

No. 23 メタクリホス

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

ページ

1. 調査の概要	1
2. 作業内容	1
2. 1 専門家を選定等.....	1
2. 2 翻訳	2
2. 3 評価書の情報の整理	3
3. 調査期間	3
4. 調査結果	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
23	メタクリホス	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（土壤中、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

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)
23	メタクリホス	525. Methacrifos (Pesticide residues in food: 1980 evaluations)	メタクリホス _JMPR_01
		591. Methacrifos (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)	メタクリホス _JMPR_02
		746. Methacrifos (Pesticide residues in food: 1986 evaluations Part II Toxicology)	メタクリホス _JMPR_03
		777. Methacrifos (Pesticide residues in food: 1988 evaluations Part II Toxicology)	メタクリホス _JMPR_04
		811. Methacrifos (Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology)	メタクリホス _JMPR_05

2. 3 評価書の情報の整理

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 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) : 5 報

- メタクリホス _JMPR_01
- メタクリホス _JMPR_02
- メタクリホス _JMPR_03
- メタクリホス _JMPR_04
- メタクリホス _JMPR_05

メタクリホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 525. Methacrifos (Pesticide residues in food: 1980 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
急性毒性 (経口)	ニワトリ	-(観察期間 14日)	LD ₅₀ =101 mg/kg	9	11
急性毒性 (経口)	ラット	-(観察期間 7日)	LD ₅₀ =雌雄 678 mg/kg	9	11
急性毒性 (経口)	マウス	-(観察期間 7日)	LD ₅₀ =雌雄 66 mg/kg	9	11
急性毒性 (経口)	マウス	-(観察期間 7日)	LD ₅₀ =雌雄 58 mg/kg	9	11
急性毒性 (経口)	イヌ	-(観察期間 14日)	LD ₅₀ =雌雄 5730 mg/kg	9	11
急性毒性 (経皮)	ラット	-(観察期間 7日)	LD ₅₀ =雌雄>3100 mg/m ³	9	11
急性毒性 (経皮)	ウサギ	-(観察期間 14日)	LD ₅₀ =雌雄 2732 mg/m ³	9	11
急性毒性 (吸入)	ラット	-(観察期間 7日)	LD ₅₀ =雌雄>2500 mg/m ³	9	11
急性毒性	ニジマス	-(予期温度 14°C)	96時間 LC ₅₀ =0.4 mg/kg	9	12
急性毒性	フナ	-(予期温度 14°C)	96時間 LC ₅₀ =30 mg/kg	9	12
急性毒性	ナマズ	-(予期温度 21°C)	96時間 LC ₅₀ =6 mg/kg	9	12
急性毒性	ブルーギル	-(予期温度 14°C)	96時間 LC ₅₀ =2 mg/kg	9	12
急性毒性	グッピー	-(予期温度 21°C)	96時間 LC ₅₀ =3 mg/kg	9	12
短期試験 (経口)	ウズラ	0、1000、 6000、10,000 mg/kg(5日 間)	・LC ₅₀ はおよそ 10,000 mg/kg と推測。 ・症状、産卵、摂餌量、体重の観察から鎮静と羽の乱れが認められ、一部は完全に飼料を拒否し投与期間全般にわたり体重が減少し産卵をしなかった	9	12

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
皮膚感作性	モルモット	0.1 ml, 0.1% (隔日に皮内注射)、 誘発期間 2 週及び 3 週 目に、6 感作 量である 0.1 ml(6 sensitizing doses of 0.1 ml)をフロ イントアジ ュバント存 在下で皮内 注射	<ul style="list-style-type: none"> ・生理食塩水、メタクリホス、ジニトロクロロベンゼン(DNCB)(陽性対照)を試験。 ・メタクリホスは感作性反応を誘発するが DNCB より重度ではない 	7	9
亜急性毒性(経口)	ニワトリ	0、10、100、 250、500、 1000 mg/kg(63 日 間)	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率は、0、10、100、250、500、1000 mg/kg 群でそれぞれ 1.6、0、1.6、3.1、37.6、98.2%。 ・ほとんどのニワトリは投与開始後 0～14 日に死亡。 ・500 及び 1000 mg/kg 群の瀕死状態のニワトリには運動失調、食欲減退、傾眠、乱れた羽が見られた。 ・体重と摂餌量の有意な減少が 250 及び 500 mg/kg 群では全実験期間で、100 mg/kg 群では一時的に少なくとも 28 日まで見られた。 ・血液学のおよび病理組織学的な影響は認められなかった。 ・8 羽/性/群の最後の脳コリンエステラーゼ活性測定では 100、250、500 mg/kg で用量に相関した阻害が見られた。 	10	12
亜急性毒性(経口)	ラット	0、10、100、 1000 mg/kg (30 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・1000 mg/kg 群の雄では血液成分の異常が観察、Hb、PCV、赤血球数、リンパ球数、プロトロンビン時間の有意な減少、好中球のわずかな増加あり。雄の 100 mg/kg でもリンパ球数と好中球数に影響。 ・血漿と赤血球中のコリンエステラーゼ活性の減少は 100 及び 1000 mg/kg 群の雌雄両者で投与期間終了時に認められ、血漿コリンエステラーゼ活性は 10 mg/kg 群の雄でも減少。 ・試験終了時に部分的な回復が観察。1000 mg/kg 群の血漿及び赤血球中のコリンエステラーゼ活性は依然雌雄両者で約 20%減少。脳コリンエステラーゼは測定されず。さらに臨床化学パラメータと尿検査値への影響は認められず。1000 mg/kg 群の雄では腎重量が対照群に比べて減少。 	10	13

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)	イヌ	0、10、100 mg/kg (28日間) 1000 mg/kg (11日間、 体調低下のため中止。7 日後 500 mg/kg を 4 週間投与)	<ul style="list-style-type: none"> ・1000 mg/kg を 11 日間投与した群は、用量を変えたため 1000 あるいは 500 mg/kg のメタクリホスの作用を評価するのは困難。体重と飼料摂取量は劇的に減少し、2 匹は SGPT でより高値。 ・血漿と赤血球コリンエステラーゼ値は顕著に抑制され部分的に回復。1 匹は体調を害したためと殺した。脾膜の白色化と脊髄の膜の下の少量の遊離した血液が肉眼的に観察。 ・他投与群では摂餌量、体重、臓器重量が測定、血液学、血液生化学、尿検査、眼底検査、病理組織学的検査が実施された。雄の 100 mg/kg と 10 mg/kg での飲水量減少と雌雄の 10 及び 100 mg/kg での赤血球及び血漿のコリンエステラーゼ活性の最終的な阻害とを除いては毒性作用は見られず。脳コリンエステラーゼ活性は影響されず。 	10	13
亜急性毒性(経口)	イヌ	0、1、10、100 mg/kg (26 週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量と体重増加量に影響は見られず。対照と比較すると投与群のイヌはより頻繁に嘔吐、より明白な下痢発生。 ・4、13、26 週後の血液学と尿検査は正常。血液生化学では全投与群で 26 週目に血糖の減少、4 週間の回復期間に 1 mg/kg 群で完全に回復したが 100 及び 10 mg/kg 群はこの期間中に部分的に回復したのみ。 ・主な影響はコリンエステラーゼ活性。血漿コリンエステラーゼは用量に相関して阻害、100 及び 10 mg/kg 群では 4、13、26 週目で、1 mg/kg 群では 4 及び 13 週後のみで、約 30% 阻害。完全な回復は 4 週後。 ・赤血球コリンエステラーゼも用量に相関して阻害、100 及び 10 mg/kg 群で 4、13、26 週目に阻害。4 週後の回復は不完全、100 mg/kg では雌雄に 10 mg/kg では雌に依然阻害認められた。 ・脳コリンエステラーゼは影響されず。 ・臓器と組織の肉眼及び顕微鏡検査では起因する作用はなし。 	11	14
亜急性毒性(経口)	ブタ	0、10、100、1000 mg/kg (4 週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・コリンエステラーゼ活性への影響以外に摂餌量、体重、血液生化学、血液学的検査値に影響は認められず。 ・15 及び 29 日目に血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害は 1000 mg/kg で認められた。 ・29 日目の 1000 mg/kg では脳も、また、100 mg/kg の赤血球も阻害が認められた。病理組織学的変化は認められず。 	11	15

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
亜急性経口毒性 (経皮)	ウサギ	0、10、50、 250 mg/kg(3 週間、週に5 回、1日に1 回経皮)	<ul style="list-style-type: none"> ・全投与群で塗布部位に可逆的な紅斑。 ・50及び250 mg/kg 群のウサギには臨床症状が見られた(特に1週目に震え、運動失調)。 ・250 mg で、試験9日以内に5匹が死亡。他群は摂餌量、体重増加量、血液学、臨床化学に及ぼす作用は観察されず。 ・全投与群では3週後に用量相関性のコリンエステラーゼ活性阻害が血漿中では30~80%、赤血球中では10~75%。 ・投与群の脳コリンエステラーゼ値は対照値の約10~30、55、85%であった。 ・3週の回復期間終了時には10及び50 mg/kg の血液及び脳コリンエステラーゼの活性はほぼ正常値に回復。 ・ウサギが少数であったため、臓器重量への影響は評価できず。 ・病理組織学的検査からは投与に起因する変化は認められず。 	7	9
亜急性経口毒性 (吸入)	ラット	0、90、191、 467 mg/m ³ air(21日間で 15回)	<ul style="list-style-type: none"> ・最高用量群のラットでは摂餌量と体重増加量に有意な減少、回復期間中に正常に回復。191 mg/m³ 群でも体重は試験終了時に減少した。 ・血液学および血液生化学的検査からは467 mg/m³ 群のSGPTの有意な増加が示された。臓器重量には明白な影響は観察されず。 ・血中尿素濃度は全投与群で増加し、回復期間後に回復。血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性は全投与群で有意に減少。回復期間後も脳コリンエステラーゼ活性は減少したままであった。 	6	8
慢性毒性	ラット	0、1、10、 100 mg/kg (2年間)	<p>NOEL=1 mg/kg(飼料中濃度)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・死亡率、摂餌量、体重、臓器重量、血液学、臨床化学、尿検査では明白な作用はみられず。 ・血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性は、3、6、12、18、24ヶ月目に測定され、影響あり。 ・血漿中のコリンエステラーゼ活性は100 mg/kg 群の雌で3、6、12、24ヶ月目に阻害、同群の雄では3、6、12ヶ月目に阻害、10 mg/kg 群の雌では3、24ヶ月目に阻害。 ・赤血球中のコリンエステラーゼ活性は100 mg/kg 群の雌で6ヶ月目に、同群の雄で12ヶ月目に阻害された。 ・24ヶ月目に最終的に測定された脳のコリンエステラーゼ活性に影響なし。 ・顕微鏡検査結果からは、病理組織学的変化を誘発しないことが示された。 	11	15

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
発がん性試験	マウス	0、1、10、100 mg/kg の濃度のメタクリホス (21～22 ヶ月間)	<p>本実験では発がん性は認められず。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重、摂餌量、死亡率に明らかな影響なし。 ・血液学検査では1及び10 mg/kg 群の雄に総白血球数の増加。と殺時の尿検査は正常。 ・血液生化学的検査では100 mg/kg の雌の総タンパクと雄のコレステロールに有意な増加。 ・雌では100及び10 mg/kg の生殖腺の絶対重量と相対重量に、有意ではないが明白な用量相関性を有する増加。1 mg/kg では増加傾向。他の臓器重量は正常範囲内。 ・と殺時の血漿中のコリンエステラーゼ活性が雌雄両者の100及び10 mg/kg で阻害。赤血球では、100 mg/kg の雌で阻害。脳コリンエステラーゼには用量に相関した影響はなし。 ・組織に対する病理組織学的影響は認められず。 	6	7
催奇形性	ラット	0、5、25、50 mg/kg 体重 (妊娠6日に開始し妊娠15日)	<ul style="list-style-type: none"> ・予備試験では150 mg/kg 体重の用量で投与した時に、雌10匹中6匹が死亡。 ・投与期間の中頃から50 mg 群の雌体重増加量の減少。妊娠#11日と妊娠16日の一時的な摂餌量の減少に伴うもの。 ・胚死亡(早期吸収)率の用量に関連した増加、5 mg/kg の用量ですでに始まった。 ・メタクリホス投与に関連する児動物の構造的な異常は観察されず。胸骨分節不完全骨化のある胎児数は50及び25 mg/kg 投与群で若干多かった。(対照群では35.8%であったのに対し5、25、および50 mg/kg 群ではそれぞれ35.0、43.0、および52.8%)。 ・投与群では妊娠中期もしくは後期の胎児の死亡は認められず。 	5	5
3世代繁殖	ラット	0、1、10、100 mg/kg(分析した平均濃度は<0.1、0.79、7.4、73 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> ・検査組織と臓器に投与関連の変化は認められず。 ・雄親動物の死亡に用量に関連した増加が全投与群で観察されたが、死亡は投与群の雌でも高かった。死因は、マウス肺炎ウィルスの慢性病変に急性気管支肺炎が併発したため。 ・投与群の体重増加量、臓器重量、いずれにも明白な作用はなし。 ・分娩した児動物の総数はほぼすべての腹で用量に関連して減少したが、平均数は明白な影響を受けず。 ・10及び100 mg/kg のF1a及びF1b、1 mg/kg のF3b、ならびに100 mg/kg のF3a及びF3bの腹の21日後の生存率は対照と比べやや低下。 	5	6

