはほとんどいなかった。沈殿した固形物中の放射能量は、試験期間中処理した放射能量の 10%から 50%に着実に増加した。

¹⁴Cイソフェンホスは、活性汚泥システム中の微生物では、それほど分解されなかった。

添加した¹⁴Cイソフェンホスの 96%を超える量が、未変化(intact)で上澄みと固形画分から回収された。

光分解(原文、46ページ)

水溶液中(原文、46ページ)

L-リング標識[14C]イソフェンホスの水溶液中の光分解に関する研究が、200wの高圧石英水銀蒸気灯(ハノビア社製)(high pressure, quartz, mercury-vapour, 200-watt, Hanovia immersion lamp) 光源で実施された。イソフェンホスの分解はpH7 の溶液では緩慢で、30 日間の高輝度光への連続的 暴露で 30%が分解したのみであった。イソフェンホスの半減期は 51 日と算出された。アセトン増感溶液では、光分解性は高まり、イソフェンホスの半減期はおよそ 14 時間に減じた。

イソフェンホスは、増感の有無にかかわらず、暗所対照溶液(dark control solutions)中から見出された成分であった。光分解溶液中では、非増感および増感試験の最後に、全体としてイソフェンホスとして残った放射能は、それぞれ75%、3%であったことが判明した。

増感試験で全体の放射能の 21%近くとなった主要な光化学反応生成物は、 Poje (1979)により、質量分析と核磁気共鳴分光分析により、3,3-ジメチルイソインドリン-I-オン(3,3-dimethylisoindoline-I-one)と同定された。この生成物はリンを含まない。残りの光化学反応生成物は、IOA、DAI、SA、カテコールを含め、いずれも全体の放射能の5%を超えることはなかった。

土壌上(On soil) (原文、47ページ)

土壌上の(14C)イソフェンホスの光分解性の研究では、薄い土壌層の上に散布し、200wの水銀灯(ハノビア社製)により光を照射した時、イソフェンホスの半減期は 2.6 日であった。土壌上からは 6 つの光化学生成物が検出された。IOA(散布した放射能 33%)が主要な光生成物であった。わずかな量 (およそ 5%)のDNA、DNIOA、des-N-イソプロピル環状イソフェンホス、IPS、フェノールも検出され

た。26 日間の光への暴露により、散布した放射能の 25%が土壌に結合し、33%が気化により消失した。 3 日間実施した捕捉試験(trapping study)では、揮発性化合物は、イソフェンホス(91%)、DNI(3%)、 IPS(1%)、フェノール(5%)を含んでいた。散布した全放射能は、捕捉試験により明らかとなった。

保管中(In storage) (原文、47ページ)

冷凍保管中 (-28° C to -18° C) のイソフェンホスとその代謝物質の安定性について研究が行われた (Mobay 1980a)。イソフェンホスと IOA の濃度は、400 から 800 日間冷凍保存したトウモロコシ粒穀、アブラナ科葉菜、青刈茎葉 (green forage)、サヤインゲン(サヤとツル)、タマネギにおいて大きな変化はなかった。しかしながら、テンサイでは、420 日間の保存の間にイソフェンホスの 24%が分解した。-23 to -18° C に保管したアルファルファにおける DNI と DNIOA の残留は、それぞれ 20%、32%が減少した。

1mg/kgのイソフェンホスとその代謝物質を添加した家きん肉組織、卵、可食内臓のそれぞれ255日、90日、60日の冷凍保存では、残留の濃度に有意な変化はなかった。

ウシの組織と乳汁に 1.0mg/kg のイソフェンホスとその代謝物質を添加し、冷凍保管した。脂肪と筋肉組織は 24 から 28 日では、化合物の有意な分解はみられなかった。乳汁は、76 日の冷凍保管後も有意な分解を示さなかった。腎臓と肝臓では、イソフェンホス、イソフェンホス酸素類似体、des-N-イソプロピルイソフェンホスは、28 から 35 日間安定であった。肝臓と腎臓サンプルはそれぞれ 4日、8日以内に抽出を行った。10日間の冷凍保管後の腎臓中に、des-N-イソプロピルイソフェンホス酸素類似体の分解はなかった;しかしながら、5 日間の冷凍保管後の肝臓では、完全には消失しなかった。

残留物分析の手法(原文、48ページ)

多様な農産物、土壌、水の中にあるイソフェンホスとその酸素類似体の残留物を同定するガスクロマトグラフ測定法は、Wagner (1976)により説明されている。含水量の多い植物サンプルや土壌はアセトンで抽出する。アセトン抽出物は水で希釈し、残留物はクロロフォルムあるいはジクロロメタンで分配(partitioned)する。セイヨウアブラナ、トウモロコシ、水については、それぞれ汗とニトリルとクロロフォルムで抽出する。濃縮した抽出物は、中性のアルミナあるいは活性炭カラムにより洗浄(cleaned)する。濃縮抽出物中の残留物は、DC-200、QF-1 あるいは OV-17 カラムで分配し、熱イオン化検出器で同定する。調合ステップにおいて、既知量のイソフェンホスとその酸素類似体を添加することによる、非常に様々な農産物により実施された実験から得られた回収データは、77%から 105%の範囲にあった。各化合物の検出限界は、植物と土壌サンプルにおいて 0.005 mg/kg、水で 0.002 mg/kg である。

イソフェンホス、イソフェンホス酸素類似体、des-N-イソプロピルイソフェンホス、des-N-イソプロピルイソフェンホス酸素類似体の残留を同定するガスクロマトグラフ法は、Stanley (1977b, 1979a)によるトウモロコシの軸(cob)、茎葉(forage)、皮、粒穀およびタマネギ、Shaw II (1977a)

によりウシと家きん組織、乳汁、卵、についての説明がある。4 つの化合物すべてにおいて、回収率は65から70%である。各化合物の検出限界は、0.01 mg/kg である、ただし乳汁と卵を除く(0.001 mg/kg)。代謝体残留物からイソフェンホス当量に変換する増倍率は、IOAで1.05、DNIで1.139、DNIOAで1.204である。

トウモロコシとタマネギで効果のある 20、動物性試料で調査された 27 の有機リン剤 (organophsphate pesticides) によって起こりうる全ての干渉 (interference) を、スタンダード GLC (10% DC-200 + 2% OV-225 on Chromosorb WHP) あるいは確認分析カラム (5% OV 210 on Supelcoport or 5% OV 275 on Chromosorb WHP) あるいは残留分析手法でも用いられるシリカゲルカラムによる浄化により、イソフェンホスとその代謝物質から分離した。シリカゲルカラムは、以下のように使用した;372gのシリカゲルを 28 cm³ waterの水で不活性化し、10gをヘキサンのもとでカラムに満たして設置し (10 g is filled into the column under hexane and settled)、顆粒の Na_2SO_4 を 1cmの層でカラムの上部に設置する。

へキサンを、硫酸ナトリウムの上に流す。濃縮抽出物は、5 to 10 cm³のヘキサンのポーションとともにカラム内を移動し、最終的にカラムはヘキサンで洗浄される(合計量-50 cm³)。ヘキサンのポーションを 5 to 10 cm3 のレートで 50 cm3 が収集されるまでカラムを通して流し出す。溶離液(新規作成 (freshly prepared))と画分は以下の通り。

- (1) 185 cm3 ヘキサン-ジクロロメタン (1:1) (イソフェンホス);
- (2) 150 cm3 ジクロロメタン (DNI);
- (3) 65 cm3 ジクロロメタン-メタノール (99:1) (廃棄(discarded));
- (4) 135 cm3 dichloromethane-methanol (99:1) (10A).

Shaw II (1977b. 1979)は、異なる条件を用いた。

12g のシリカゲルと 6g の Na2S04;

カラムを 40 cm3 のヘキサンで洗浄、100 cm3 ヘキサン-ベンゼン(8:2) 75 cm3 ヘキサン-ベンゼン(6:4);

溶離液:

- (1) 分画(イソフェンホス) 25 cm3 ヘキサン-ベンゼン (6:4) + 100 cm3 ヘキサン- ベンゼン (4:6) + 100 cm3 ヘキサン-ベンゼン (2:8) + 50 cm ベンゼン;
- (2) 分画 (IOA + DNI) 50 cm3 ベンゼン+ 300 cm3 ベンゼン-アセトン(8:2).

アルカリ熱イオン化検出器(alkaline thermionic emission detector)を用いた、土壌と水中のイソフェンホスとイソフェンホス酸素類似体を同定するためのガスクロマトグラフ法が、Shaw II (1974)により説明されている。

イソフェンホスとその酸素類似体の回収は93%から101%であった: 本手法の感度はおよそ土壌サンプルで.005 mg/kg、水サンプルで0.002 mg/kg であった。

アルカリ熱イオン放出ガスクロマトグラフィーによる熟成土壌(aged soil)中のイソフェンホスと

その酸素類似体の残留の同定は Shaw II (1977c)により検討がなされた。土壌は、 ソックスレー抽 出器を用いてクロロフォルム/エタノール(7:3)により 16 から 24 時間で抽出された。抽出物は濃縮し、ヘキサ/アセトニトリル (1:1) で分離され、メタノール/水溶液中の残留物の 3 つのヘキサン抽 出物により一部を精製した。 0.05 mg/kg を添加した土壌からのイソフェンホス回収物は>79% で、イソフェンホス酸素類似体回収は>95%であった。本手法の感度は 0.01 mg/kg である。