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																														
変異原性：復帰突然変異	ネズミチフス菌	0.25、0.75、2.25、6.75、20.25 mg/ml	陰性 ・ヒスチジン要求性変異株をマイクロゾームによる活性系存在下あるいは非存在下で処理。	6	7																														
変異原性：優性致死試験	マウス	0、7、21 mg/kg(単回経口投)	優性致死作用なし ・着床前の接合体損失、胎児の着床後成長段階における死亡率への影響と同様に、交尾率、着床数、胎児死亡数への影響を調査。	6	7																														
その他																																			
神経毒性(強制経口)	ニワトリ	0、25、50、101、202 mg/kg のメタクリホス(0日目及び21日目)	<ul style="list-style-type: none"> ・遅発性神経毒性症状は21日目の中間観察期間でもその後の42日の観察期間でも示されず。 ・全用量で投与により1時間以内～4日にかけて体を曲げた状態あるいは腹ばい状態での運動失調、鎮静状態、流涎が発現。 ・脊髄及び坐骨神経の病理組織学的病変は観察されず。 ・陽性対照のTOCPを投与した雌のニワトリでは、明らかに脊髄及び末梢神経に軽度から重度の病変を有する遅発性神経毒性が認められた。 	8	10																														
増強作用試験	ラット	-	LD50(mg/kg) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">工業用化合物</th> <th colspan="2">工業用化合物+CGA 20168</th> </tr> <tr> <th>理論上</th> <th>実験上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ホスファミドン</td> <td>12</td> <td>347</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>ジクロロボス</td> <td>54</td> <td>395</td> <td>611</td> </tr> <tr> <td>CGA 15324</td> <td>426</td> <td>581</td> <td>568</td> </tr> <tr> <td>ダイアジノン</td> <td>534</td> <td>635</td> <td>520</td> </tr> <tr> <td>メチダチオン</td> <td>43</td> <td>389.5</td> <td>201</td> </tr> <tr> <td>マラチオン</td> <td>1397</td> <td>1056.5</td> <td>454</td> </tr> </tbody> </table> CGA 20168 の LD50 値: 745 mg/kg	工業用化合物		工業用化合物+CGA 20168		理論上	実験上	ホスファミドン	12	347	400	ジクロロボス	54	395	611	CGA 15324	426	581	568	ダイアジノン	534	635	520	メチダチオン	43	389.5	201	マラチオン	1397	1056.5	454	8	10
工業用化合物		工業用化合物+CGA 20168																																	
		理論上	実験上																																
ホスファミドン	12	347	400																																
ジクロロボス	54	395	611																																
CGA 15324	426	581	568																																
ダイアジノン	534	635	520																																
メチダチオン	43	389.5	201																																
マラチオン	1397	1056.5	454																																
結論	毒性作用を引き起こさないレベル ・ラット: 飼料中 1 mg/kg、0.05 mg/kg 体重/日相当 ・イヌ: 飼料中 1 mg/kg、0.025 mg/kg 体重/日相当			29	36																														
結論	暫定 ADI=0~0.0003 mg/kg 体重			30	36																														

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD – 1980

Sponsored jointly by FAO and WHO

EVALUATIONS 1980

FAO 食品と環境における農薬残留専門家パネル及びWHO 農薬残留エキスパートグループ合同会議
ローマ、1980年10月6-15日

メタクリホス (METHACRIFOS)

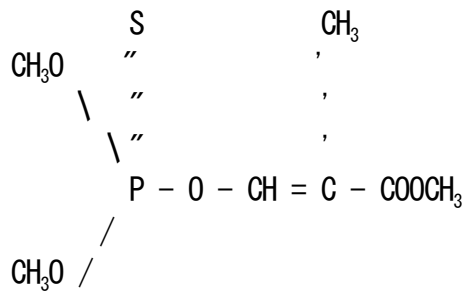
基本情報 (原文、1 ページ)

化学名

0-2-メトキシカルボニルプロップ-1-エニル 0,0-ジメチル ホスホロチオエート
(0-2-methoxycarbonylprop-1-enyl 0,0-dimethyl phosphorothioate)
(IUPAC)

別名 CGA-20168 (トランス)、G-23763 (トランス)、ダムフィン (Damfin)[®]、OMS-2005

化学構造



分子式: $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_5\text{PS}$

分子量: 240.21

性状: 無色透明の液体

比重: 20°C で 1.225 g/cm³

沸点: 0.01 mm Hg で 90°C

揮発性: 20°C の飽和蒸気濃度: 16 mg/m³

溶性: 20°C で水中 400 ppm、メタノール、塩化メチレン、ベンゼン、ヘキサン、他の有機溶剤に
 溶性

安定性: 水中 20°C での半減期

pH 9 で 9.5 日

pH 7 で 29 日

pH 5 で 44 日

pH 1 で 66 日

両異性体の± 200°C での分解時(at ± 200°C decomposition of both isomers)

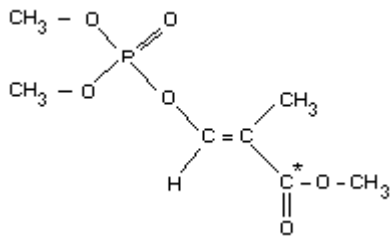
純度: ≥93%

1 日許容摂取量設定のために検討したデータ (原文、2 ページ)

生物学事項 (原文、2 ページ)

吸収、分布、排泄、生体内変化

メタクリホスの代謝動態を RAI-SPF 雌雄ラットにおいてカルボキシ基で ^{14}C -標識されたメタクリホスを用いて調べた。



約 5 mg/kg の ^{14}C -メタクリホスを単回経口投与後、尿、糞、呼気中の排出量はそれぞれ雄で投与量の 30.2、10.2、54.7%、雌で 43.8、8.7、52.7%であった。放射性標識のほとんどは最初の 24 時間内に排泄された。総回収率は雄が 97.4、雌が 106.6%であった。排泄半減期は 8 時間であった。

ラットは投与 5 日後に殺処分し、検査した組織は次のような残留量を示した。

組織 残留量 (mg/kg メタクリホス 当量)

	雄 (n=4)	雌 (n=4)
肝臓	0.306	0.287
脂肪	0.110	0.040
腎臓	0.087	0.089
筋肉	0.035	0.020
血液	0.041	0.040
脳	0.027	0.023
脾臓	0.052	0.048
精巣	0.033	-
卵巣	-	0.043

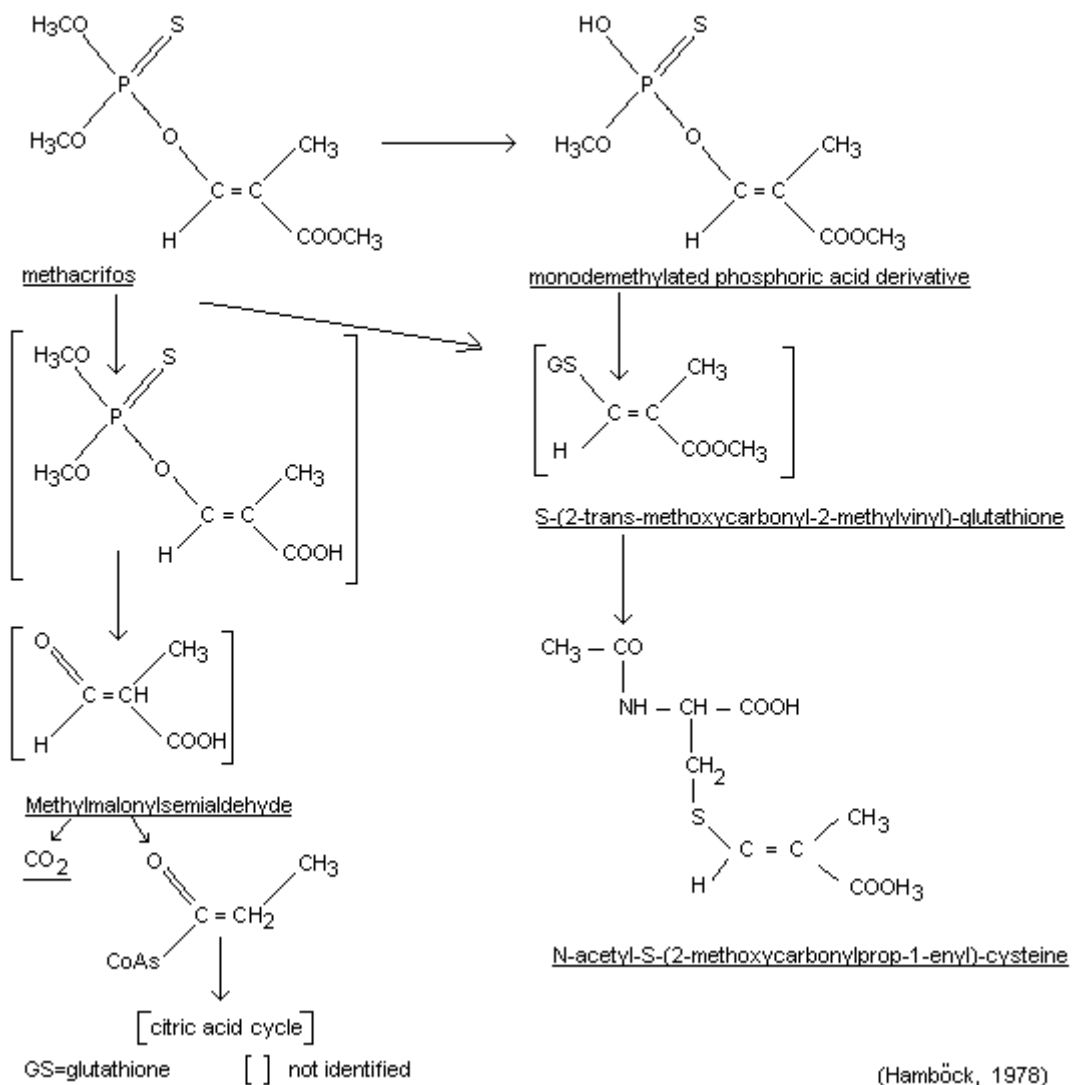
(Ifflaender and Muke, 1975)

約 25 mg/kg の 14C-メタクリホスを経口投与した同様の試験では、雌雄での平均排泄パターンは、尿、糞、呼気でそれぞれ、投与量の 41.5、10.5、38.0%であった。投与量の 12%である尿での主要代謝産物は、分離され、N-アセチル-S-(2-メトキシカルボニルプロップ-1-エニル) システイン (N-acetyl-S-(2-methoxycarbonylprop-1-enyl) cysteine) と同定された。このシステイン抱合体 (conjugate) は、ラットに静脈内注射された時にほとんどが未変化のまま腎臓から排泄されることが示された。

投与量の 4%を占める別の尿代謝産物はおそらくメタクリホスの脱メチル化したリン酸誘導体 (monodemethylated phosphoric acid derivative) であった。両代謝産物は糞中에서도検出された。すべてではないが呼気の放射能のほとんどは $^{14}\text{CO}_2$ であった。ラットにおいては、次のようなメタクリホスの代謝経路が提案されている。図1 参照のこと。

図1 哺乳類中のメタクリホス代謝経路

Figure 1. Metabolic pathways of methacrifos in mammals



毒性試験（原文、5 ページ）

催奇形性及び繁殖性試験（原文、5 ページ）

ラット

Sprague-Dawley アルビノ雄ラットとの交尾が成立した後に、同系統の2ヶ月齢雌ラットの4群(25匹/群)にメタクリホスを0、5、25、または50 mg/kg 体重の用量で強制経口投与^{*}した。予備試験では本化合物を150 mg/kg 体重の用量で投与した時に、雌10匹中6匹が死亡した。

投与は妊娠6日に開始し妊娠15日まで継続した。実験中、体重増加量の減少が50 mg 群の雌で認められ、それは投与期間の中頃から始まった。この減少は妊娠[#]11日と妊娠16日の一時的な摂餌量の減少に伴うものであった(摂餌量は妊娠6、11、16、21日に測定された)。さらに胚死亡(早期吸収)率の用量に関連した増加が見られ、それは5 mg/kg の用量ですでに始まった。メタクリホス投与に関連する児動物の構造的な異常は観察されなかった。胸骨分節不完全骨化のある胎児数は50及び25 mg/kg 投与群で若干多かった。(対照群では35.8%であったのに対し5、25、および50 mg/kg 群ではそれぞれ35.0、43.0、および52.8%)。投与群では妊娠中期もしくは後期の胎児の死亡は認められなかった(Fritz *et al.*, 1978)。

ラット群(雄8匹と雌16匹/群)にメタクリホスを飼料中濃度0、1、10、または100 mg/kg で投与し(分析した平均濃度は<0.1、0.79、7.4、および73 mg/kg)、標準的な3世代、1世代当たり2腹の試験を行った。

肉眼的剖検及び病理組織学的検査をF₀、F₁、F₂、およびF₃の親動物に実施した。肉眼的剖検を0及び100 mg/kg 群の少なくとも雄10匹及び雌10匹の離乳児に行った。検査した組織と臓器に投与に関連した変化は認められなかった。試験を通して、雄親動物の死亡に用量に関連した増加が全投与群で観察されたが、死亡は投与群の雌でも高かった。死因は、マウス肺炎ウィルスの慢性病変に急性気管支肺炎が併発したためであった。投与群の体重増加量、臓器重量、いずれにも明白な作用はなかった。

分娩した児動物の総数はほぼすべての腹で用量に関連して減少したが、平均数は明白な影響を受けなかった。

さらに、10及び100 mg/kg のF_{1a}及びF_{1b}、1 mg/kg のF_{3b}、ならびに100 mg/kg のF_{3a}及びF_{3b}の腹の21日後の生存率は対照と比べやや低下した(Charles *et al.*, 1980a)。

^{*} 原文ではincubatedと書かれているが、intubatedと解釈した。

[#] 原文では日 of dosingと書かれているが、投与期間は10日間のみであるため、誤植と解釈した。

変異原性試験（原文、7 ページ）

バクテリア

メタクリホスの点突然変異誘発性を調べるために、ネズミチフス菌のヒスチジン要求性 (Histidine-autotrophic) 変異株を 0.25、0.75、2.25、6.75、20.25 mg/ml の濃度のメタクリホスでミクロゾームによる活性系存在下あるいは非存在下で処理した。試験結果は陰性であった (Arni and Müller, 1979)。

マウス

Albino 雄マウス 20 匹にメタクリホスを 0、7、21 mg/kg の用量で単回経口投与した後、6 週間非投与の albino 雌マウス 2 匹と交尾させた。毎週末に雌は新しい雌と入れ換えた。着床前の接合体損失、胎児の着床後成長段階における死亡率への影響と同様に、交尾率、着床数、胎児死亡数への影響を調べた。優性致死作用は観察されなかった (Hool and Müller, 1980)。

発がん性試験（原文、7 ページ）

5~7 週齢の Swiss white マウス (60 匹/性/群) に 0、1、10、100 mg/kg の濃度のメタクリホス (純度 94.6%) を 21~22 ヶ月間混餌投与した (雌雄とも死亡率 50% だと殺)。

体重、摂餌量、死亡率に明らかな影響はなかった。試験終了時に実施した血液学検査では 1 及び 10 mg/kg 群の雄に総白血球数の増加が示された。と殺時に 10 匹/性/群で実施された尿検査は正常であった。血液生化学的検査では 100 mg/kg の雌の総タンパクと雄のコレステロールに有意な増加が示された。雌では 100 及び 10 mg/kg の生殖腺の絶対重量と相対重量に、有意ではないが明白な用量相関性を有する増加があった。1 mg/kg では増加傾向が見られた。他の臓器重量は正常範囲内であった。

と殺時に血漿中のコリンエステラーゼ活性が雌雄両者の 100 及び 10 mg/kg で阻害された。赤血球では、100 mg/kg の雌で阻害された。脳コリンエステラーゼには用量に相関した影響はなかった。

組織に対する病理組織学的影響は認められなかった

本実験では発がん性は認められなかった (Charles *et al.*, 1980b)。

吸入試験（原文、8 ページ）

7/8 週齢ラット (9 匹/性/群) を、21 日間で 15 回、メタクリホス 0、90、191、467 mg/m³ air に暴露させた。

その後、対照群と最高用量群の4匹/性には21日の回復期間を設けた。本化合物を2気圧の圧力条件下で10L/分で※スプレーノズルを通して暴露室内に送り込んでいる気流に注入した。この暴露濃度は定量された。ラットは暴露室周辺に放射状に配置されたPVC管内に個別に置かれた。最高用量群のラットでは摂餌量と体重増加量に有意な減少が見られたが、回復期間中に正常に戻った。191 mg/m³ 群でも体重は試験終了時に減少した。血液学および血液生化学的検査からは467 mg/m³ 群のSGPT(血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)の有意な増加が示された。臓器重量には明白な影響は観察されなかった。血中尿素濃度は全投与群で増加し、回復期間後に元に戻った。血漿^{***}、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性は全投与群で有意に減少した。回復期間後も脳コリンエステラーゼ活性は減少したままであった。

雄1匹と雌1匹は投与期間中に死亡した：さまざまな組織において充血が観察され、頻繁に出血を伴った。他の肉眼的、顕微鏡のどの観察でも投与に関係するものはなかった(Ulmann *et al.*, 1977)。

経皮毒性試験 (原文、9 ページ)

KA 46、Himalayan 系統のウサギ(3匹/性/群: 1.3~2 kg)に0、10、50、250 mg/kg のメタクリホスを3週間、週に5回、1日に1回経皮暴露した。その後1匹/性/群には3週間の回復期間を設けた。本化合物をPEG 400 と生理食塩水中で希釈され剃毛した背中 of 皮膚に塗布、密封包帯した。全投与群では塗布部位で可逆的な紅斑が示された。50及び250 mg/kg 群のウサギには臨床症状が見られた(特に1週目に震え、運動失調)。250 mg では、試験9日以内に5匹が死亡した。他の群では摂餌量、体重増加量、血液学、臨床化学に及ぼす作用は観察されなかった。

全投与群では3週後に用量相関性のコリンエステラーゼ活性阻害が血漿中では30~80%、赤血球中では10~75%示された。投与群の脳コリンエステラーゼ値は対照値の約10~30、55、85%であった。3週間の回復期間終了時には10及び50 mg/kg の血液及び脳コリンエステラーゼの活性はほぼ正常値に戻っていた。

ウサギが少数であったため、臓器重量への影響は評価できなかった。

病理組織学的検査からは投与に起因する変化は認められなかった(Sachsse *et al.*, 1978)。

皮膚感作性試験 (原文、9 ページ)

Pirbright White 系のモルモット(10匹/性/群)に生理食塩水、メタクリホス、ジニトロクロロベンゼン(DNCB) (陽性対照) (被験物質の0.1 ml、0.1%)の3投与剤を隔日に皮内注射した。

* 原文では、「10 L/min.」と書かれていたが、「10 L/min」と解釈した。

**原文では「plasma」と書かれていたが「plasma, 」と解釈した。

誘発期間2週及び3週目に、6感作量である0.1 ml (6 sensitizing doses of 0.1 ml)がフロイントアジュバント存在下で皮内注射された。

最終暴露2週後にモルモットを惹起し感作性を検査した。10日後に2回目の惹起を行った。メタクリホスは感作性反応を誘発するが DNCB より重度ではないことが示された(Ullmann and Sachsse, 1975)。

神経毒性試験 (原文、10 ページ)

12ヶ月齢超の White Leghorn の雌のニワトリに0、25、50、101、202 mg/kg のメタクリホス(それぞれ10、15、20、30羽/群)を0日目及び21日目に強制経口投与したところ、遅発性神経毒性症状は21日目の中間観察期間でもその後の42日の観察期間でも示されなかった。全用量で投与により1時間以内~4日にかけて体を曲げた状態あるいは腹ばい状態(curved or ventral position)での運動失調、鎮静状態、流涎が発現した。脊髄及び坐骨神経の病理組織学的病変は観察されなかった。

陽性対照の TOCP を投与した雌のニワトリでは、明らかに脊髄及び末梢神経に軽度から重度の病変を有する遅発性神経毒性が認められた(Sachsse et al, 1979)。

増強作用試験(Special studies on potentiation) (原文、10 ページ)

RAI f-SPF ラットの試験(5匹/性/群)では、急性経口 LD₅₀ 値が測定され、殺虫剤のジクロルボス、ホスファミドン、ダイアジノン、CGA 15324 では増強作用は認められなかったが、殺虫剤のメチダチオンとマラチオンでは増強作用が生じた。

工業用化合物	工業用化合物	LD ₅₀ 、mg/kg	
		工業用化合物+CGA 20168 ¹ 理論上	実験上
ホスファミドン	12	347	400
ジクロルボス	54	395	611
CGA 15324	426	581	568
ダイアジノン	534	635	520
メチダチオン	43	389.5	201
マラチオン	1397	1066.5	454

¹ CGA 20168 の急性経口 LD₅₀ 値: 745 mg/kg (Sachsse and Bathe, 1978)

表1 メタクリホスの急性毒性

哺乳類

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ mg/kg または mg/m ³	文献
ニワトリ		経口	101 ¹	Sachsse et al, 1979
ラット	雄 + 雌	経口	678 ²	Bathe, 1974a
マウス	雄 + 雌	経口	66 ²	Bathe, 1974b
マウス	雄 + 雌	経口	58 ²	Bathe and Sachsse, 1978
イヌ	雄 + 雌	経口	573 ¹	Bathe and Sachsse, 1975
ラット	雄 + 雌	経皮	>3100 ²	Bathe, 1974c
ウサギ	雄 + 雌	経皮	2732 ¹	Ullmann and Sachsse, 1977
ラット	雄 + 雌	吸入	>2500	Ullmann and Sachsse, 1976

¹ 観察期間 14 日

² 観察期間 7 日

魚類

動物種	予期温度 °C	96 時間 LC ₅₀ mg/kg	文献
ニジマス	14	0.4	
フナ	14	30	
ナマズ	21	6	Sachsse and Ullmann, 1974a
ブルーギル	14	2	
グッピー	21	3	

短期試験 (原文、12 ページ)

ウズラ

成熟日本ウズラ (雄 3 羽と雌 7 羽/群) に 0、1000、6000、10,000 mg/kg のメタクリホスを 5 日間混餌投与した。さらに 3 日間観察した。合わせて 8 日間、観察された死亡率は LC₅₀ を算出するために使用されおおよそ 10,000 mg/kg であると推測された。症状、産卵、摂餌量、体重の観察から鎮静と羽の乱れが認められ、一部は完全に飼料を拒否し投与期間全般にわたり体重が減少し産卵をしなかった

(Sachsse and Ullmann, 1974b)。

ニワトリ

1日齢のHubbard chickens(32羽/性/群)に0、10、100、250、500、1000 mg/kgのメタクリホスを63日間混餌投与した。

死亡率は、0、10、100、250、500、1000 mg/kg群でそれぞれ1.6、0、1.6、3.1、37.6、98.2%であった。ほとんどのニワトリは投与開始後0~14日に死亡した。500及び1000 mg/kg群の瀕死状態のニワトリには運動失調、食欲減退、傾眠、乱れた羽が見られた。体重と摂餌量の有意な減少が250及び500 mg/kg群では全実験期間で、100 mg/kg群では一時的に少なくとも28日まで見られた。血液学および病理組織学的な影響は認められなかった。

8羽/性/群の最後の脳コリンエステラーゼ活性測定では100、250、500 mg/kgで用量に相関した阻害が見られた(Strittmatter and Gfeller, 1975)。

ラット

Sprague-Dawley系のラット(150~170 g、5匹あるいは10匹/性/群)に0、10、100、1000 mg/kgのメタクリホスを30日間混餌投与し、その後対照群と1000 mg/kg群には28日間の回復期間を設けたが、ほぼ完全に摂餌量が回復したのは約25日目であり、雄では脱毛も認められた。1000 mg/kg群の雄では血液成分の異常が観察され、Hb、PCV、赤血球数、リンパ球数、プロトロンビン時間の有意な減少、好中球のわずかな増加が認められた。雄の100 mg/kgでもリンパ球数と好中球数に影響が認められた。