キャベツ、じゃがいも、アブラナ (rapeseed) と土壌中のイソフェンホスと IOA が Brown and Williams (1976)により同定された。アブラナ (rapeseed) はアセトニトリルで、キャベツとじゃがいもと土はエチルアセテートで抽出した。濃縮抽出物は、フロリジル、シリカゲル、アルミナ、Nuchar C の混合物から成るカラムで洗浄 (cleaned) した。洗浄した抽出物は、DEGS あるいは OV275 液層で分離し FPD で検出した。 0.01 から 1 mg/kg レベルの回収率は、84 から 98%の範囲にあった。じゃがいも、ナタネ、土に含まれるイソフェンホスと IOA の検出限界はそれぞれ 0.003 mg/kg と 0.005 mg/kg であり、キャベツよりも 5 倍高かった。

Wagner (1976)やBrown and Williams (1976)、確認分析カラムと GLC 分離の組合せ(Stanley 1977b, 1979a)で説明されている手法は、規制目的で用いる際に推奨できる。

本会合に報告された国の最大基準値(原文、50ページ)

イソフェンホスは、次の国々で登録されている:

オーストリア、ブルガリア、チリ、デンマーク、ドイツ連邦共和国、ドイツ民主共和国、インドネシア、イスラエル、イタリア、モロッコ、メキシコ、ノルウェイ、オランダ、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、米国。

最大残留規制値と農薬最終使用時期の収穫前日数は、いくつかの国から報告され、それらを表 14 にまとめた。

評価(原文、50ページ)

コメントと評価(原文、50ページ)

試験された哺乳類動物では、経口LD50は、ラットで約20 mg/kg 体重からウサギでおよそ150 mg/kg 体重 と幅広い。ラットでは、イソフェンホスの酸素類似体は、イソフェンホスよりも、著しくはないが、わずかに経口毒性が、急性、亜急性ともに高い。

表 14 会議で報告された各国の最大残留基準値(MRLs)

玉	農作物/産物	農薬最終使用時期の収	最大残留基準値
		穫前日数(日)	(mg/kg)
ドイツ連邦共和国	葉物及び 葉茎野菜類		0. 1
	ナタネ		0. 05
イタリア	西洋ナシ	42	0. 1
	果物		0. 1
	野菜類		0. 1
	テンサイ		0. 1
オランダ	カリフラワー	56	0. 1
	キャベツ類 (芽キャベツ を含む)	56	0. 1
	玉ネギ類		0. 1
	セロリ		0. 05
	根用セロリ		0. 05
ノルウェイ	根菜、塊茎、球根野菜	90	
	アブラナ科葉菜類	移植以降に散布しない	
		こと	
南アフリカ	柑橘類	180	0. 2
スペイン	キャベツ類	播種前に散布	
	玉ネギ類	21	
	ニンニク	21	
	全ての農作物(根菜とじゃ		
	がいも除く)	播種前に散布	
米国	トウモロコシ	75	
*13-	トウモロコシ、茎葉		1
	トウモロコシ、飼料		1
	トウモロコシ、生(スイー		
	トコーンを含む)		0. 1
	トウモロコシ、穀類		0. 1
	肉、脂肪、ウシ、ヒツジ、		
	家きんの肉以外の有用物		
	(meat by-products)		
	乳汁		0. 02
	卵類		0. 02

L-リング標識[140]イソフェンホスを経口投与したブタ、乳牛における研究では、本化合物は急速に糞便と尿中に排出され、後者が排出の支配的な経路であることが示された。

イソフェンホスは主に、酸化脱硫、脱アリール、加水分解、脱アミノ反応、包合(conjugation)により代謝される。イソフェンホス及び/またはその代謝物質が哺乳類組織に蓄積することを示唆するものはなかった。

イソフェンホスの排出パターンと代謝経路は検討された3つの哺乳類種において類似してるとみられた。

ラットにおける3世代生殖試験(第一世代(F0) の2腹、しかし第2(F1)および第3(F2) 瀬田悪ではそれぞれ1腹のみ)では、試験で最も低いレベルである1ppmにおいても、2回目の交配の妊娠率においてF0世代の限界効果を示した。5 mg/kg 体重の高さの用量のウサギの奇形学的研究においても、催奇形性作用は示されなかった。ラットの経口、経皮、吸入による催奇形性研究では、すべて陰性であった。

復帰試験とレックアッセイ、マウスによる優性致死試験を含めた in vitro の微生物学的アッセイでは、突然変異の証拠は全く見出されなかった。マウスとラットの長期試験は、発がん性の活性を示さないことを明らかにした。スクリーニングとみなされた雌ニワトリによる急性遅発性神経毒性学的試験は陰性であった。イソフェンホスの急性経口毒性は、マラチオンにより増強されると見出された。しかし、他の多くの有機リン殺虫剤が試験されたわけではない。

血漿コリンエステラーゼ抑制は、短期ラット試験と 108 週のマウス、2 年間のラット混餌研究において、毒性の最も感度の高い指標であることが観察された。1ppm という食餌レベルは、血漿コリンエステラーゼに関して、ラットにおける無作用レベル、マウスにおける限界的な無作用レベルであった。イヌにおいては、90 日間の試験により、10ppm とそれ以上のの経ロレベルは、血漿コリンエステラーゼの大きな抑制と肝臓重量の増加をもたらすが、後者は組織の病理組織学的変化を伴うものではなかった。同じ動物種による2年間混餌投与研究では、血漿コリンエステラーゼに基づくと2ppm が無作用レベルであることを示した。人における観察からえられる情報は非常にわずかなものであった。

受理可能なデータにより、3 つの哺乳類種の無作用量を確立すること可能となった。雌二ワトリによる適切な神経毒性学的研究の不足のため、暫定 ADI のみが定められた。

イソフェンホス、0-エチル 0-2-イソプロピルカルボニルフェニル イソプロピルフォスフォラミドチオエート(0-ethyl 0-2-isopropoxycarbonylphenyl isopropylphosphoramidothioate)が、作条あるいは全体表面散布において、それぞれ 1.5 から 2.5 kg a. i. /ha もしくは 1 から 5 kg a. i. /ha の濃度で土壌に主に散布される有機リン酸殺虫剤である。.

農薬の作物試験が、さまざまな作物で米国やカナダ、欧州のいろいろな場所で実施された。イソフェンホスとその主要代謝物質、イソフェンホス酸素類似体(IOS)、des-N-イソプロピルイソフェン

ホス (DNI)、des-N-イソプロピルイソフェンホス酸素類似体 (DNIOA) が分析された。残留物は主にイソフェンホスと IOA からなっていることが、見出された。アブラナ科葉物野菜、ナタネ、根菜および塊茎野菜類からから測定された残留は、0.1mg/kg を下回り、推奨された農薬最終使用時期の後では、通常検出限界かその程度であった。トウモロコシ軸において、ミルクステージあるいは乾燥ステージにおいても、残留は検出されなかったが、散布の3から4週間後の青刈茎葉には最大2mg/kgの残留が見出された。成熟タマネギ球根から検出された最大残留量は、いずれも1 mg/kg を下回った。

後作物は、前の土壌処理からの残留物を取り入れる可能性がある。残留物は主にイソフェンホスと10Aからなっており、イソフェンホスを9ヶ月かそれ以上前に処理した土壌で栽培した穀物、葉菜、根菜、可食の油脂作物(edible oil crops)は、検出限界かほぼそのレベルであった40。残留レベルは、青刈り麦茎葉で1 mg/kgを超えたが、収穫時期にはわらで0.1 mg/kgを下回った。

動物では、加水分解と酸化が、いずれも重要な重要性をもっている。イソフェンホスの分解は、研究されたどのシステムにおいても速くはなかった。土壌微生物は、分子からホスホラミドチオエート類(phosphoramidothioate rouping 4)が取り除かれた後にのみ、 CO_2 を生成するために芳香環を開裂することが可能であるように思われる。植物では、酸化には、脱プロピル、加水分解、包合(conjugation)が続く。IOAとイソフェンホスは、主要な残留物であるが、DNIOAもそれより少ない量で見出される。成熟したトウモロコシの茎に含まれるイソフェンホス、IOA、DNIOAのおおよその比は、1:8:1 であった。2,5-ジヒドロキシ安息香酸 (DHBA)、サリチル酸 (SA)、脱アミノイソフェンホス酸素類似体 (DAIOA) は、微量に検出された。

動物では、イソフェンホスは加水分解、酸化、N-脱プロピル化、脱アミノ作用そして包合 (conjugation)を受ける。経口投与した動物では排出は速やかであった。ブタ、ウシ、雌二ワトリは、投与から最初の24時間以内に投与した81%、79%、72%を尿中あるいは排泄物中(excreta)に排出した。尿は、イソプロピルサリチル酸塩(IPA)、0-ヒドロキシ馬尿酸(HHA) SA、DAIOA を非包合および/または包合体で含んでいた。投与量の4%から5%は、72から80時間内に糞便中に排出された。

6日間連続の15mg/kg/日の多剤投与(multiple dosing) 期間中、ラットはイソフェンホスの残留を、組織中の放射能をほぼ一定レベルに維持するのに十分なだけ速く排出していた。イソフェンホス投与中断の1日後、筋肉、脂肪、肝臓中に検出された放射能残留濃度は10分の1(10-fold decrease)に減少した。乳牛と産卵鶏に、イソフェンホス、IOA、DNIOAを1:8:1 の比で、それぞれ2から20 mg/kg、5から150 mg/kg の間の濃度で28日間、混餌投与した。ウシの組織中の残留は、20 mg/kg レベルであった肝臓と腎臓を除き、〈0.01 mg/kg であった。20 mg/kg 群の肝臓と腎臓サンプルは、イソフェンホスの残留をそれぞれ〈0.01 から0.02 mg/kg、0.01 から0.04 mg/kg 含んでいた。乳汁サンプル中のイソフェンホス相当物の残留は、20 mg/kg 投与群を除き、0.001 mg/kg の範囲で含んでいた。