血漿と赤血球中のコリンエステラーゼ活性の減少は100及び1000 mg/kg群の雌雄両者で投与期間終了時に認められ、血漿コリンエステラーゼ活性は10 mg/kg群の雄でも減少した。試験終了時に部分的な回復が観察された。1000 mg/kg群の血漿及び赤血球中のコリンエステラーゼ活性は依然雌雄両者で約20%減少していた。脳コリンエステラーゼは測定されなかった。さらに臨床化学パラメータと尿検査値への影響は認められなかった。1000 mg/kg群の雄では腎重量が対照群に比べて減少した(Drake, 1975)。

イヌ

純血のビーグル犬(6.5~11 kg、2あるいは4匹/性/群)に0、10、100 mg/kgを28日間混餌投与した。別のイヌ1群には1000 mg/kgを11日間投与したがイヌの体調低下のため中止しなければならなかった。7日後500 mg/kgを4週間投与した。その後4匹はと殺し、4匹は4週間の回復期間を設けた。用量を変えたため1000あるいは500 mg/kgのメタクリホスの作用を評価するのは困難であった。しかし体重と飼料摂取量は劇的に減少し、2匹はSGPTでより高値を示した。

血漿と赤血球コリンエステラーゼ値は顕著に抑制され部分的に回復した。1 匹は体調を害したためと殺した。脾臓の白色化と脊髄の膜の下の少量の遊離した血液 (free blood) が肉眼的に観察された。

他の投与群では摂餌量、体重、臓器重量が測定され、血液学、血液生化学、尿検査、眼底検査、病理組織学的検査が実施されたが、雄の 100 mg/kg と 10 mg/kg での飲水量減少と雌雄の 10 及び 100 mg/kg での赤血球及び血漿のコリンエステラーゼ活性の最終的な阻害とを除いては毒性作用は見られなかった。脳コリンエステラーゼ活性は影響されなかった (Chesterman *et al.*, 1975)。

成熟した純血ビーグル犬 (8.5~15 kg、8 匹/性/群) に 0、1、10、100 mg/kg のメタクリホス (94.6%) を 26 週間混餌投与した。その後 2 匹/性/群に 4 週間の回復期間を設けた。

摂餌量と体重増加量に影響は見られなかったが、対照と比較すると投与群のイヌはより頻繁に嘔吐し、より明白な下痢を起こした。

4、13、26 週後の血液学と尿検査は正常であったが、血液生化学では全投与群で 26 週目に血糖の減少があり、4 週間の回復期間に 1 mg/kg 群で完全に回復したが 100 及び 10 mg/kg 群はこの期間中に部分的に回復しただけであった。

主な影響はコリンエステラーゼ活性にみられた。血漿コリンエステラーゼは用量に相関して阻害され、100 及び 10 mg/kg 群では 4、13、26 週目で、1 mg/kg 群では 4 及び 13 週間のみで、約 30% 阻害された。完全な回復は 4 週間であった。

赤血球コリンエステラーゼも用量に相関して阻害され、100 及び 10 mg/kg 群で 4、13、26 週目に阻害されたが、4 週後の回復は不完全であり 100 mg/kg では雌雄に 10 mg/kg では雌に依然阻害が認められた。脳コリンエステラーゼは影響されなかった。臓器と組織の肉眼及び顕微鏡検査ではメタクリホスに起因する作用はなかった (Bathe *et al.*, 1977)。

ブタ

大型の白色ブタ (約 44 kg、2 頭/性/群) に、0、10、100、1000 mg/kg を 4 週間混餌投与した。コリンエステラーゼ活性への影響以外に摂餌量、体重、血液生化学、血液学的検査値に影響は認められなかった。15 及び 29 日目に血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害は 1000 mg/kg で認められた。さらに、29 日目の 1000 mg/kg では脳も、また、100 mg/kg の赤血球も阻害が認められた。病理組織学的変化は認められなかった (Gfeller, 1974)。

長期試験 (原文、15 ページ)

ラット

約 40 日齢の CR 系ラット (65 匹/性/群) に、0、1、10、100 mg/kg のメタクリホスを 2 年間混餌投与

した。血液学、凝固作用、臨床化学、尿検査の試験が対照群と 100 mg/kg 群の 10 匹/性で実施された。

死亡率、摂餌量、体重、臓器重量、血液学、臨床化学、尿検査では明白な作用はみられなかった。血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性は、3、6、12、18、24 ヶ月目に測定され、影響を受けていた。血漿中のコリンエステラーゼ活性は 100 mg/kg 群の雌で 3、6、12、24 ヶ月目に阻害され、同群の雄では 3、6、12 ヶ月目に阻害され、10 mg/kg 群の雌では 3、24 ヶ月目に阻害された。赤血球中のコリンエステラーゼ活性は 100 mg/kg 群の雌で 6 ヶ月目に、同群の雄で 12 ヶ月目に阻害された。24 ヶ月目に最終的に測定された脳のコリンエステラーゼ活性に影響はなかった。顕微鏡検査結果からはメタクリホスは病理組織学的変化を誘発しないことが示された。本試験の NOEL は飼料中濃度 1 mg/kg であった (Basler *et al.*, 1980)。

食物中の残留 (原文、16 ページ)

使用方法 (原文、16 ページ)

メタクリホスは有機リン系殺虫剤及び殺ダニ剤であり、貯蔵生産物のかなりの主要な害虫に対し即効性と持続性がある。主に穀物保護剤として使用されるが他の貯蔵生産物の害虫に対しても使用される。他の有機リン系殺虫剤を含め、貯蔵生産物に広く使用される殺虫剤に対し耐性を有する害虫に対して有効である。

主要散布対象は穀物(トウモロコシ、コメ、ソルガム)、カカオ、コーヒー、ピーナッツ、マメ類、タバコである。

本剤は特にシトフィルス種 (*Sitophilus* spp.)、コナナガシクイ (*Rhizopertha dominica*)、コクヌストモドキ (*Tribolium* spp.)、ノコギリヒラタムシ (*Oryzaephilus surinamensis*)、タバコバンムシ (*Lasioderma serricornis*)、*Dermestes frisehii*、*Anugasta kuhniella*、*Plodius interpunctella*、コナダニ (*Acarus siro*)、*Glycophagus domesticus* に広範囲の活性を示す (Wyniger *et al.*, 1977)。

主要な剤形は、乳剤、有機溶媒中の溶液、粉末である。

通常の貯蔵状態と害虫蔓延条件下での用量は 10 mg ai/kg で、この量で数ヶ月間貯蔵生産物を保護できる。より低温度の貯蔵条件または蔓延が中程度の場合は、5 mg/kg で十分な防御ができる。状況によっては(例えばオーストラリアのコナナガシクイ (*Rhizopertha dominica*) のような耐性のある種に対しては)、20 mg ai/kg の用量で十分な管理を達成するために必要であると思われる。

メタクリホスは空のサイロにおいて 50~75 mg ai/m³ の用量で空間処理にも用いられ、貯蔵生産物の表面散布、貯蔵前の壁への散布にも使用される。

メタクリホス散布は発芽、製パン性、味、匂いに作用しない。

農薬の作物残留試験で示された残留（原文、17 ページ）

残留データは、オーストラリア、フランス、スペイン、スイス、マリ、南アフリカなどの多くの国で、多種多様な穀物、乾燥マメ類、熱帯の種、動物由来食品に実施された農薬の作物残留試験から得られた。データは実際条件下で実施された大規模及び小規模の両方から得られた。

コムギ、オオムギ、オーツムギ

オーストラリアの模擬穀物貯蔵実験室試験では、残留メタクリホスは温度と含湿度が増加するにつれ急速に減少し(表 2)、増加速度及び/または散布の繰り返しは消失速度に影響せず(表 3)、穀物の酵素活性は初期の分解がより急速であることの少なくとも原因の一つであるというエビデンスが得られた(表 3)。コムギ、オオムギ、オーツムギへの散布後の残留減少速度は同様であった。全穀物で 36°C の貯蔵中の損失は 31°C より急速であることが表 3 で示されている (McDougall, 1974; Moore, 1973; Moore *et al.*, 1974)。

コムギ、オオムギ、オーツムギのいずれかを小サイロ(各穀物 5 トン)あるいは円筒タンク(drums) (120 l) で貯蔵する小規模試験でも同様の結果が示された。実験室試験では、メタクリホス散布量は調査したどの穀物中の消失量にも影響しなかった (McDougall, 1975; McDougall, 1976) (表 4 と 5)。これらの試験から半減期は公式 $t = (t_2 - t_1) \log 2 / [2 - (\log C_2/C_1) \times 100]$ を用い算出することができる。ここで、 C_1 、 C_2 はそれぞれ時間 t_1 と t_2 の殺虫剤濃度である。温度が 84 日後に低下したため、84 日間の貯蔵データのみが用いられた。

表 2 貯蔵された穀物中のメタクリホス消失に関する実験室試験

生産物	貯蔵条件		散布量 mg/kg	貯蔵後の残留メタクリホス量、mg/kg、							
	湿度 %	温度 °C		0/1	7	14	28	42	56	70	84
コムギ	9.3	28	24	17.3	16.1	14.7	12.3	12.1			
	10.3	"	"	14.8	14.0	12.0	8.8	7.6			
	11.3	"	"	13.4	12.4	9.5	6.7	4.9			
	12.3	"	"	13.4	10.7	7.7	5.0	3.0			
	9.3	35	24	14.5	13.8	12.5	8.5	6.3			
	10.3	"	"	13.8	11.5	8.1	4.8	3.2			
	11.3	"	"	13.3	10.2	6.1	-	-			
	12.3	"	"	12.9	8.2	4.4	-	-			
	9.6	42	24	13.1	8.5	4.8	-	-			
	10.4	"	"	12.6	6.7	3.1	-	-			
	12.3	"	"	4.9	2.0	-	-	-			

	12.4	"	"	11.1	4.1	1.2	-	-	
コムギ	11.9	31	20	16.4	12.8	9.6	7.6	5.4	4.1
	11.8	36	"	16.2	11.4	8.9	4.5	3.2	-
オオムギ	11.7	31	"	16.9	14.2	12.0	8.0	5.8	3.4
	11.8	36	"	18.9	11.6	8.7	4.4	2.5	-
オーツムギ	11.7	31	"	19.2	13.2	11.6	6.9	5.1	-
	11.9	36	"	18.8	11.6	8.4	3.7	2.5	-

表3 コムギ中のメタクリホス相対的消失に関する実験室試験

生産物	貯蔵条件		散布量 mg/kg	初期残留量(=100)の残留メタクリホス 量、%、					文献
	湿度 %	温度 °C		0	2	14	28	42	
コムギ	11.2	35	24	100	82	48	30	22	Moore & McDougall, 1974
	11.2	"	50	100	73	45	28	21	
	11.1	"	150 ¹	100	74	47	34	25	
	10.9 ¹	" ¹	24	100	98	60	36	22	
	11.2	"	24	100	93	44	29	21	
	12.5	"	4 + 15	100	79	49	33	-	

¹ 「枯れた」穀物に散布

表4 貯蔵された穀物中のメタクリホス消失に関する小サイロ貯蔵試験(オーストラリア)

生産物	貯蔵条件		散布量 mg/kg	残留メタクリホス量(日数)、mg/kg、											文献
	湿度 %	温度 °C		0	2/3	6-8	13-15	28	56	84	105	126	147	168	
コムギ	10.2	22-26.5	10	4.7	5.8	5.0	5.0	4.2	4.1	-	3.0	-	2.9	McDougall, 1975	
オオムギ	12.8	"	"	9.4	8.6	8.6	8.0	5.7	3.9	2.9	-	2.0	-	1.8	
トウモロコシ	12.9	"	"	7.2	7.0	7.0	6.8	7.0	3.9	4.0	-	2.4	-	2.9	
ヒマワリ	7.2	"	"	7.7	7.5	7.2	6.7	7.4	5.0	4.9	-	3.6	-	2.7	

表5 貯蔵された穀物中のメタクリホス消失に関する円筒タンク(Drum)試験(オーストラリア)

生産物	貯蔵条件		散布量 mg/kg	残留メタクリホス量(日数)、mg/kg、											文献
	湿度 %	温度 °C		0	2	5	7	12	28	56	84	126	175	210	
コムギ	8.3-10.2	32	5	5.3	-	-	5.5	5.4	4	3.1	2.5	1.6	1.2	1.1	McDougall,

1976

			10	8.8	-	-	9.9	8.2	7.1	5.3	4.3	3.1	2.4	1.8
オーツムギ	7.4-8.0	10	10	4.1	-	4.4	-	3.6	2.8	2.4	1.7	1.5	-	0.4
(密封バッグ中)	7-8-8.4	32	10	4.1	-	4.8	-	4.4	3.4	2.4	1.7	1.3	-	0.4
トウモロコシ	8.6-10.3	32	5	2.6	2.9	-	-	2.4	2	1.8	1.4	1	0.6	0.5
			10	4.2	6	-	-	6	4.5	4	2.5	1.9	1.5	1.3
ピーナッツ	4.4-7.9	32	10	7.3	-	-	7.1	6.5	4.2	2.4	2.8	1.8	1.2	1.1
			20	16	-	-	14.2	12	9	6.6	4.7	3.2	2.2	2.2
ダイズ	5.5-7.4	32	5	2.3	2.6	-	-	2.5	2.1	1.6	1.4	1.1	0.9	0.9
			10	7.1	7.6	-	-	7.1	6.3	5.7	4.8	3.8	3.6	3.2

(原文 Table. 6 なし)

表7 26°Cの小サイロで貯蔵された穀物各種に関するメタクリホス半減期

生産物	貯蔵条件		半減期(日)
	湿度	温度、°C	
コムギ	10.2	26	105
オオムギ	12.9	26	44
トウモロコシ	12.8	26	100
ヒマワリ種	7.2	26	90

32°Cの円筒タンクで貯蔵された穀物に関する試験から、含湿度に対し(表5参照のこと)次の半減期が算出された。

生産物	半減期(日)
コムギ	70
オーツムギ	60
トウモロコシ	85
ピーナッツ	55
ダイズ	100

大規模試験 (原文、19 ページ)

コムギとオオムギ (原文、19 ページ)

サイロでの大規模試験は多様な貯蔵条件の下多くの国々、例えばオーストラリア、アルゼンチン、モロッコ、スペイン、スイス、フランスで実施された。小規模試験では、散布量がどの検査穀物の残留消失量にも作用しないことが示された(McDougall 1976) (表 8)。

実際条件下の実験ではメタクリホス消失量は主に時間及び温度に依存することが確認された。ヨーロッパで普及している貯蔵条件下(温度 15~25°C)での残留減少量は、通常貯蔵温度がもっと高い地域、例えばオーストラリアよりも非常に遅い(Formica, 1975)。

貯蔵期間中に穀物を曝気したオーストラリアの試験では、穀物を実験開始時と温度及び湿度が同じ条件下で貯蔵し、曝気しなかったサイロと比較して、消失量の減少したことが示された。曝気は散布 24 時間後に開始し 1 日のより涼しい時間帯のみ、最初の 4 週間は週計 84 時間、その後は週約 30 時間行った(表 9) (Moor and McDougall 1975)。他の試験では曝気は残留消失量に作用がほとんどあるいは全くなかった(Formica, 1978g)。

表 8 小穀物のメタクリホス消失量

サイロでの大規模試験(Moore and McDougall, 1974a, 1974b and 1975)。

生産物	国	ロット数 (トン)	貯蔵条件		用量 mg/kg	採取 深度 m	残留メタクリホス量(週)、mg/kg										
			湿度 %	温度 °C			0, 15	1	6	11/12	16	21	22/23	26	34	41	
コムギ	豪(クイーンズ ランド州)	100	11.3	± 30	20	0.6	21.8	11.8	7.5	5.6	4.1	4.2					
			10.3		20	1.5	14.2	9.6	5.3	3.9	2.9	2.6					
		1974年	10.8		20	6	15.5	8.6	5.2	3	1.8	1.6					
	豪(ニューサウス ウェールズ州)	800	11.5	26-28	20	0.6	9.3	6.4	4.8	4	4.1	3.7					
			11.3		20	1.5	8.6	6.3	4.9	3.8	3	2.5					
		1974年	10.9		20	6	10.7	8.1	5.7	4.9	4.6	3.3					
(曝気 あり)	豪(クイーンズ ランド州)	550	12.4	(備考1)	15	0.1	9.7		5	3.6		2.3		1.4	1.6		
			11.4		15	2	9	5.6	4.2		2.6		2.1	2.6			
			11.0		15	4	9.6	5.7	4.8		3.6		2.8	2.2			
			11.0		15	6	11.9		6	5.3		3.3					
曝気 なし			10.9	(備考2)	15	0.1	11.4		6	3.7		2.3		1.6	1.5		
			10.2			2	9.8	6.1	3.6		1.6		0.75	0.8			
			10.4			4	10	3.8	1.7		1.6		0.6	0.6			
			9.9			6	10.4	4.8	2.6		1.8						

¹ サイロの最初の 18 週間の平均温度 25-31°C、23-41 週間は 14-23°C。

² サイロの最初の 18 週間の平均温度 27.5-34°C、23-41 週間は 17-20°C。

表9 小穀物のメタクリホス消失量
サイロでの大規模試験 (Formica, 1978a, 1978b)。

生産物	国	ロット 数 (トン)	貯蔵条件		採取深 用量 度			残留メタクリホス量(週)、mg/kg									
			湿度 %	温度 °C	mg/kg	m	0	45	70	87	171/ 180	322/ 339	430	463	504	560	
オオムギ	スイス	51	2-25	22.3	2	13.8		7.6	2.6	3.8	2.5	1.5	0.9				
									(3.0- 1.75)	(7.8- 1.6)	(2.9- 1.7)	(2.9- 0.3)					
オオムギ	スペイン	100	11.6	13-26	10	2	4.1	3.7	3.2	1.3	2.8	1.7					
コムギ	スペイン	100	11.0	13-26	10	2	9.4	5.6	3	2.8	2.1	1					

曝気の効果についてはスイスの条件下で実施された残留試験でも評価された。10 mg/kg のメタクリホスを散布したオオムギ貯蔵場所を貯蔵期間中 2 回曝気し(1 及び 3 週後)、同じ倉庫の他の貯蔵場所は曝気しなかった。曝気したオオムギの残留量は実験開始時に 12.4 mg/kg、1 週後に 6.6 mg/kg、32 週後に 4.6 mg/kg、74 週後に 2.0 mg/kg であった。同サンプリング時間における、曝気しない貯蔵場所の残留量は、11.3、8.6、4.2、2.5 mg/kg であったため、曝気は残留消失量にほとんどあるいは全く作用しないことが示された。同サンプリング時間における、同じ農場で貯蔵されたオーツムギの残留量(曝気なし)は 10.2、9.0、6.0、3.7 mg/kg であった。このような結果はスイスでのコムギの同様の試験でも得られ、1 つの貯蔵場所は散布 54、103、142 日後にコムギをコンベヤーシステムを用い循環させサイロに戻す曝気を行い、もう 1 つの貯蔵場所は曝気しなかった。初期残留量は 6.0 と 6.1 であった。曝気を 3 回行った後の残留量は曝気したコムギでは 4.2、3.7、3.4 mg/kg、曝気しないコムギでは 4.8、4.2、3.9 mg/kg であった。

ここでもコムギを循環により曝気した結果消失量への影響はたとえあるとしても少なかった (Formica, 1978d, 1978e)。サイロにおける様々なレベルの残留消失量を、冬の温度が 5°C、夏が 22°C である典型的なヨーロッパ大陸貯蔵条件下のスイスで試験した。メタクリホスは冷暖房循環式 (closed) コンベヤーシステムで 11 mg/kg の量で穀物と攪拌された。貯蔵期間中換気はなかった。初期濃度は散布量と散布を行った体積 (volume treated) から算出された公称値の 50~70% であった。深さ 2 m の残留量は次の 5 週間中にほぼ公称値まで増加しその後徐々に減少した。散布直後は有効成分は均質に消失したのではないが移動中により均一に分布していったと思われる。表面と深さ 2 m から採取したサンプルの残留量を比較した結果、消失は貯蔵穀物の表面上よりも内部の方が多少遅いことが明白のようである (Formica, 1976f)。(表 10)。

剤形が消失に及ぼす影響を調査する試験では、水性製剤は灯油製剤より速く消失することが示された。公称量 10 mg/kg での散布後水性製剤の残留量は 2 週後に 0.2/0.16、15 週後に 0.15/0.25 mg/kg

であり、灯油製剤の残留量は9.1/9.3、4.0/3.5 mg/kgであった。

表 10 コムギのメタクリホス消失量(スイス)

散布後の日数	1	7	21	35	77	162	252	324	470	526	653
サンプル採取場所											
表面	5.3	3.3	3.2	8.6/6.1	5.9/5.9	4.0/4.0	3.5	2.4	1.3	0.7	-
2 m	4.6/3.9	5.2	6	10.1/7.4	6.7/5.6	6.2/6.5	5.2	4	2.6	2.8	1.4/2.25

トウモロコシ

様々な温度及び含水量条件下で貯蔵されたトウモロコシの実(仁)及び/または穂軸を用いた小規模試験がいくつか実施された。

熱帯条件(温度は35°C以上)下で残留量は適温よりも速く減少した(Giannone and Formica, 1979b)。

トウモロコシのメタクリホス消失についてスイスで大規模試験が行われた。トウモロコシの仁 80 トン(含水量 14.5%)を換気装置のない閉鎖状態のコンクリートサイロ室に詰める間コンベヤーシステム上で10 mg/kgの量を散布した。結果を表11に示す。

表 11 トウモロコシのメタクリホス消失量

サイロの温度 °C ¹	19	9	14	27
散布後の日数	6	76	300	376
残留量 mg/kg	7.8	3.6 ²	3.9/3.4	0.4/0.7
	(5.7-9.6)	3.1-4.2		

¹ 深さ2 mの温度

² 4 サンプルの平均値、2 サンプルは他の2 サンプル分析の5 ヶ月後に分析した、サンプル貯蔵温度-20°C。

コメ

オーストラリアでメタクリホス消失についての小規模試験が様々な貯蔵条件下で実施された。玄米と精米に10 mg/kgを散布し袋に入れ温度13~26°Cで貯蔵した。玄米の含水量は約14.2%、精米は14.4%であった。玄米の初期残留量9.1 mg/kgは12週後に5.0 mg/kg、24週後に3.9 mg/kgに減少した。精米では対応する残留量はそれぞれ7.9、6.3、4.4 mg/kgであった。

他の試験では、水稻、玄米、精米をボール紙でできた円筒タンク(cardboard drums)に貯蔵し、水稻

は容量約6トンの小サイロにも貯蔵した。約32°Cで貯蔵した水稻の残留量減少は玄米あるいは精米より速かった。試験中の条件下ではメタクリホス消失量は散布量に依存しなかった(Hart and Moore 1975; McDougall 1976b) (表12)。

表12 コメのメタクリホス消失量(McDougall, 1976b; Hart and Moore, 1976)

コメ 種類	貯蔵条件		温度 °C	散布 量 mg/kg	メタクリホス残留量(日)、mg/kg						
	小サイロまたは ボール紙円筒タンク	湿度 %			0	12	23	54/51	124/121	166	205
水稻	サイロ	13.7	17-26	10	8.2	5.8	4.7	3.7	2.6		
水稻	円筒タンク	8.8-12.8	32	10	10.8	6.2	4.4	2.2	1.2		
	円筒タンク	8.8-12.8	32	5	4.5	2.6	1.9	0.9	0.5		
玄米	円筒タンク	8.8-12.8	32	10	9.1	7	5.5	3.8	2.7		
	円筒タンク	8.8-12.8	32	5	3.7	3.2	2.4	1.2	1		
精米	円筒タンク	8.8-12.8	32	10	13	9.6	7.2	4.6	2.7		
	円筒タンク	8.8-12.8	32	5	4.7	3.9	3.2	1.6	1		

表13 ソルガムのメタクリホス消失量

国	貯蔵条件		温度 °C	散布 量 mg/kg	メタクリホス残留量(日)、mg/kg						
	サイロ または袋	湿度 %			0	15	21	45	56	90	147
豪	サイロ	13	27	15	13.6	9.3	7.7	6.3			
		13	27	15	9.1	4.1	7.1	4.3			
		13	27	7.5	8	4.7	4.9	2.7			
マリ	袋	25-30		10(粉末)	3.6	3	1.9				
		25-30		10(溶剤)	6.1	4.2	2.1				

表14 円筒タンクで貯蔵したピーナッツのメタクリホス消失量(McDougall, 1976a)

国	貯蔵条件		温度 °C	散布 量 mg/kg	残留メタクリホス量(日)、mg/kg						
	湿度 %	7			12	28	56	84	126	175	210
ピーナッツ											
全体	7.8-4.4	32	20	14.2	12	9	6.6	4.7	3.2	2.2	2.2
実				0.6	1.5	1.7	0.3	0.3	0.4	1	0.4
殻				50.8	49.5	30.6	30.5	29.2	10.3	8.8	7.7
ピーナッツ											
全体	7.8-4.4	32	10	7.1	6.5	4.2	2.4	2.8	1.8	1.2	1.1
実				0.6	0.3	<0.3	0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
殻				41.5	21.5	23.7	12.9	7.3	7.3	4.1	5.7

ソルガム(sorghum)