⁴⁰ 原文では"earlier, The residue"とあり、カンマであったが、Theが大文字で始まっていることから、ピリオドのタイプミスと解釈した。

⁴¹ 原文中"rouping"は、groupingのタイプミスであると解釈した。

対照群と 5 mg/kg 投与群の家きん組織と卵中のイソフェンホス残留は分析手法の検出限界を下回った(組織 0.01 mg/kg、卵 0.001 mg/kg)。15 mg/kg を投与した雌二ワトリの組織には検出可能な残留はなく、卵中では、<0.001 から 0.002 mg/kg の範囲にあった。50mg/kg 群では、筋肉と脂肪サンプルには測定可能な量の残留が含まれていなかったが、可食臓器と皮膚サンプルは 0.002 to 0.004 mg/kg の範囲の残留があった。過大の 150 mg/kg 経口投与レベルでは、筋肉を除き、すべての組織から<0.01 から 0.05 mg/kg の範囲、卵では 0.003 から 0.017 mg/kg の範囲の残留が検出された。対照群では、組織中では<0.01 mg/kg、卵中では<0.001 mg/kg であった。推奨散布量で処理した青刈飼料(forage)を給餌した動物から得られる生産物からの残留の検出はないと考えられる。(No detectable residues can be expected in products derived from animals fed with forage that has been treated with isofenphos at recommended application rates.)。

10 mg/l のイソフェンホスを含む飼育水で28日間連続的に暴露されたナマズは、暴露から最初の4日以内に、未変化のイソフェンホスから成る残留を0.75 mg/kg 蓄積した。しかしながら、ナマズを汚染のない飼育水に移動した1日以内にこれの87%は排出された。

イソフェンホスはすぐに土壌に吸収される。試験したすべての土壌でゆっくりと浸出したが、その分解差物はいくぶん速く移動する。野外使用濃度での単回散布において、イソフェンホスを土壌に導入する土壌残留性の研究では、イソフェンホスの残留量そのものは、試験を行ったすべての土壌において徐々に減少し、有機リン酸殺虫剤の合計は45から200日で最初の半分の濃度まで減少する。

イソフェンホスの加水分解は、酸性とアルカリ性で起こるが、中性付近では安定である。

活性汚泥システムでは、イソフェンホスは汚泥中生物に有害な影響を与えることはなく、親化合物の分解はなかった。

水溶液中のイソフェンホスの光化学分解はゆっくりで、生産物は主に転換物(re-arrangement product)である 3, 3-ジメチルイソインドリンー l-オンであった。土壌では、光化学分解は速やかで、主要生成物は IOA である。

イソフェンホス、IOA という主要な残留物やDNI、DNIOA をを同定する残留物分析手法が利用可能である。回収率は77 から105%の範囲である。

植物試料、動物組織、乳汁と卵類中のイソフェンホス、IOAの検出限界はそれぞれ、0.005 - 0.01、0.01、0.001 mg/kg で、水中では0.002、土壌中で 0.01 mg/kg である。

毒性影響をもたらさないレベル(原文、55ページ)

マウス: 食餌中1 ppm、0.15 mg/kg 体重/日 相当

ラット: 食餌中1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日 相当 イヌ ; 食餌中2 ppm、0.05 mg/kg 体重/日 相当

人の暫定一日許容摂取量の推定(原文、55ページ)

0 - 0.0005 mg/kg 体重

残留限界の勧告(原文、56ページ)

本会議は、さまざまな産物に起こり得る最大残留量の推計を行い、暫定最大残留限界(MRLs)を設定するのが適切であると結論づけた。

上限は、イソフェンホスとその酸素類似体の合計を参照するものである。

産物	上限(mg/kg)	勧告の基としている 農薬最終使用時期の収穫前日数(日)
根用セロリ(Celeriac)	0.02 *	150
ルタバガ(Swedes)	0.02 *	90
カブ	0.02 *	90
アブラナ科.葉菜	0.1	60
セロリ	0.02 *	90
トウモロコシ	0.02 *	90
トウモロコシ、飼料(乾燥)	0.5	90
スイートコーン	0.02 *	90
スイートコーン飼料(乾燥)	0.5	
菜種(Rapeseed)	0.02 *	90
生肉	0.02 *	
動物性脂肪	0.02 *	
肉副産物	0.02 *	
牛乳	0.01 *	
鶏肉	0.02 *	
鶏肉副産物	0.02 *	

^{*} 検出限界あるいはその程度

追加研究もしくは情報(原文、56ページ)

必須(1983年まで)

雌ニワトリによる適切な神経毒性学的研究

望ましい

- 1. 2世代(2腹/2世代)の生殖試験
- 2. 抗コリン活性に対する精製イソフェンホスの in vitro 生化学的実験
- 3. 人ににおけるさらなる所見(Further observations)
- 4. じゃがいもとタマネギについての農薬の作物試験における追加データ、土壌残留物と土壌水分量に関する情報も含めて。

以下も参照:

<u>Toxicological Abbreviations</u>

Isofenphos (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)

Isofenphos (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)

Isofenphos (Pesticide residues in food: 1986 evaluations Part II Toxicology)

原文目次

ISOFENPHOS	2
IDENTITY	2
DATA FOR ESTIMATION OF ACCEPTABLE DAILY INTAKE	3
BIOCHEMICAL ASPECTS	3
Absorption, distribution, elimination and biotransformation	3
Effects on enzymes and other biochemical parameters	6
TOXICOLOGICAL STUDIES	8
Acute toxicity	8
Short-term studies	10
Long-term studies	14
Special studies on reproduction	16
Special studies on teratogenicity	17
Special studies on mutagenicity	20
Special studies on carcinogenicity	21
Special studies on neurotoxicity	21
Special studies on antidotes	21
Special studies on potentiation	22
Special studies on the acute toxicity of the oxygen analogue	22
Signs of oral poisoning	23
Special studies on the subacute oral toxicity of the oxygen analogue and of a mixture of	
isofenphos and its metabolites	23
OBSERVATIONS IN HUMANS	24
RESIDUES IN FOOD	25
USE PATTERN	25
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS	26
FATE OF RESIDUES	34
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	48
NATIONAL MAXIMUM RESIDUE LIMITS REPORTED TO THE MEETING	50
EVALUATIONS	50
COMMENTS AND APPRAISAL	50
RECOMMENDATIONS OF RESIDUE LIMITS	56
FURTHER WORK OR INFORMATION	56

原文リンク先

http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v81pr18.htm

略称等

MELLOLAT	T	
略称等	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
DEGS	Diethylene glycol succinate	エチレングリコールサクシネート
EPN	ethyl- ρ -nitrophenyl thionobenzene	フェニルチオホスホン酸 O-エチル O-(p-ニト
	phosphonate	ロフェニル)
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
GR	granules	粒剤
IUPAC	International Union of Pure and Applied	国際純正•応用化学連合
	Chemistry	
LC50	Lethal Concentration 50%	半数致死濃度
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
MRL	Maximum residue level	残留基準
ND	Not Detected	不検出
PAM	2-pyridine aldoxime methiodide	2-ピリジン-アルドキシム-メチオジド
SAP	Serum amyloid P component	血清アミロイドP成分
SCVPH	Scientific Committee on Veterinary Measures	獣医公衆衛生に関する科学委員会.
	relating to Public Health	
SGOT	serum glutamic-oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナ
		ーゼ
SPF	specific pathogen-free	特定病原菌フリー
TOCP	Phosphoric acid tri-o-tolyl ester	リン酸トリオルトクレシル
WHO	World Health Organization	世界保健機関

イソフェンホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書: JMPR, 589. Isofenphos (Pesticide residues in food: 1982 evaluations))

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
催奇形性 (経口)	ラット	0、0.3、1.0、 3mg/kg 体重/ 日	 3mg/kg 体重/日で見られた胎児性比に有意差が見られたが投与とは無関係とされた。 いくつかの奇形が観察されたが、いずれもイソフェンホスにより誘発されたものではないとされた。 	2	2
遺伝毒性 (経口)	小核試験:マウス	0、15、30mg/kg 体重、2 回投与	・変異原性を示さなかった	3	2
神経毒性(経口)	ニワトリ	32 mg (純度 91.9%)を単回 挿管投与	・ 投与 24 時間以内に、投与された雌ニワトリのうち 17 羽が死亡。 ・ 投与を行った全ニワトリで、投与後 1 日目または 2 日目に歩行性運動失調及び麻痺が観察され始めたが、6 日目を過ぎると見られなくなった。・観察終了時まで(21 日間)生存した雌ニワトリ 13 羽の脳、脊髄、座骨神経の組織病理学的所見は、同時の対照群と同程度のものであった。	3	2
暫定 ADI	ヒト		0~0.0005 mg/kg 体重	4	4

仓品由	に存在す	ス	豊 遊碟	空场—	1982
	1-1-11 9	(A)	マーナンス	H1771	1302

FAO および WHO の共催

1982 年評価

食品および環境中の残留農薬に関する FAO 専門家会議及び残留農薬に関する WHO 専門家グループの合同会議によるデータおよび勧告ローマ、1982 年 11 月 23 日-12 月 2 日

国際連合食糧農業機関

ローマ、1983年

イソフェンホス (ISOFENPHOS)

$$(CH_3)_2CHNH$$
 $\stackrel{S}{=}$ C_2H_5O $\stackrel{S}{=}$ $COOCH(CH_3)_2$

説明

イソフェンホスは 1981 年の合同会議において評価され(FAO/WHO 1982)¹、暫定ADIが設定された。本ADIを暫定としたのは、ニワトリの適切な神経毒性試験が欠損しているためであった。このような試験が殺虫剤の総合的評価に必要とされた。

必要とされる試験は得られなかったが、ニワトリの急性遅発性神経毒性試験、ラットの催奇形性試験、変異原性試験が利用可能となった。これらの最新の研究は本モノグラフ付録にまとめる。

1日許容摂取量の評価(原文、2ページ)

毒性試験(原文、2ページ) 催奇形性試験

ラット

1群25匹の交尾したラット (Wistar KFM-HAN 非近交系) に、カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁したイソフェンホス (純度 91.8%) を妊娠 6 日から 15 日まで (膣垢検査が陽性又は膣栓を観察した日を妊娠 0 日とした) 0、0.3、1.0、または 3mg/kg 体重/日で強制経口投与した。親動物は妊娠 21 日に安楽死させ、胎児は帝王切開で取り出し、外表、骨格、内臓に関する検査を行った。死亡、毒性徴候のいずれも見られなかった。妊娠 0 日から 21 日までの母動物の体重及び摂餌量、胚死亡数、妊娠中期の胎児死亡数、死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重に、対照群と各投与群との間で有意差はなかった。胎児の性比における並行対照群との間の有意差が 3mg/kg 体重/日で見られた。これは同程度の性比(雄が約 44%)が、非投与群に背景的に発生したことが報告されているため投与には無関係と思われた。胎児の外表異常は認められず、骨格異常の頻度の投与に関連する増加は明白ではなかった。内臓検査では、対照群の胎児 1 匹に両側性の内水頭症、0.3mg/kg 体重/日の(2腹からの) 胎児 2 匹にそれぞれ停留精巣の内方位置異常と両側性の内水頭症、1mg/kg 体重/日の(2腹からの) 胎児 2 匹にそれぞれ腎臓の腹方位置異常と片側性の内水頭症、3mg/kg 体重/日の(2腹からの) 胎児 2 匹にそれぞれ中脳水道の拡張と全身性浮腫が認められた。本報告の著者らは、このような奇形はこの非近交系の非投与ラットにおいて自然発生すると述べた。確かに、これらの低く散在する発生率から、観察された奇形がイソフェンホスにより誘発されたものとは思われない

¹WHO及びFAO文書添付資料2を参照のこと。

(Becker 1981)_o

変異原性試験

マウス

小核試験において、雌雄各5匹の3群のマウス (Bor: NMRI (SPF Han)) 系統に24時間の間隔をおいてイソフェンホス (純度91.8%) を0、15、30mg/kg 体重 の用量で2回経口投与した。2回目の投与から6時間経過後に殺処分し、大腿骨から骨髄塗末標本を作製した。死亡又は毒性の臨床症状はなかった。小核を有する多染性赤血球又は正染性赤血球中の小核を有する細胞の出現率は対照群と処置群との間で有意差はなかった。本試験条件下では、イソフェンホスは変異原性を示さなかった (Herbold 1981)。

神経毒性試験

雌ニワトリ

約12.5ヶ月齢の白色レグホン種産卵雌ニワトリ30羽に、イソフェンホス32 mg (純度91.9%)を単回挿管投与した。(本化合物の経口LDso値は本試験で決定されなかった。他施設での初期の試験においては21 mg/kg 体重であった、FAO/WHO1982を参照のこと)。イソフェンホス投与時に、アトロピン50 mg/kg 体重も腹腔内投与した。投与24時間以内に、投与された雌ニワトリのうち17羽が死亡した。投与された全ての雌ニワトリに歩行性運動失調(locomotor ataxia)及び麻痺が1日目又は2日目に観察され始めたが、6日目を過ぎると見られなくなった。21日間の観察期間終了時に殺処分するまで生存した雌ニワトリ13羽の脳、脊髄、座骨神経の組織病理学的検査からは、同時の対照群(投与対照群として水を強制経口投与した5羽、非投与群5羽)に見出された発生率及び重症度と同様の微小変化が明らかになった。500 mg/kg 体重のリン酸トリー・ロートリル(TOTP)を経口処置した陽性対照群は、遅発性神経毒性に典型的な神経組織の臨床症状及び組織病理学的病変を示した (Hixson 1982)。

コメント(原文、4ページ)

入手可能なラットの催奇形性試験およびマウスの小核試験は、いずれも陰性であった。雌ニワトリの遅発性神経毒性単回投与試験は、本殺虫剤の遅発性神経毒性を示していないが、以前評価された同様の試験のように (FAO/WHO 1982)、単なるスクリーニング試験であったとみなすことができるであろう。同様に、本会議において、多世代試験において一世代あたり一腹の試験の適切さ(suitability)が疑問視された。適切な遅発性神経毒性試験がないことや多世代試験に関する審議がなされていないことから、本会議は 1981 年に評価された暫定 ADI を延長することを勧告した。

毒性評価(原文、4ページ)

毒性作用を誘発しないレベル

マウス: 食餌中 1ppm、0.15 mg/kg 体重相当量

ラット: 食餌中 1ppm、0.05 mg/kg 体重相当量

イヌ: 食餌中 2ppm、0.05 mg/kg 体重相当量

ヒトに対する暫定1日許容摂取量の推定

0~0.0005 mg/kg 体重

今後の研究あるいは情報(原文、5ページ)

<u>必要</u>(1986 年までに)

- 1. 適切な遅発性神経毒性試験
- 2. 2世代(2腹/世代)生殖試験

望ましい

- 1. 抗コリンエステラーゼ活性に関する精製イソフェンホス In vitro 生化学試験
- 2. ヒトにおけるさらなる知見

参考文献(原文、5ページ)

(翻訳省略)

イソフェンホス(ISOFENPHOS)(原文、6ページ)

$$(CH_3)_2CHNH$$
 C_2H_5O
 $COOCH(CH_3)_2$

説明

イソフェンホスは 1981 年の合同会議において評価された(FAO/WHO 1982)」。 ヒトに対する暫定 1 日許容摂取量及びいくつかの食品に対する最大残留レベルが勧告された。 ジャガイモ及びタマネギに関する農薬の作物試験からの追加データが望ましいデータに思われた。 利用方法、農薬の作物試験により導出された残留量、残留農薬の動向に関する最新情報は評価に有益であるため付録資料で論じられている。

食品中の残留農薬とその評価(原文、6ページ)

使用パターン(原文、6ページ)

1981年版モノグラフ中の使用パターンに加え、次の新しい勧告が提出された。

作物	散布量(a.i)	剤形	散布回数
柑橘類	0.05%	EC(乳剤)、WP(水和剤)	2
バナナ	2g/plant	GR(粒剤)	3
洋ナシ	0.05-0.075%	EC	3

農薬の作物試験による残留農薬(原文、6ページ)

農薬の作物残留試験はフィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、南アフリカにおいて各種作物に対して実施された。イソフェンホスおよびイソフェンホス酸素類似体(IOA)について分析された。

バナナ

各国で併せて5つの農薬の作物残留試験が実施された。オフタノール粒剤が2もしくは3回、3~5ヶ月間隔で1.2~4g a.i./樹木で散布された。最終散布から3~154日後に試料採取され、皮及び果物全体のイソフェンホスとそのイソフェンホスオキソンが分析された。全ての最終時期および部位において残留量は定量限界(0.01 mg/kg) 未満であった。

¹ FAO及びWHO文書添付資料 2 を参照のこと。

柑橘類

南アフリカで、ネーブルオレンジとレモンの木にオフタノール乳剤(50g/L)²を通常濃度(0.05% a.i..)及び 2 倍濃度(0.1% a.i..)に希釈して散布した³。様々な間隔で試料採取され、定量限界 0.05 mg/kgで散布されたイソフェンホスとIOAが分析された。結果を表 1 にまとめた(South Africa, 1981)。

洋ナシ

イタリアで $1\sim4$ 回、フランスで 1 回、の洋ナシ(品種: 「Alexander」と「Williams」)の木にオフタノール乳剤 (500g/L)を $0.05\sim0.075\%$ ai.に希釈散布して、農薬の作物残留試験が実施された。実験結果の詳細を表 2 にまとめた。処理後から 4 週間、果実中 4 の残留量は穏やかに減少し、その後は残留量の平均値とバラツキにほとんど変化はなかった。

アブラナ科葉菜

ナローステムケール(narrow-stem kale) 5 の種子にOftanol C. 6 を推奨量(16 g ai/kg種子)で処理し、播種 133 \sim 169 日後に試料採取した。定量限界(0.01 mg/kg)を超える残留は検出されなかった。

ノルウェーで認可された処理量及び処理時期でOftanol^Rを処理して作物残留試験が実施された。ブロッコリー、白菜、コールラビ(kohlrabi)におけるイソフェンホスとそのオキソン体の残留量は概ね 0.02 mg/kgを下回り 0.1 mg/kgを超えなかった。

油糧用ナタネ

Oftanol CもしくはOftanol T^7 を 16 g ai./kg種子で種子粉衣処理した 4 つの試験が実施された。播種 125~305 日後に採取した成熟種子においてはイソフェンホスと代謝物の残留は認められなかった。

² 専門家コメント: Oftaol 50ECはこの意味と考える。

 $^{^3}$ 専門家コメント: 具体的にどのように処理したか不明だが、0.05%=100 倍希釈と 0.1%=50 倍希釈で散布したと理解するのがよいと思われる。ただし、散布水量は不明。

⁴ 専門家コメント: 文脈から推定。

⁵ 専門家コメント:狭茎のケール。

⁶ 専門家コメント:イソフェンホスと別の化合物との混合剤。

⁷ 専門家コメント:イソフェンホスと別の化合物との混合剤。Oftanol Cとは異なる。

表 1 柑橘類における農薬の作物残留試験結果(1980年)

	散布		ル会物	下記処理後日数での柑橘中の残留量(mg/kg) ¹						
作物	回数	量(% a.i)	_ 化合物							
				1	7	14	21	28	35	42
レモン	1	0.05	I	1.3	1.1	0.8	0.53	0.75	0.82	0.56
			IOA	0.13	0.26	0.23	0.15	0.22	0.19	0.17
レモン	1	0.1	I	2.9	1.8	1.1	1	8.0	0.63	0.54
			IOA	0.25	0.42	0.36	0.31	0.28	0.29	0.23
オレンジ	1	0.05	I	2.7	1.7	1.1	1	0.87	0.76	0.67
			IOA	0.11	0.17	0.12	0.12	0.12	0.1	0.1
オレンジ	1	0.1	I	3.4	2	1.6	1.4	1.3	0.85	0.78
			IOA	0.13	0.2	0.18	0.15	0.19	0.14	0.12