得られたデータのうち、オーストラリアで行われた大規模試験のデータでは、7.5及び15 mg/kgを散布されたソルガムはサイロ設備に貯蔵されており、マリでのデータでは、粉末あるいはスプレーによりいわゆる「サンドイッチ法(sandwich method)」に従い散布されたソルガムは袋で貯蔵されていた。消失量は他の穀物の消失量と同じであった(Hart and Moore 1976, Giannone and Formica, 1980) (表 13)。

マメ類(乾燥マメ科野菜)

スイスの小規模試験では、混合したソラマメ (beans) とエンドウマメ (peas) (ソラマメ (*Vicia faba*)、*Phaseolus nanusa*、エンドウマメ (*Pisum sativum*)) に粉末(10 あるいは 20 mg/kg ai/kg) または液体製剤(10 mg ai/kg) で散布し $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で貯蔵した。散布前の含水量は9.8%であった。散布3時間後に、粉末で20及び10 mg ai/kg、製剤で10 mg ai/kgを散布されたロットの残留量はそれぞれ5.5、3.9、2.7 mg/kgであった。これらのロットの残留量はそれぞれ27日後に6.5、2.6、2.6 mg/kg、142日後には3.5、1.7、1.7 mg/kgとなった。

ナイジェリアの小規模試験では、ササゲマメ (cowpeas) に 10 mg/kg のメタクリホスを散布し熱帯条件下で開けたままの麻袋に貯蔵した。散布後 65 日及び 92 日後に残留 (<0.12 mg/kg) は検出されなかった。

ピーナッツ

小サイロ(円筒タンク)試験をオーストラリアで実施した。10及び20 mg/kg のメタクリホスを、 32°C の120 l ボール紙円筒タンクに貯蔵しているピーナッツ全体に散布した。全サンプリング日に実(仁)と殻を別々に分析した。ほぼすべての残留は殻に含まれるという結果である(McDougall, 1976)。

マリではピーナッツの殻に10 mg/kgのメタクリホスを散布し熱帯条件下で密閉プラスチック袋に貯蔵した($25\sim 30^\circ\text{C}$)。15、60、90 日後の残留量はそれぞれ7.6、5.6、5.2 mg/kgであった(McDougall 1976)。

カカオマメ

倉庫内の密閉した麻袋で貯蔵しているカカオマメの袋の外側に 0.4 g ai/m^2 のメタクリホスを散布した。4 サンプリング日に、散布に暴露されたカカオマメの外側の層からかつ袋の内側からサンプルを採取した。袋の外側付近から採取したサンプルの残留量は内側のサンプルより多く、外側サンプルの散布34日後の残留量は1.0及び1.2 mg/kgであり内側サンプルは<0.025であった。98日後のレベルはそれぞれ0.83と0.32 mg/kgであった。

大部分の残留メタクリホスは皮内で検出された。散布 34 日後のマメ全体の残留量は 1.0 及び 1.2、皮には 5.6、殻には 0.5 mg/kg であった (Formica, 1978c)。

コーヒーマメ

ナイジェリアから輸入した原料のコーヒーマメにスイスで 10 及び 20 mg/kg のメタクリホスを散布した。散布したマメを密閉円筒タンクで $20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ で貯蔵した。貯蔵 4 ヶ月後 20 mg/kg 散布の残留量は 2 mg/kg であったが 10 mg/kg を散布したロットの残留量は 0.5 mg/kg であった (Renfer, 1976)。

残留運命 (原文、26 ページ)

動物中 (原文、26 ページ)

総説

メタクリホスで処理された穀物、及びメタクリホスで処理された穀物由来の穀物製品は、家畜飼料として使用される可能性があるため、家畜におけるメタクリホスの動態を研究し、家畜、鶏肉、ミルク、卵内に有意な残留量が留まらないことを証明する必要があるがあった。従って、飼料から組織あるいは動物由来の製品に至る残留性を研究するための特別な試験が実施された。

トリ

予備試験で若齢雄ブロイラー4羽に 20 mg/kg のメタクリホスをカプセルで単回経口投与した。投与後 6、12、24、48 時間に屠殺した。脂肪、筋肉、肝臓、腎臓、心臓、砂嚢、皮のサンプルを分析した。全筋肉と心臓のサンプルの残留量は 0.01 mg/kg あるいはそれ未満であった。他のサンプル中の残留量は急速に減少した (Moore and McDougall, 1974c) (表 15)。

表 15 20 mg/kg の単回経口投与後のトリ組織中の残留メタクリホス

組織	残留量、mg/kg			
	時間 (処理後の時間)			
	6	12	24	48
脂肪	0.22	0.06	<0.01	<0.01
肝臓	0.02	0.01	0.01	<0.01
腎臓	0.08	<0.03	<0.03	<0.03
砂嚢	0.42	<0.01	<0.01	<0.01
皮	0.06	0.02	<0.01	<0.01
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
心臓	0.01	<0.01	<0.01	<0.01

他の試験では1日齢のヒヨコ77羽の5群に0、10、100、250、500 mg/kgのメタクリホスを添加した飼料を63日間投与した。投与期間終了時に各群の20羽(雄10羽と雌10羽)を屠殺し筋肉、皮、腎臓、肝臓をまとめて分析に供した。検査した全組織において残留量は0.01 mg/kg未満であった(Formica, 1974)。

卵

産卵鶏15羽の3群に0、10、20 mg/kgのメタクリホス含有飼料を給与した。卵サンプルを投与前日、投与16日目、投与終了後0、2、3、7日に採取した。どのサンプルからも残留は検出されなかった(<0.01 mg/kg) (Schnabel and Formica, 1979)。

ミルク

乳牛2頭に30 mgのメタクリホスをカプセルで10日間毎日投与した。この用量は、総飼料日量中の10 mg/kgの割合で処理された穀物約3 kgに相当する。朝と夕方に絞ったミルクサンプルは投与前、期間中、投与終了3日後に採取された。10日間の投与ウシのミルクにおいては、投与前、投与期間中、投与終了後、いずれにおいても残留は検出されなかった(<0.001 mg/kg) (Formica, 1977)。

植物中 (原文、28 ページ)

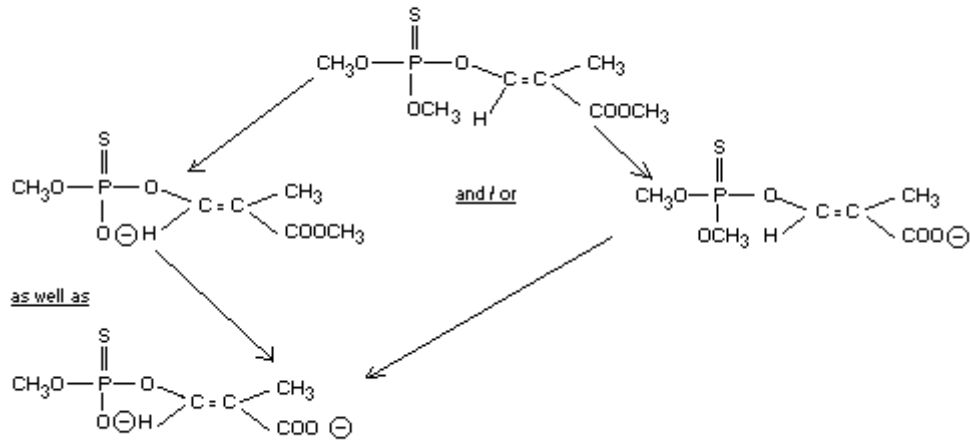
貯蔵穀物

10 mg/kgの用量で処理した穀物におけるカルボニル¹⁴Cメタクリホス(carbonyl ¹⁴C methacryfos) (比放射能 31.1 μCi/mg)の分解が、実験室条件下で1年間試験された。処理放射能の84~94%が全てのサンプリング時に回収され、メタクリホスあるいはその分解生成物の揮発が非常に限定的であることを示唆した。1年後に回収された放射能の約25%は親化合物として存在した。保蔵中に放射能の揮発がほとんどなかったという事実から、メタクリホスとその分解物はコムギ穀物に強く吸収されたことが示唆された。回収放射能の15%未満が穀物表面の塩化メチレン洗浄により回収された。大部分の放射能はコムギの粉碎後のみで抽出された。放射能の非抽出画分はサンプリングの早い段階で低かったが140及び385日後には9~14%に増加した。試験期間中、¹⁴C量は低いが持続的に放出されたことより、本殺虫剤がコムギにより最終的には代謝されることが示された。穀物表面あるいは内部の有機溶媒可溶性放射能は大部分親化合物で構成された。オクソン(oxon)は検出されなかった。脱モノメチル化及び脱ジメチル化メタクリホスがエチル化及びGLC分析法を用いて検出された。これらの同定は、重水素化ジアゾメタン(deuterated diazomethane) (CD₂N₂)によるメチル化とそれに続くGCMS分析法を用いて確認された。

これらの結果から図2の分解経路が提示される-(Blattmann 1978)。

図2 穀物におけるメタクリホス分解

Figure 2. Degradation of methacrifos in grain



害虫に対するメタクリホスの防除効果の低下は、残留する未変化のメタクリホスの量の減少と密接に関係する。これは、分解生成物の害虫に対する毒性が親化合物より弱いことを示している (Renfer 1977)。

表 16 10 mg/kg の ^{14}C -メタクリホスを処理した保蔵コムギ中の放射能の分布と特性

化合物	回収された放射能の割合% (保蔵日数)				
	0	23	140	294	385
抽出可能					
メタクリホス 親化合物	99.7	98.5	51.6	33.3	25.2
脱メチルメタクリホス由来物質	-	-	34.1	45.4	60.2
未同定	-	-	5.1	6.8	2.9
抽出不可能-	0.3	1.5	8.7	13.8	10.9
CO_2	-	0.02	0.5	0.7	0.8

脱メチル化代謝物の生成については実際条件下で保蔵された様々な農業生産物で試験されてきた。結果を表 17 にまとめる。

表 17 保蔵中の脱メチル化代謝物の生成(いずれの場合も 10 mg/kg を処理)

	処理後	残留量、mg/kg		文献
	保蔵日数	メタクリホス	脱メチル化代謝物	
コムギ	215	2.7/2.9	1.6/1.8	Formica, 1978d
	365	1.7/1.8	1.7	Formica, 1978c
	430	1	2.4	Formica, 1978b
オオムギ	76	4.2	2	Giannone and Formica, 1980a
	300	3	4.2	" " "
	370	1.5	3.8	" " "
	430	1.3	2.5	Formica, 1978b
トウモロコシ	76	6.4	1.6	Giannone and Formica, 1980a
	300	4.1	2	" " "
	370	0.7	5	" " , 1979
トウモロコシの穂軸 ¹	231	3.5/3.7	11.4/11.6	Giannone and Formica, 1979
ソルガム	15	6.1	1.3	Giannone and Formica, 1980b
	45	4.2	0.7	" " "
	90	2.1	1.4	" " "
ピーナッツの殻	15	7.6	0.2	Giannone and Formica, 1980c
	45	5.6	0.5	" " "
	90	5.2	0.6	" " "
カカオマメ	15	0.44/0.41	0.27/0.29	Giannone and Formica, 1979a

¹穂軸は金網でできた開放された貯蔵施設に貯蔵され、トウモロコシ穂軸の表面に、総量に対し 10 mg ai/kg をスプレー散布した。試験サンプルは貯蔵施設の所周縁部から採取したため、10 mg/kg より多い散布量であったことを想定する必要がある。

加工中（原文、30 ページ）

メタクリホスはいくつかの実験において、製粉工程及びパン製造工程に残留した。本殺虫剤は主に穀物の外層に蓄積するため、ほとんどの残留はふすま中及び製粉後の低級小麦粉部分で検出される。

穀物に散布を行った 1 ヶ月後に製粉された小麦粉の残留量は穀物全体の約 1/10 であった。貯蔵を延長すると小麦粉中の残留量は増加傾向にあるが、21 ヶ月間貯蔵後でさえ 1 mg/kg を超えることはな

い。パン製造工程ではメタクリホスと代謝物は大部分分解され少量あるいは非検出の残留となる(最大約0.1 mg/kg あるいはそれ以下)。(表 18)。

表 18 製粉コムギ部分とパン中の残留メタクリホス

散布量 mg/kg	小麦粉			残留量(mg/kg)			文献
	貯蔵 時間	コムギ 全体	精米粉	低級 小麦粉	ふすま	白パン	
10	1 ヶ月	4.0/3.8	0.4/0.4	1.7/1.6	7.6/6.4	<0.03	Formica 1978b
10	7 ヶ月	3.1/2.9	0.6/0.6	8.1/8.4	10.0/9.2	0.01/<0.01	" 1978d
10	21 ヶ月	1.4/1.6	1.0/0.8	10.3/9.1	7.4/7.5	0.02/0.08	" 1978f
15	1 ヶ月	7.8/7.8	0.6/0.6	2.5/2.7	10.4/11.2	<0.03	" 1978b
20	1 ヶ月	8.0/7.4	0.9/0.85	3.1/3.2	15.6/18.0	0.03/0.04	" 1978h
10	265 日	0.75 ¹	ca. 0.30		2.6	<0.04	Tournayre 1978
5	265 日	0.26 ¹	ca. 0.10		0.8	<0.04	" "
10	265 日	2.0 ¹	ca. 0.50		6.1	<0.04	" "