¹ 結果は**2**連の平均である。

表 2 洋ナシにおける農薬の作物残留試験結果1

種類	試験	年	処理	散布量	間隔	下記処理後日数での柑橘中の残留量(mg/kg)						g/kg)
	実施国		回数	(kg ai./ha 括弧内は%)	(週)	0	14	21	28	35	40 ~ 43	60
Alexander	仏	1977	2	0.6(0.06)	2						0.12	
Alexander	伊	1974	1	1.5(0.075)		2.24	0.71	0.71	0.41			
Alexander	伊	1976	4	1.5(0.05)	4						0.27	0.16
Alexander	伊	1976	4	1.5(0.05)	4						0.47	0.11
Alexander	伊	1976	3	1.5(0.05)	4						0.2	0.29
Alexander	伊	1976	3	1.5(0.05)	4						0.17	0.39
Williams	伊	1976	1	1.75(0.05)		0.97	0.62	0.47	0.47	0.27	0.12	
Alexander	伊	1975	1	1.75(0.05)		2.54	0.84		0.32	0.23	0.22	
Alexander	伊	1975	1	1.75(0.05)		5.21	0.86		0.35	0.32	0.25	
Williams	伊	1975	1	1.75(0.05)		1.12	0.46		0.38	0.44	0.44	
Alexander	伊	1976	1	2.25(0.075)							0.42	0.34
Alexander	伊	1976	4	2.25(0.075)	4						0.63	0.33
Alexander	伊	1976	3	2.25(0.075)	4						0.32	0.42
Alexander	伊	1976	3	2.25(0.075)	4						0.44	0.75
Williams	伊	1975	1	63(0.0075)		1.06	0.84		0.69	0.64	0.34	
Alexander	伊	1975	1	2.63(0.075)		0.86	0.88		0.53	0.4	0.28	
Alexander	伊	1975	1	2.63(0.075) 2.63(0.075)		5.35	0.75		0.39	0.3	0.27	
Williams	伊	1975	1	2.00(0.070)		0.99	0.61		0.67	0.72	0.34	

¹ バイエル株式会社(1982)

ルタバガ(Swedes)8

ドイツ連邦共和国(FRG)でルタバガに、16 g ai,/kg種子のOftanol Cを種子粉衣処理した。処理140~169日後、茎葉部や根部のいずれにも(イソフェンホスおよび代謝物の)残留は検出されなかった。フィンランドで実施された農薬の作物残留試験において、種子粉衣処理では、育成後に採取・洗浄した。植物中に(イソフェンホスおよび代謝物の)残留は検出されなかったが、定植時土壌処理(0.25 g ai./m²)で播種時では、イソフェンホス 0.008-0.07 mg/kg及びIOA 0.015-0.01 mg/kgが検出された。

カブ (Tumip)11

オフタノール乳剤(500g/L)を定植時、 畦内に 10cm 帯幅で 0.075g a.i./m で散布した。 表 3 に茎葉部や根部における残留結果をまとめる。

表3 土壌処理イソフェンホスのカブにおける残留試験結果

下記処理後日数での残留量(mg/kg)								
	42		60		80			
根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部			
0.05	0.03	0.04	0.01	<0.01	<0.01			
0.15	0.08	0.02	0.01	0.05	0.01			
0.2	0.05	0.02	<0.01	0.01	0.01			

ドイツ連邦共和国(FRG)及びフィンランドで実施された農薬の作物残留試験において、イソフェンホスを 16 g a.i./kg 種子¹²で種子粉衣処理した後、栽培したカブにおける残留は検出限界以下であった。

他の作物

フィランドにおいて各種野菜における農薬の作物残留試験が実施された。ニンジンとダイコンは 0.5~g a.i./ m^2 で処理され、タマネギの種子は 0.025% ai.の溶剤に浸漬処理された。作物試料は分析前に洗浄した。処理後、作物ごとに異なる日数経過後に採集した試料におけるイソフェンホスとIOAの残留量の合計は以下のとおりであった。ニンジン 2~mg/kg (処理 22~E)、0.4~mg/kg (84~E)、ダイコン 1.2~mg/kg (6E~E)、1.25~mg/kg (13~E)、タマネギ 0.024~mg/kg (62~E) (2772)ド、試験実施時期不明)。

⁸ 専門家コメント:アブラナ科の根菜類の一種。次のTurnipと別に扱う。

⁹ 専門家コメント:採集した後、土壌を落とすなどの作業。本来全く別の操作なので、単独の文章にするのが精確だが、直訳した。

¹⁰ 専門家コメント: swedeの栽培様式は分からないが、plantingを直訳して定植とした。

¹¹ 専門家コメント: swedeとは僅かな違いである。

 $^{^{12}}$ 専門家コメント:または「種子 1kgあたり有効成分換算で $16\,\mathrm{g}$ 」

残留運命(原文、10ページ)

植物中

エトキシ基の1位の水素を3Hで標識およびフェニル環の炭素を14Cで均一に標識したもの13を、6E14とし て製剤化したイソフェンホスをキャベツ種子に 0.13 g ai./mの薬量で播種溝処理した。移植時および移植 28 日後にキャベツの一部を無処理土壌に移植した。その他のキャベツには、標識したイソフェンホス 1.68 kg a.i./ha量を根元に直接噴霧処理した(Strankowski and Murphy 1980)。様々な間隔で試料採取し、メタノ ール-水で抽出後、酵素、酸およびアルカリで加水分解した。1回および2回の処理において、それぞれ 80~98%、89~96%の放射能が同定された。

キャベツにおけるイソフェンホスの主な分解経路は、オキソン類似体(IOA)への酸化、および続くイソ プロピルサリチル酸 (IPS)やサリチル酸(SA) への加水分解であった。 さらなる分解過程では、2,3-ジヒド ロキシ安息香酸 (2.3-DHBA)や安息香酸 (BA)が生成された。デス-N-イソプロピルイソフェンホス酸素類 似体 (des IOA)もまた確認された。IPS、2,3-DHBA¹⁵、BAは遊離及び抱合状態で検出されたが 2,3-DHBA は抱合状態でのみ検出された。

ノルウェーでの農薬の作物残留試験において、イソフェンホスを 225 g /m³含有する土壌を入れたポット に定植した根セロリ(カブラミツバ)における(イソフェンホスの)残留は 0.05 mg/kg未満であることが示され た。種子粉衣処理後のニンジン、タマネギ、ダイコン(winter radish)からは農薬(イソフェンホス)の残留は 検出されなかった。

成熟した作物試料中で確認された放射性残留物(0.001-0.006 mg/kg)は、極性が強い加水分解生成物 であった。トウモロコシ及びタマネギ(FAO/WHO 1981)において同定された有機溶媒可溶性(脂溶性) 残留物と代謝物と、キャベツで同定されたものと大変類似していた。イソフェンホスの代謝に関するキャ ベツと、トウモロコシおよびタマネギの主要な違いは、後者2つの作物からいずれからも IPS が検出され なかったことであった。

キャベツ苗における放射能の吸収は長期間にわたると考えられた16。それぞれの新葉にも放射能が検出 されるものの、その濃度は低下していった。キャベツ中の総放射能濃度は時間とともに減少し、定植 189 日後には成熟キャベツ結球中のイソフェンホス総残留量は、散布 1 回および 2 回において、それぞれ <0.012 mg/kg、0.057 mg/kgであった。処理後の各種期間における放射能の全体的な分布を表 4 にまとめ る。

¹³ 専門家コメント:1つの標識体なのか、2つの別の標識体なのか不明。

¹⁴ 専門家コメント: EはECと同じ乳剤と思われるが、6の意味が不明。

¹⁵ 専門家コメント: 2,3-DHBAについて、文章内で矛盾がある。

¹⁶ 専門家コメント:後の文章から、放射能の活性は低下するものの新しい葉でも検出されるため。

表 4 キャベツにおけるイソフェンホスおよび代謝物の分布

宁 捷後口粉	PāCO.			E仮口致(の総放射	1月已(%)	FC		00
定植後日数		14	28		42		56	I	89
散布回数	1	1	1	1	2	1	2	1	2
総残留	14.2	5.28	2.36	0.17	0.61	0.06	0.3	<0.012	0.057
イソフェンホス	79	53	37	15	33	5	29	<1	0
IOA	14	34	43	24	28	19	32	4	13
Des IOA	<1	1	2	2	1	<1	1	1	1
IPS	1	3	4	24	16	30	13	12	29
SA	1	2	2	12	10	21	12	31	19
BA	<1	1	3	1	<1	2	<1	3	2
2,3 DHBA	<1	1	1	2	2	3	1	3	6

¹ 総残留量はmg/kg isofenphos相当量として換算した。

土壌中

イソフェンホスの土壌中移動性をドイツの標準的土壌 2.1、2.2、2.3 を用いて調べた。2 種類の製剤の 2-4 kg a.i../ha相当量を土壌に散布し、2 日間溶出した¹⁷。 浸出液中においてイソフェンホスおよびオキソン誘導体のいずれも検出されなかった(定量限界 0.0001 mg/kg)(Bayer AG 1982)。

国の最大残留基準値(原文、11ページ)

本会議に報告された国のMRLに関する情報を表5にまとめる。

表 5 国の最大残留基準値と農薬最終使用時期の収穫前日数(preharvest intervals)

国	作物	農薬最終使用時期の収 穫前日数(日)	MRL (mg/kg)
ドイツ連邦共和国	葉物、他の芽野菜		0.1
	根菜、ナタネ		0.05
イタリア	アーチチョーク		0.1
	アブラナ科		0.1
	ナス		0.1

¹⁷ 専門家コメント: おそらく、2 日間一定の水量を上から流して、溶出(リーチング)試験を実施したものと思われる。

			イソフェンボス_JMPR
	果物		0.1
	ニンニク		0.1
	タマネギ		0.1
	洋ナシ	42	0.1
	トウガラシ(pepper)		0.1
	テンサイ	42	0.1
	トマト		0.1
オランダ	キャベツ	56	0.1
	芽キャベツ	56	0.05
	カリフラワー	56	0.05
	Colerisc		0.05
	セロリ		0.05
	リーキ(Leek)		0.1
	タマネギ		0.1
ノルウェー	根菜	90	
	茎菜	90	
南アフリカ	柑橘類	42	0.2
スペイン	ニンニク	21	
	タマネギ	21	
米国	トウモロコシ(飼料(fodder))	75	1.0
	トウモロコシ(茎葉(forage))	75	1.0
	トウモロコシ(生、含スイートコーン)	75	0.1
	トウモロコシ(種子)	75	0.1
	卵		0.02
	肉、脂肪、肉副産物(ウシ、ヤギ、ブ		
	タ、ウマ、ヒツジ、ニワトリ)、		0.1
	乳汁		0.02

評価(原文、13ページ)

イソフェンホスが最後に評価されたのは 1981 年の JMPR であったため、さらなる検討のために必要なデータが追加されてきた。

イソフェンホスの使用はバナナ、柑橘類、洋ナシで勧告されており、2、3回のスプレー散布で、柑

橘類には0.05%、洋ナシには $0.05\sim0.075\%$ a.i..が適用されている。バナナの木には2 g a.i../plantを年間最大3 回散布できる。

農薬の作物試験が様々な作物について実施され、イソフェンホス(I)とその酸素類似体(IOA)の残留が分析された。両化合物の定量限界は 0.01~0.05 mg/kg であった。バナナには推奨量で 3 回の散布を行った後で、検出可能な残留は含まれていなかった。レモン及びオレンジ中の残留レベルは散布後 42 日時点でほぼ同じであり、イソフェンホス量は総残留量の 70~87%に達する。洋ナシ中では、散布後1ヶ月間の初期残留量は穏やかに減少したが、2ヶ月目中に採取したサンプルの残留レベルの範囲と平均にはほとんど差違がなかった。

植生時あるいは播種時の土壌への散布は、ニンジン、タマネギ、ルタバガ(swede)、カブに残留した。しかし、種子粉衣後の作物中に測定可能な残留は検出されなかった。

残留イソフェンホスは土壌からキャベツへ直ちに摂取される。キャベツのイソフェンホスの主要分解経路は、酸化物(IOA)、次にイソプロピルサリチレート(isopropyl salicylate)(IPS)及びサリチル酸(SA)への加水分解であった。親化合物とその3つの代謝物が植物中の総残留の大部分を成し、割合は時間とともに変化した。最終的に生成されたIOAIPS、SAだけが残留物となりイソフェンホスそのものは検出されなかった。植付時とその1ヶ月後に散布し成長したキャベツ中の総放射能量はイソフェンホス相当量に換算すると0.057 mg/kgであった。1回もしくは2回の散布を受けたキャベツ中のイソフェンホス分解経路も同じであった。キャベツ中の有機可溶性(organosoluble)残留物は以前行われた実験(FAO/WHO 1981)におけるトウモロコシ及びタマネギ中で検出された量と同量であった。キャベツ中で唯一検出された IPS を除き、分解生成物もまた類似していた。

さらに浸出試験により様々な土壌中のイソフェンホスの低移動性が確認された。このことから、土壌散布 に使用された残留イソフェンホスによる地下水汚染の可能性は低いことが示された。

勧告(原文、14ページ)

本会議では新しい農薬の作物試験からの残留データが検討され、以前勧告したものに加え次の食品の最大残留基準の推定が可能となった。他の実験結果は 1981 年の会議の勧告を裏付けたため修正は不要であった。基準はイソフェンホスとイソフェンホス酸素類似体の総量に関するものである。

	暫定最大残留基準(mg/kg)	農薬最終使用時期の収穫前日数(週)
柑橘類	1	6
洋ナシ	0.5	6
バナナ	0.021	8

¹ 定量限界あるいはそのレベル

今後の研究あるいは情報(原文、15ページ)

追加研究あるいは情報

イソフェンホス推奨量で散布された各種の柑橘類中の残留について及び柑橘類の皮及び果肉中の残留分布についての追加情報。

ジャガイモ及びタマネギの農薬の作物試験による追加データ、土壌残留と土壌含水量についての情報も含む。

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Isofenphos (Pesticide residues in food: 1981 evaluations)

Isofenphos (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)

Isofenphos (Pesticide residues in food: 1986 evaluations Part II Toxicology)

イソフェンホス $_{ m JMPR}_{ m 02}$

原文目次

ISOFENPHOS	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	2
TOXICOLOGICAL STUDIES	2
COMMENTS	4
TOXICOLOGICAL EVALUATION	4
FURTHER WORK OR INFORMATION	4
REFERENCES	5
ISOFENPHOS	5
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	6
USE PATTERN	6
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS	6
FATE OF RESIDUES	9
NATIONAL MAXIMUM RESIDUE LIMITS	11
APPRAISAL	13
RECOMMENDATIONS	14
FURTHER WORK OR INFORMATION	15
REFERENCES	15

略称等

略称等	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
EC	emulsifiable concentrate	乳剤
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
GR	granules	粒剤
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WP	wettable powder	水和剤

イソフェンホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書: JMPR, 672. Isofenphos (Pesticide residues in food: 1984 evaluations))

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

食品中に存在する農薬残留物-1984

FAO および WHO の共催

1984 年評価

モノグラフ

食品および環境中の残留農薬に関するFAO専門家会議及び残留農薬に関するWHO専門家グループの合同会議によるデータおよび勧告

ローマ、1984年9月24日-10月3日

国際連合食糧農業機関

ローマ、1985年

イソフェンホス

解説

第16回において、CCPRはJMPRに、現在は"イソフェンホスの総量とその酸素アナログ"である残留の定義を、代謝物des-N-isopropyl-isofenphos (DNI)とその酸素アナログ (DNIOA)を含むように拡大すべきかどうかについて検討するよう依頼した。

輪作での代謝研究により、いくつかの作物ではDNIOAの残留はイソフェンホスやその酸素アナログの残留を超えることがあると示唆されたことが、指摘された。

食品中の残留とその評価(原文、2ページ)

1981 および 1982 年の評価に利用した多くのデータはイソフェンホスとそのオキソン体のみの分析に基づいていた。DNIやDNIOAも併せて測定した場合、4 化合物の残留レベルはしばしば全て検出限界以下であった。少なくともひとつが測定可能レベルであるという作物残留試験におけるデータは、デントコーン $(maize)^1$ とスイートコーン $(sweet\ corn)$ の穀粒、皮、穂軸、茎葉、小麦、ソルガム、大豆、タマネギについて存在する。全 93 試料中、1 件(タマネギ)のみが測定可能レベルのDNIを含有したものの、定量限界レベル($0.01\ mg/kg$)であり、タマネギにおける総残留量の約 1 %に相当した $(represented\ about\ 1\ percent\ of\ the\ residue)$ 。トウモロコシ茎葉、皮、穀粒 24 試料において、DNIOAは $0.01\ mg/kg$ の範囲で検出された。これは、総残留量が $0.06-0.4\ mg/kg$ であ

¹ 専門家コメント: maizeはトウモロコシは全般を示すが、ここではデントコーンのことを示している可能性が高い。

る茎葉中、4 試料で総残留量の 10%未満、14 試料で 10-25%に相当した。総残留量が 0.07 および 0.17 mg/kgである茎葉では、それぞれ 0.02 および 0.08 mg/kgであり、残る 4 試料(デントコーンの 皮、穀粒、茎葉)における残留は 0.01-0.03 mg/kgであった。

スイートコーン、タマネギ、キャベツにおける代謝試験では、DNIOAはマイナーな代謝物であり、イソフェンホス、そのオキソン体およびDNIOAを総計したうち、スイートコーンで最大 10%、タマネギで 4%、キャベツで 5%であった。DNIは検出されなかった。ニワトリやブタへの投与試験で検出されたエステル体²は主に未変化のイソフェンホスであった。DNIは、組織や卵中の全有機リン残留のうち最大約 5%を占めた。DNIOAは検出されなかった。ウシへの投与試験において同定された有機リン残留物。は、肝臓および腎臓中のイソフェンホスのオキソン体のみであった。

後作物としての豆類、小麦、テンサイにおける代謝試験では、イソフェンホス、そのオキソン体、DNI、DNIOAがガスクロマトグラフで検出された。ほとんどの試料で、主たる残留物(成分)はイソフェンホスのオキソン体であった。DNIOAは、小麦の穂、茎、葉においてはそれぞれ全残留の11%、18%、17%を占めており、テンサイの地上部(tops)では総残留量(0.08 mg/kg)の75%を占めていた。テンサイの根部と豆茎葉では検出限界以下であった。DNIは全試料で検出限界以下であった。

ここにおける残留の記述にDNIを含める必要はないことは明らかである⁵。DNIOAは、残留物において大きな割合を占めることもあるものの、明らかに総残留量が少ない場合に限られている。これは主に茎葉(または干し草)で認められることであり、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)は茎葉(または干し草)については最大残留基準値(MRL)を提案していない。(デントコーン飼料およびスイートコーン飼料についてはTMRLとして 0.5 mg/kgが提案されている。)

勧告 (原文、3ページ)