¹ 252 日後

放射標識殺虫剤を用いた実験では、貯蔵穀物中で検出されるものと同じ分解物がパン製造工程中に生成されることが示された(Blattmann 1978)。

コメ、オーツムギ、オオムギ麦芽を含むオオムギ加工工程作用についての別のデータを表 19 に示す。これらの実験では初期濃度は多くの場合推奨値より高い。コムギに関しては、メタクリホスを散布した水稻を精米することにより殺虫剤をかなり減少させる。初期残留量の 90%超が外皮とともに取り除かれ(McDougall 1976)、水稻から玄米になる間に残留量は 1/5 から 1/8 に減少した。玄米に残留する殺虫剤のほとんどがふすま部分とともに再び取り除かれた。

メタクリホス残留量はさらに調理中に減少する。約 15 分という短い加熱調理で残留量は約 1/2.6 となり、より通常の調理時間である 25 分では約 1/8 になる。

散布されたオオムギをビール製造に使用される麦芽へ加工する工程によりビール中のレベルは極めて低くなった。

散布されたカカオマメをカカオマスに加工する工程ではマメの初期残留量を 1/10 以上に減少させる。さらに希釈工程が行われるため、原料からチョコレート製品へのメタクリホス総減少量は一層多くなる。

残留分析方法 (原文、32 ページ)

以下における親化合物の残留：

穀物及び穀物由来物。メタノールまたはアセトン抽出法はクリーンアップを行わないGLC法により有効成分定量に使用され得る。回収率は80～115%、定量検出限界は約0.05 mg/kgである(Desmarcherlier et al 1977; Moore and McDougall, 1973 and Formica, 1973g)。

ニワトリ組織。ニワトリ組織中の残留は分離にアセトニトリル抽出とクリーンアップを使用した後リン専用検出器を用いたGLC法により定量検出される(Formica 1974b)。

ミルク。ミルクをアセトンで凝固させる。分離工程後、メタクリホスはリン専用検出器を用いてGLC法により定量検出される。

「総残留」は

穀物、卵、カカオマス中の変化しないメタクリホスと脱アルキル代謝物を定量検出する2ステップ工程を有する1つの方法が発展してきた。含水メタノール抽出後、親化合物をヘキサンに分離する。次に脱アルキル代謝物は水相から酢酸メチルで抽出、ジアゾメタンでメチル化される。残留はリン検出器を用いてGLC法で定量検出される。親化合物の定量検出限界は0.025 mg/kg、脱アルキル生成物は0.04～0.1 mg/kgである。

穀物中の親化合物残留分析法と総残留の分析法とは規制対策目的に適切であるまたは適用できる。

表 19 残留メタクリホスへの加工の影響

原材料	散布レベル mg/kg	貯蔵期間	加工前 残留量 mg/kg	加工方法あるいは 加工製品	加工後 残留量 mg/kg
水稲	18	6 ヶ月	3.1	生玄米	0.65
				15 分間加熱調理	0.23
				生白米	0.12
				15 分間加熱調理	<0.02
水稲	10	3 ヶ月	3	玄米	0.36
				外皮	18.4
				白米	<0.2
				ふすま	2.7
玄米	18	3 ヶ月	7.1	5 分間加熱調理	4.4
				15 分間加熱調理	2.7
	18	6 ヶ月	4.8	15 分間加熱調理	0.75

精米	18	3 ヶ月	7.5	15 分間加熱調理	2.6
オーツムギ	18	3 ヶ月	4.7	15 分間加熱調理	0.9
オオムギ	18	3 ヶ月	4.8	大麦麦芽	0.1
麦芽 ¹	10	-	9.8/10.1	ビール製造者の イーストをゆでる前の 麦汁 (grains wort) ビール	1.7/2.0 0.27/0.31 <0.1 <0.01
カカオマメ	10	7 日	5.0/5.2	カカオマス	0.46/0.44
	0.4 g a. i. /m ²	97 日	0.32	カカオマス	0.02
	で袋表面				

¹ 麦芽は次の加工中に消失させるために直接散布された。通常実際条件下ではオオムギだけが散布される。

評価 (原文、33 ページ)

所見と評価 (原文、33 ページ)

メタクリホスは有機リン系殺虫剤であり、穀物保護剤及び他の貯蔵生産物中の対害虫管理剤として広く使用される。同じ貯蔵生産物の殺ダニ剤としても使用される。広く使用される他の有機リン系化合物、リンデンのような貯蔵生産物用の殺虫剤に抵抗性を示す広範囲の害虫から、穀物と他の貯蔵生産物を有効にかつ持続的に保護する。主要な製剤は乳剤、有機溶媒の溶液^{*}、粉末剤 (dusts) である。通常の散布量はおよそ 10 mg ai/kg grain である。より低温ではより低量が使用され得る。20 mg/kg までの非常に多い量も必要な場合がある。

メタクリホスは哺乳類中で急速に吸収、代謝、排泄される。尿と糞便で検出される 2 つの代謝物は N-アセチル-S-(2-メトキシカルボニルプロップ-1-エニルシステイン) (N-acetyl-S-(2-methoxycarbonylprop-1-enylcysteine)) および P-O-デスメチルメタクリホス (P-O-desmethyl methacrifos) と確認された。メタクリホスもその代謝物も組織内に蓄積されないことが確認された。

メタクリホスは多様な動物種に経口投与すると中等度の急性毒性を有する。中毒兆候は典型的なコリンエステラーゼ阻害である。急性毒性はいくつかの他の有機リン酸エステルにより増強されるこ

^{*} 原文 "solutions in othanic solvents" を "solutions in organic solvents" と解釈した。

とが認められた。

メタクリホスはメンドリに遅発性神経毒性反応を誘発しなかった。短期及び長期試験ではメタクリホスはコリンエステラーゼ阻害の兆候と症状を引き起こし、体重増加量と飼料消費量への作用と関連した。脳コリンエステラーゼ活性は 100 mg/kg で阻害された。高用量レベルのラットでは、いくつかの血液学パラメータへの作用が観察された。血漿中のコリンエステラーゼ活性は 10 mg/kg を超える用量で阻害され、コリンエステラーゼ活性の回復は相対的に遅かった。

長期及び短期試験では、コリンエステラーゼ抑制は 10 mg/kg 以上で観察された。NOEL は 1 mg/kg であった。

3 世代繁殖試験での親動物の死亡と、催奇形性バイオアッセイでの胎児の死亡のため、本会議はこれらの領域の潜在的な作用について完全に評価することはできなかった。本化合物を完全に評価するためにさらなる試験が必要である。

細菌を用いた変異原性試験、マウスの発がん性試験、ラットによる催奇形性試験はいずれも陰性であった。

本会議が 2 種の哺乳類の NOEL を設定できるような容認可能なデータが得られ、暫定 ADI が割り当てられた。

貯蔵される穀物、ソラマメ、ピーナッツ、カカオ中のメタクリホスの運命は、広範な実験室試験、多くの国と多くの貯蔵条件において実際条件下の小規模及び大規模な多くの農薬の作物試験で解明されてきたため、次の結論を導き出すことができる。

分解速度は時間と貯蔵条件に依存する。残留量は温度と食物の含水量が高いほど速く減少する。穀物の種類、散布量、散布方法、剤形のような他の要因は、消失量にほとんどあるいは全く影響を及ぼさない。貯蔵穀物の曝気は消失量に微かな作用しか及ぼさない。

穀物と他の貯蔵生産物のメタクリホス代謝経路は明確にされた。本化合物はモノ-及びジ-脱メチル化メタクリホス (mono- and di-desmethylated methacrifos) に脱メチル化される。これらの代謝物はコリンエステラーゼ阻害物ではないという根拠はいくつかある。さらにこれらは徐々に CO₂ に代謝される。

残留は主に穀物の外層に残る。貯蔵延長期間に胚乳に限定されただけの浸透が生じた。穀物製粉、脱穀や精米、ピーナッツからの殻や種皮取り、カカオからの殻取りのような原料加工中、残留量は著しく減少する。

パン製造及び醸造中、メタクリホスとその主代謝物はさらに分解し、パン及びビール中の定量検出限界値またはその付近値の残留量となる。分解は調理中にも調理時間に依存する程度まで発生する。

通常量を散布された穀物を家畜またはトリに投与した場合、肉、ミルク、卵中に残留は検出されない。

貯蔵生産物中の残留メタクリホス(親化合物)のための残留分析は、メタノールあるいはアセトンでの抽出後に、リン専用熱イオン化検出器(phosphorous-specific thermionic detector)を用いたGLCにより行うことができる。定量検出限界はおよそ0.05 mg/kgである。鶏肉、卵、ミルク中のメタクリホスにも、アセトニトリルあるいはアセトンでの抽出後、様々な分離工程を伴いリン検出器を備えたGLCにより使用でき、定量検出限界は0.01 mg/kgである。本分析法は規制対策に適切であるまたは適用できる。

穀物、卵、カカオマス中の変化しない親化合物と脱アルキル代謝物の残留は、2工程手順により定量できる。定量検出限界は親化合物が約0.025 mg/kg、脱アルキル代謝物が0.04 ~ 0.1である。本方法は規制対策に適用できる。

穀物あるいは他の貯蔵食物のメタクリホス最大残留限界を設定する場合、次の要因を考慮する必要がある。

1. 残留レベルは、害虫あるいはダニの発生特性と希望する保護期間に従い選択する必要がある散布量に大きく依存する。残留レベルは、各国で消失量が地域の気候と貯蔵条件に従い異なり得るため同じ用量を散布し同じ貯蔵期間を用いても変化することが予期される。
2. 本殺虫剤の分布は、地域の散布方法に従い異質性を有し得る。
3. 貯蔵生産物は、商業的な必要性から散布後様々な時期に国際貿易で移動し得る。

上述した考慮事項に基づき最大残留限界は、通常の散布を行った後に、実際の残留量が非常に低い場合でも、遭遇する全条件を網羅するようなレベルに設定する必要がある。

本会議は、いくつかの貯蔵食物または飼料について設定された及び/または予期された良好な貯蔵実施方法を反映させた農業の作物試験からの残留データを検討した。これらのデータから本会議はメタクリホスが実際に使用される時に生じる可能性の高い最大残留レベルを設定できた。

毒性作用を誘発しないレベル

ラット: 飼料中1 mg/kg、0.05 mg/kg 体重/日相当

イヌ: 飼料中1 mg/kg、0.025 mg/kg 体重/日相当

ヒトの暫定1日許容摂取量の推定

0~0.0003 mg/kg 体重

残留限界の推奨（原文、37 ページ）

本会議は下に列挙する最大残留レベルを最大残留限界設定に適切であると結論づけた。

これらのレベルは親化合物のみに関する。

生産物	評価最大残留レベル mg/kg
穀物	10
小麦粉（全粒）	10
小麦粉（製白粉）	2
コムギふすま（未加工）	10
ソラマメとエンドウマメ（乾燥）	5
カカオマメ	10
ピーナッツ（殻を含む）	10
ピーナッツ	1
鶏肉	0.01 ¹
卵	0.01 ¹
ミルク	0.01 ¹

¹ 本レベルは貯蔵中にメタクリホス推奨量を散布された飼料を該当動物に投与した場合に生じる最大残留レベルに関する。

今後の研究や情報（原文、37 ページ）

要するもの(1983 年までに)

1. ラット及びウサギの催奇形性試験。
2. 適切な繁殖性試験。

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)

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

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1988 evaluations Part II Toxicology)

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology)

原文目次

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD - 1980.....	1
EVALUATIONS 1980	1
METHACRIFOS.....	1
IDENTITY	1
Chemical name.....	1
Chemical structure.....	1
DATA CONSIDERED FOR DERIVATION OF ACCEPTABLE DAILY INTAKE	2
BIOLOGICAL ASPECTS	2
Absorption, distribution, excretion and biotransformation	2
TOXICOLOGICAL STUDIES.....	5
Special studies on teratogenicity and reproduction.....	5
Rat.....	5
Special studies on mutagenicity.....	7
Bacteria	7
Mice.....	7
Special studies on carcinogenicity.....	7
Special studies on inhalation.....	8
Special studies on dermal toxicity.....	9
Special studies on skin sensitisation.....	9
Special studies on neurotoxicity	10
Special studies on potentiation.....	10
Mammals	11
Fish.....	12
Short-term studies	12
Quail.....	12
Chicken.....	12
Rat.....	13
Dog	13
Pig.....	15
Long-term studies	15
Rat.....	15
RESIDUES IN FOOD.....	16
USE PATTERN.....	16
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS.....	17
Wheat, barley, oats.....	17
Large-scale trials	19
Wheat and barley	19
Maize.....	22
Rice.....	23