残留の定義は変更すべきではない。

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

<u>Isofenphos</u> (Pesticide residues in food: 1981 evaluations) <u>Isofenphos</u> (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)

Isofenphos (Pesticide residues in food: 1986 evaluations Part II Toxicology)

² 専門家コメント:親化合物であるイソフェンホスを含むエステル体は数種類あると想定されるが、そのうちの主なのもが親化合物であるという意味と解釈した。

³ 専門家コメント:有機リン残留物として9種類ほど想定できるものの、2種類だけであったという意味。

⁴ 専門家コメント: ここでの対象は豆の実ではなく、青刈りした豆の干し草のことと思われる。ここでは他と合わせて茎葉とした。

⁵ 専門家コメント: DNIはほとんど検出されないため。

原文目次

RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	2
RECOMMENDATION	3

略称等

略称等	正式名称(英語)	日本語訳	
CCPR	Codex Committee on Pesticide Residue	コーデックス残留農薬部会	
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関	
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide.	FAO/WHO 合同残留農薬専門家. 会議	
	Residuess		
MRL	Maximum residue level	残留基準	
TMRL	Temporary Maximum Residue Limit	暫定最大残留基準値	
WHO	World Health Organization	世界保健機関	

イソフェンホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書: JMPR, 744. Isofenphos (Pesticide residues in food: 1986 evaluations Part II Toxicology))

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
コリンエ ステラー ゼ阻害	(In vitro)		ウマ血清アセチルコリンエス テラーゼ、ヒト血清ブチリルチオ コリンエステラーゼとも、濃度 100 mM まで阻害されないことが 示された。	1	1
遅発性神 経毒性(経 口)	雌ニワト リ	74 mg/kg 体重 単回投与	 遅発性多発神経障害の臨床兆候もしくは病理組織学的兆候はなし。 この試験における解毒剤なしの経口LD50値は21 mg/kg 体重。 	1	1
遅発性神 経毒性(経 口)	雌ニワトリ	36 mg/kg 体重	・ 30 羽のうち 17 羽がコリン作動性兆候のため死亡・ 生存した雌ニワトリに、遅発性神経毒性の臨床もしくは病理組織学的兆候なし。	1	1
遅発性神 経毒性(経 口)	雌ニワト リ	36 mg/kg 体重	 投与後 1-2 日以内に、神経障害標的エステラーゼを十分に阻害。 解毒剤なしのLD₅₀値は 16mg/kg 体重。 	1	2
遅発性神 経毒性(経 口)	ニワトリ	100 mg/kg 体 重	 解毒剤なしでの経口LD₅₀値は 3~5 mg/kg 体重 適切な解毒処置後(投与前及び投与後数回)にはLD₅₀値は 100 mg/kg 体重。 100 mg/kg 体重の経口投与3日後に測定された脳では神経障害標的エステラーゼが70%以上阻害された。約2週間後には遅発性神経毒性の臨床形態学的兆候が見られた。 	2	2
亜慢性遅 発神経毒 性(経口)	成熟産卵 鶏 (15~20 ヶ月齢)	0.25 、 1 、 2 mg/kg 体重 (90 日間)	 2 mg/kg 体重/日にて、体重の有意な減少と、血漿、赤血球、全血におけるコリンエステラーゼ活性阻害。 0.5 mg/kg 体重/日のイソフェンホス投与では、無影響。 	2	2

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 /催奇形 性(経皮)	ラット	0、0.3、1.0、 3.0、10.0 mg/kg 体重 (5 時間暴露)	・ 受胎率及び妊娠率に関しては、対照群と各投与群との間に有意差なし。 ・ 投与動物の体重増加の有意な抑制という母体毒性が観察された。 ・ 母体毒性について、明白な無作用量: 0.3 mg/kg 体重。	2	3
生殖毒性 (経口)	ラット	飼料中濃度: 0、1、10、100 ppm	3世代ラット生殖試験。F ₀ 世代を3回交配し、交差交配(対照群と100 ppm投与群)を実施した。 ・ F1a及びF2aラットは、10 ppmまでの投与群では、産児数、出生時体重、生存率、哺育状態など検査したどの指標にも、有意な影響はなかった。 F2a世代では、「低下した妊娠と哺育」率と著者らが記述した理由のために、100 ppm群では交尾は成立しなかった。 ・ 明白な無作用量は10 ppmであった。	3	4
ADI	ヒト	_	0 ~ 0.001 mg/kg 体重	5	8

イソフェンホス(ISOFENPHOS)(原文、1ページ)

説明(原文、1ページ)

イソフェンホスの 1 日許容摂取量は 1981 年の合同会議で評価され 1982 年に再検討された(Annex 1, FAO/WHO, 1982a and 1983a)。毒性モノグラフが 1981 年の会議後に(Annex 1, FAO/WHO, 1982b)、モノグラフ付録が 1982 年の会議後に出版された(Annex 1, FAO/WHO, 1983b)。1981 年に、仮の ADI が 0~0.0005 mg/kg 体重と設定され、1982 年にこの ADI は、適切な遅発性神経毒性試験が欠損していたため、そして提出のあった多世代試験に疑義が生じていたため、延長された。要求に基づき提出されてきた研究を本モノグラフ補遺にまとめる。

許容摂取量評価(原文、1ページ)

生物学データ(原文、1ページ)

毒性試験

コリンエステラーゼ阻害試験

精製イソフェンホスの<u>In vitro</u>試験から、ウマ血清アセチルコリンエステラーゼあるいはヒト血清ブチリルチオコリンエステラーゼ(butyrylthiocholinesterase)は、いずれも濃度100 mMまで阻害されないことが示された。イソフェンホスの製造過程における不純物には直接の阻害作用ないと結論された(Blass, 1982; Wehling, 1983)。

遅発性神経毒性試験

単回投与の遅発性神経毒性試験が、コリン作動性の症状に対して解毒剤(アトロピンと 2-PAM)を用いて実施された。アトロピンの前処置後に雌ニワトリに投与したイソフェンホス(74 mg/kg 体重、経口)による遅発性多発神経障害の臨床兆候もしくは病理組織学的兆候は生じなかった。この試験における解毒剤なしの経口 ${f LD}_{50}$ 値は 21 mg/kg 体重であった(Kimmerle, 1972; Cherry et al., 1972)。

類似の試験において、アトロピンの事前投与後、イソフェンホスを雌ニワトリに経口投与した(36 mg/kg 体重)。しかし、30 羽のうち 17 羽がコリン作動性兆候のため死亡した。生存した雌ニワトリには遅発性神経毒性の臨床もしくは病理組織学的兆候は見られなかった(Hixson, 1982)。

もう一つの試験では、イソフェンホス(36mg/kg 体重)の経口投与とアトロピンの事前投与に対する雌ニワトリ¹のNTE(神経障害標的エステラーゼ)の反応を測定した。十分なNTEの阻害が投与後 1-2 日以内に測

¹ 専門家コメント:原文はhumanとなっているが、引用元の文献ではhenとなっている。したがって、 雌ニワトリとした。

定された。本研究では、臨床学的/組織学的な評価のために同時に実施した対照試験はなく、参考となる経口解毒剤なしのLD50値は16 mg/kg 体重であった(Thymen, 1978; Thymen & Eben, 1983)。

他の試験からはイソフェンホスのニワトリにおける遅発性神経毒性誘発性が示された。試験したニワトリの解毒剤なしでの経口 LD_{50} 値は $3\sim5$ mg/kg 体重 であった。適切な解毒処置後(投与前及び投与後数回)には LD_{50} 値は100 mg/kg 体重に上昇した。イソフェンホス100 mg/kg 体重の経口投与3 日後に測定された脳ではNTEが70%以上阻害された。約2 週間後には遅発性神経毒性の臨床形態学的兆候が見られた(Wilson et al., 1984)。

亜慢性遅発神経毒性試験では、白色レグホン種の成熟産卵鶏(15~20ヶ月齢)一群10羽に原体イソフェンホス(Cremophor EL と水との乳濁液として)を0.25、1、2 mg/kg 体重で90 日間、毎日強制経口投与した。10 羽を非投与対照群として用い、溶媒対照群10 羽には水と Cremophor EL を強制経口投与した。7 回目の投与後に、最高用量群(2.5 mg/kg 体重/日)に臨床兆候と1 羽の死亡が生じた。1.25 mg/kg 体重/日では、7 回目の投与後1 羽に臨床兆候が生じた。

体重の有意な減少と、血漿、赤血球、全血におけるコリンエステラーゼ活性阻害が 90 日間の投与期間を通じて 2 mg/kg 体重/日で観察された。軽度の体重減少と非常に軽度なコリンエステラーゼ阻害が 1 mg/kg 体重/日でも発生した。2 mg/kg 体重/日投与群の 10 羽全ニワトリの脳、骨髄、座骨神経の病理組織検査では並行対照群で見られたものと発生率及び重症度が同程度である微小変化が認められた。5 mg/kg 体重/日のリン酸トリオルトクレシル(TOCP)を(水と Cremophor EL の乳濁液として)経口処置した陽性対照(10 羽)には、臨床兆候(5 週目以降から運動失調(ataxia))と、重篤な脊髄の経路変性(severe degeneration of the pathways in the spinal cord)や延髄及び小脳の軸索変性(axonal degeneration in the medulla oblongata and cerebellum)のような病理組織学的病変が現れ、これらは遅発性神経毒性の典型例であった。0.5 mg/kg 体重/日のイソフェンホス投与では、無影響であり耐性があった(Thyssen, 1978; Flucke & Kaliner, 1985)。

胎児毒性/催奇形性試験

ラット

経皮投与後の FB30 系の Long Evans ラットにおける、胎児毒性及び催奇形性作用を調査する試験が実施された。試験開始時、雄は $3\sim6$ ヶ月齢、体重 $350\sim500$ g、雌は $2.5\sim3.5$ ヶ月齢、体重 $199\sim260$ g であった。 1 群 25 匹の動物の 5 群に、体重 1kg あたり 0、0.3、1.0、3.0、または 10.0 mg のイソフェンホスを経皮投与した。本化合物を剃毛した背部の皮膚に接触時間を 5 時間として塗布し、各回の暴露終了時に皮膚を洗浄した。塗布容量は各試験群において 0.5 ml/kg 体重であった。 雄には投与せず、雌には妊娠 $6\sim15$ 日に投与した。

妊娠 20 日に動物を CO_2 吸入により安楽死させ、内臓奇形にはWilson法を用い、骨格異常に対しては透徹 (clearing)と骨格染色の方法を用いて胎児を検査した。行動もしくは身体的外見に投与に関連した異常はなかった。3 mg/kg 体重群の母動物1匹には、投与開始前から兆候があった病気について確証が得ら

れたため、投与期間中に安楽死させた。全投与群は投与期間中及び妊娠期間を通じて、対照群より体重増加量が少なかった。受胎率及び妊娠率に関しては、対照群と各投与群との間に有意差はなく、それらの値はこの試験に用いた系統のラットについて知られている値に一致していた。各群で見られた奇形を表1にまとめる。

投与動物の体重増加の有意な抑制という母体毒性が観察された。この群の母動物は妊娠期間中の体重増加が不十分であったが、母体毒性に関し明白な無作用量は 0.3 mg/kg 体重であった(Schluter、1981)。

繁殖試験

1976 年及び 1977 年にHuntingdon Research Centerにおいてイソフェンホスを用いた 3 世代ラット生殖試験が実施され、1981 年度の毒性モノグラフにまとめられて (Annex 1、FAO/WHO、1982b)、再評価がなされた。1 群あたり 20 匹の動物に飼料中に 0、1、10、または 100 ppmの濃度で混合したイソフェンホスを投与した。体重、摂餌量、コリンエステラーゼ活性を測定した。 F_0 世代を 3 回交配し、交差交配(対照群と100 ppm投与群)を実施した。 F_{1a} 及び F_{2a} ラットは 1 回交配した。産児数、出生時体重、生存率、哺育状態などの、検査したどの指標にも、 10 ppm投与群までの動物に有意な影響はなかった。 F_{2a} 世代では、「低下した妊娠と哺育」率と著者らが記述した理由のために、100 ppm群では交尾は成立しなかった。

1 ppm群および 10 ppm群では、全3世代において、対照群と比較して同程度の妊娠率及び受精率が見られた。F₀世代の2回目の交配後、対照群の雌の90%が妊娠し、1 ppm群では70%、10 ppm群では60%、100 ppm群では40%が妊娠した。この交配で受精率が全試験群で低下した事実はあるものの、1 ppm群の受精した雌は全部が妊娠し、10 ppm群の12/14 匹が妊娠、100 ppm群のうち受精した雌全部が妊娠した。多世代試験での妊娠率の低下は、交尾欲の低下による結果としてよくみられるものであり、本試験では投与群と同じように対照群の動物にも認められた。対照群の1 匹と1 ppm群の1 匹が繰り返し妊娠不成立となった。

対照群で見られた低い受精率は F_0 動物の 2 回目の交尾後の明白な低妊娠率と同程度であると考えられた。本試験の明白な無作用量は 10 ppmであった (Palmer et al.、1977; Eiben、1983)。

表 1 イソフェンホス経皮塗布後のラットにおける胎児毒性および催奇形性試験で認められた奇形

群	奇形胎児数	奇形の特徴
対照	1	胸部及び腹部の裂孔、肋骨融合、小眼球症、無眼球症 ² ×1 匹
	1	ねじれた尻尾×1匹
	2	肋骨の結節形成×2匹
	1	胸部の浮腫×1 匹
0.3 mg/kg 体重	1	肋骨の結節形成×1匹
1 mg/kg 体重	1	肋骨の結節形成×1匹
3 mg/kg 体重	1	脊椎、肋骨、骨盤骨、尻尾過多、眼の複数奇形、膣ヘルニア、全身性浮腫×1匹
		肋骨の結節形成×1匹

² 専門家コメント:原文表記は"microthalmia resp. anophthalmia"。Microthalmiaはmicrophthalmia のスペルミス。 resp.については不明だが、胎児1匹だけなので片側ずつの所見という意味か?

	1	胸骨(sternlum)裂孔、腹裂、四肢形成異常、口蓋裂×1匹
	1	小眼球症×1 匹
10 mg/kg 体重	1	端脳の形成不全、眼の奇形、四肢形成異常×1 匹
	3	端脳の形成不全、眼の奇形×2匹

コメント(原文、5ページ)

In vitro試験により、使用したイソフェンホスの製造過程おいて、不純物の直接のコリンエステラーゼ阻害作用はなかった。

本会議では2世代試験を評価し、1976年と1977年に実施された3世代試験の再評価を行った。多世代試験の明白な無影響レベル(no-effect level)は10 ppm であった。経皮試験では3 mg/kg 体重で胚毒性に関連する奇形兆候もいくつか認められた。

イソフェンホスによる遅発性の多発性神経障害誘発能の評価において、解毒剤なしの (unprotected) LD_{50} 値と遅発性の多発性神経障害試験における投与量間の比率を検討し、表2に示す。

表 2 イソフェンホス投与ラットにおける遅発性神経障害

前処理なしのLD50値/神経毒性用量の 概算比率	遅発性神経障害	文献
<0. 3	無	Kimmerle, 1972; Cherry et al., 1972
<1 (?)	無	Hixson, 1982
0. 04	有	Wilson et al., 1984

(訳注 "<1(?)"は原文表記通り)

遅発性神経障害(NTE 阻害)に関する2つの生化学検査比較表も表3に示す。

表3 イソフェンホス投与ラットにおける NTE 阻害

イソフェンホス (経口) mg/kg 体重	前処理なしのLD ₅₀ 値/ 神経毒性用量の概算比率	脳NTE阻害 (範囲)	文献
36	約0.4	23~58%	Thyssen, 1978; Thyssen & Eben, 1983
100	約 0. 04	70~80%	Wilson et al., 1984

これらの研究により、NTE阻害を誘発する実質的な投与量は、解毒剤なしの LD_{50} 値の約2倍であることが明らかである。しかしながら、この阻害は生死を分ける閾値を下回り、遅発性の多発性神経障害を誘発しな

イソフェンホス JMPR 04

い。生死の閾値を超えてNTE阻害を誘発し、多発性神経障害を誘発する投与量は、解毒剤なしの LD_{50} 値の約25 倍に相当する。

雌のニワトリを用いた90日間の反復投与試験では、2 mg/kg 体重/日まで遅発性の多発性神経障害は陰性であった。

これらの結果をもとに、本会議ではイソフェンホスは遅発性の多発神経障害を誘発する可能性を有すると 結論付けた。しかし、ニワトリにおいてこの毒性作用を及ぼす投与量はLD50値の 2 倍以上である。本合同 会議は食品中の残留イソフェンホスがヒトにおいて遅発性の多発神経障害を誘発する可能性は低いと考 える。

1984 年の合同会議の勧告に従い、有益な遅発性の神経障害試験に対する NTE 阻害関連データが提出されたことに本会議は感謝した。しかし、NTE の阻害/エージング (aging)を介した遅発性神経障害の発病メカニズムはアセチルコリンエステラーゼ阻害のメカニズムとは基本的に異なることを強調しなければならない;捕捉酵素が阻害されるときのアセチルコリンのような基質の蓄積によるものではない。従って、本化学物質の廃棄に特別な問題が生じないならば、NTE は投与から 24~48 時間後に測定すべきである。その時点の NTE 阻害 (> 70 - 80%) は、遅発性の神経障害の進行と相関する。

毒性評価(原文、7ページ)

毒性作用誘発レベル (LEVEL CAUSING TOXICOLOGICAL EFFECT) (原文、7ページ)

無作用投与量の前値(previous levels of administration free of effect) は、以下のとおりであった。

マウス: 食餌中 1 ppm、0.15 mg/kg 体重/日に相当 ラット: 食餌中 1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日に相当 イヌ: 食餌中 1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日に相当

上述の値は血漿コリンエステラーゼレベルを基に設定された。もっと高い投与量を無作用量(no-effect levels)とみなす研究もあるが、このケースでは、代替法を用いるに足りるデータベースがない。

ヒトに対する1日許容摂取量の評価(原文、8ページ)

0 ~ 0.001 mg/kg 体重

本化合物の今後の評価に必要な情報を提供する研究(原文、8ページ)

ヒトにおける所見

以下も参照:

<u>Toxicological Abbreviations</u>

<u>Isofenphos</u> (Pesticide residues in food: 1981 evaluations)

<u>Isofenphos</u> (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)

<u>Isofenphos</u> (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)

原文目次

ISOFENPHOS	1
EXPLANATION	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE INTAKE	1
BIOLOGICAL DATA	1
Toxicological studies	1
Special studies on cholinesterase inhibition	1
Special studies on delayed neurotoxicity	1
Special study on embryotoxicity/teratogenicity	3
Special study on reproduction	4
COMMENTS	5
TOXICOLOGICAL EVALUATIONS	7
LEVEL CAUSING TOXICOLOGICAL EFFECT	7
ESTIMATE OF ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR MAN	8
STUDIES WHICH WILL PROVIDE INFORMATION VALUABLE IN THE CONTINUE	ED
EVALUATION OF THE COMPOUND	8
REFERENCES	8

略称等

略称等	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
NTE	neuropathy target. esterase	神経障害標的エステラーゼ
PAM	2-pyridine aldoxime methiodide	2-ピリジン-アルドキシム-メチオジド
TOCP	Phosphoric acid tri-o-tolyl ester	リン酸トリオルトクレシル
WHO	World Health Organization	世界保健機関