Sorghum	24
Pulses (dried legume vegetables)	25
Peanuts	25
Cocoa-beans	25
Coffee beans	26
FATE OF RESIDUES	26
In animals	26
General	26
Chickens	26
Eggs	27
Milk	27
In plants	28
Stored grain	28
In processing	30
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	32
EVALUATION	33
COMMENTS AND APPRAISAL	33
RECOMMENDATION OF RESIDUES LIMITS	37
FURTHER WORK OR INFORMATION	37
REFERENCES	38

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v080pr25.htm>

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
CCPR	Codex Committee on Pesticide Residue	コーデックス残留農薬部会
DNCB	dinitrochlorobenzene	ジニトロクロロベンゼン
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
GLC	gas chromatography	ガスクロマトグラフ法
LC50	Lethal Concentration 50%	半数致死濃度
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
PCV	packed cell volume	ヘマトクリット値
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
SGPT	serum glutamate pyruvate transaminase	血清グルタミン酸ピルビン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- <i>o</i> -tolyl ester、 triorthocresyl phosphate	リン酸トリオルトクレシル
WHO	World Health Organization	世界保健機関

メタクリホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 591. Methacrifos (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
亜急性経口毒性	イヌ	3 mg/kg 体重/日(1 週目)、6 mg/kg 体重/日(2 週目)、12 mg/kg 体重/日(3 及び 4 週目) (連続 4 週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡なし。下痢は、対照と投与の両群で観察され、投与群でより顕著、頻繁。 ・嘔吐も両群のイヌで認められたが、嘔吐の起こった時間については記述なし。 ・体重と摂餌量は 2 週目以降有害影響を受け、摂餌量の回復は明白であったが体重は投与中止 3 週後でも回復せず。 ・投与期間中、赤血球コリンエステラーゼは 63～75%、血漿コリンエステラーゼは 21～57% 阻害され、減少の程度は時間とともに増加。回復期間終了時に、赤血球コリンエステラーゼは 50% 近く抑制されたままであったが、血漿コリンエステラーゼはほぼ完全に回復。 ・血漿カルボキシエステラーゼ活性は、投与したイヌ 1 匹では 4 週間の投与期間中にわたり減少(>20%)、もう 1 匹は 4 週目でのみ減少。この酵素活性は投与中止 2～3 週間後には明らかに完全回復。 ・投与期間終了の 4 週間後に分析された脳コリンエステラーゼは抑制されず。 ・神経生理学的検査、行動観察、神経学的検査を投与期間終了時に実施、いずれも投与群と対照群間で有意差を示さず。 ・4 週間の回復期間終了時に殺処分したイヌの末梢神経線維の病理組織学的学検査では形態学的な異常は認められず。 	3	4
その他					
観察	ヒト	約 0.073 mg/kg 体重/日(連続 7 日間)、その後 0.145 mg/kg 体重の用量を 8 日目	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性兆候なし。投与期間の前と後に定量した血液学、生化学、尿検査値に有意差なし。血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性は投与期間中と 1 週間の回復期間後ともに阻害されず。 	5	5
結論	毒性作用を引き起こさないレベル <ul style="list-style-type: none"> ・ラット：飼料中 1 mg/kg、0.05 mg/kg 体重相当 ・イヌ：飼料中 1 mg/kg、0.025 mg/kg 体重相当 			4	6
結論	ADI=0 ~ 0.0003 mg/kg 体重 (ラットの適切な繁殖性試験と催奇形性試験がないため、本会議は暫定 ADI の継続に同意)			5	6

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD - 1982

Sponsored jointly by FAO and WHO

EVALUATIONS 1982

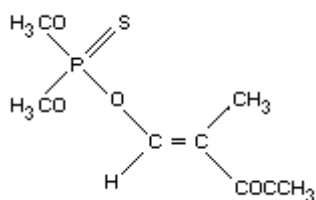
FAO 食品と環境における農薬残留専門家パネル及び WHO 農薬残留エキスパートグループ合同会議
によるデータ及び勧告

ローマ、1982年11月23日-12月2日

国連食糧農業機関

ローマ、1983年

メタクリホス (METHACRIFOS)



説明 (原文、1 ページ)

メタクリホスは1980年合同会議で評価され (FAO/WHO 1981)¹¹、Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) で実施された試験を基に、0.0003 mg/kg body weight の暫定 ADI が割り当てられた。IBT のデータは検証されその妥当性は1980年 JMPR に承認された。追加研究が必要とされ、そこにはラットとウサギの催奇形性試験と適切な繁殖試験が含まれている。追加データは提出され本モノグラフ付

¹¹ WHO 及び FAO 文書の付録 2 を参照のこと。

録で検討している。

1 日許容摂取量評価 (原文、2 ページ)

毒性試験 (原文、2 ページ)

催奇形性試験 (原文、2 ページ)

ウサギ

交尾した雌ウサギ(チンチラ) 20 匹の群にメタクリホス原体を、カルボキシメチルセルロース ナトリウム中の懸濁液として、0、1、3、または 10 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6~18 日 (これらの日を含む) (交尾日 = 妊娠 0 日) に強制経口投与した。雌は妊娠 28 日に安楽死させ、帝王切開して胎児を取り出し、外表、骨格、および内臓の異常を検査した。10 mg/kg 体重の雌 1 匹 (妊娠成立) は妊娠 13 日に死亡した。妊娠率は、並行対照群 (85%) と比較すると全投与群で低かった (50~68.5%)。 (使用した品種のウサギでの妊娠率は 30~87% と報告されている。) 母動物の体重と摂餌量は対照群と投与群で有意差はなかった。平均黄体数、平均着床数、腹の生存産児数、早期及び後期の胚・胎児死亡、性比、胎児の体重に投与に関連する影響はなかった。第 6 胸骨分節の不規則な骨化が、1 mg/kg 体重/日の 1/77 の胎児および 10 mg/kg 体重/日の 1/91 の胎児に発生したが、3 mg/kg 体重/日の胎児と対照群の胎児には全く発生しなかった。この特有の奇形は本化合物に関連するようには思われなかった。内臓あるいは外表異常はいずれの投与群にも認められなかった (Fritz *et al* 1980)。

変異原性試験 (原文、3 ページ)

出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D61 の染色体不分離試験において、2~2 000 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のメタクリホスは、16 時間、72 時間の両試験で、対照と比べ染色体性コロニーの発生率増加を誘発しなかった (Arni and Müller 1980a)。

多目的に使用される (multi-purpose) 出芽酵母 MP-1 においてメタクリホスの変異原性が評価された。メタクリホスは 125~4 000 $\mu\text{g/ml}$ の濃度では、遺伝子組換え体数も変換体数も有意に増加しなかった。しかし、500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度では、前進突然変異体 (シクロヘキシミド耐性を有する細胞) 数がわずかに増加した (Arni and Müller 1980b)。

出芽酵母 D7 を用いて代謝活性化系 (アロクロール 1254 (Aroclor 1254) で誘発したラットの肝 S-9 分画) 存在下あるいは非存在下でメタクリホスの変異原性を試験した。濃度は 640~10 000 $\mu\text{g/ml}$ が使用され、全濃度で S-9 分画の存在下あるいは非存在下でコロニー数が減少した。遺伝子組換え体、変換体、変異体数増加は代謝活性化系非存在下の 640 $\mu\text{g/ml}$ 以上で認められた。試験系にミクロソームの活性化系があると、変換体数増加は明白であった。384~6 000 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を用いた反復実験では (成長阻害作用は 960 $\mu\text{g/ml}$ 以上で認められた)、変異原性 (組換え体及び変換体数の増加が

観察されたことにより示唆される)はS-9画分の非存在下では誘発されたが、存在下では誘発されなかった(Arni and Müller 1982)。

2つの別個のDNA損傷試験と修復試験では、新しく分離した肝細胞と確立されたヒト繊維芽細胞をそれぞれ0.32~40 nl/mlと0.4~50 nl/mlの濃度のメタクリホスに³H-チミジン存在下で5時間暴露させた。用いた濃度ではメタクリホスは、どちらの暴露された細胞でも不定期DNA合成を誘導しなかった(Puri and Müller 1982a, b)。

宿主経路試験では、(16時間絶食させた)マウス6匹群に、時間間隔を空けて3回メタクリホスを0、7、14、28 mg/kg体重で経口投与し(マウスをTA 1537株の宿主とし、2.5、5、10 mg/kg体重を投与した)、最終投与直後に尾の側脈から指標菌株(ネズミチフス菌TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、TA 1538)を注入した。1時間後、菌をマウスの肝臓から回収した。最初の実験では、プレートあたりの黒変異体コロニー数の若干の増加がTA 100株を注入した28 mg/kg体重投与群で観察されたが、2つの反復実験では再現性が見られなかった。他の指標菌株の突然変異頻度には有意な増加はなかった(Arni and Müller 1981)。

核異常試験(nucleus anomaly test)では、雌雄チャイニーズハムスター群にメタクリホスを0、13.5、27、54 mg/kg体重/日で連続2日間経口投与した。2回目の投与から24時間後に解剖し分裂間期の細胞の核異常性について骨髄のスミア標本を評価した。骨髄細胞の核異常発生率に対照群と投与群で有意な差はなかった(Hool *et al* 1981)。

in vivo 姉妹染色分体交換試験では、チャイニーズハムスター(2時間前にそれぞれ皮下に45 mgの5-ブロモデオキシウリジン1錠が埋め込まれた)にメタクリホスを0、27、54、108 mg/kg体重で単回経口投与し、24時間後に解剖し、骨髄細胞のスライド標本を調製した(各ハムスターには解剖する2時間前に10 mg/kg body weightのコルセミドを腹腔内投与した)。姉妹染色分体交換発生率に対照群と投与群で有意な差はなかった(Hool and Müller 1981)。

短期試験 (原文、4ページ)

イヌ

純種の雌ビーグル犬2匹に連続4週間、7日/週、メタクリホスを3 mg/kg体重/日(1週目)、6 mg/kg体重/日(2週目)、12 mg/kg体重/日(3及び4週目)の用量でゼラチンカプセルに入れて投与した。その後3週間の回復期間を設けた(しかしコリンエステラーゼとカルボキシエステラーゼのデータは合計8週間入手できた)。対照群は雌2匹で構成された。死亡はなかった。下痢は、対照と投与の両群で観察されたが、投与群でより顕著でより頻繁であった。嘔吐も両群のイヌで認められたが、嘔吐の起こった時間については記述がなかった。体重と摂餌量は2週目以降有害影響を受け、摂餌量の回復は明白であったが体重は投与中止3週後でも回復しなかった。投与期間中、赤血球コリンエステラーゼは63~75%、血漿コリンエステラーゼは21~57%阻害され、減少の程度は時間とともに増加した。回復期間終了時に、赤血球コリンエステラーゼは50%近く抑制されたままであったが、

血漿コリンエステラーゼはほぼ完全に回復した。血漿カルボキシエステラーゼ活性は、投与したイヌ1匹では4週間の投与期間中にわたり減少し(>20%)、もう1匹は4週目でのみ減少した。この酵素活性は投与中止2~3週間後には明らかに完全回復した。投与期間終了の4週間後に分析された脳コリンエステラーゼは抑制されなかった。神経生理学的検査(運動路及び感覚路の神経伝導最大速度の定量を含む)、行動観察、神経学的検査が投与期間終了時に実施され、いずれも投与群と対照群間で有意差を示さなかった。4週間の回復期間終了時に殺処分したイヌの末梢神経線維(脛骨神経と足底神経)の病理組織学的検査では、形態学的な異常は認められなかった(Gfeller *et al* 1982)。

ヒトの観察 (原文、5 ページ)

健康な男性志願者2人に約0.073 mg/kg 体重/日の工業用メタクリホス(96.2%)を連続7日間、その後0.145 mg/kg 体重の用量を8日目に経口投与した。毒性兆候はなかった。投与期間の前と後に定量した血液学、生化学、尿検査値に有意差はなかった。血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性は投与期間中と1週間の回復期間後ともに阻害されなかった(Strittmatter and Gfeller 1979)。

男性志願者1人に5 mg 即ち約0.067 mg/kg 体重の工業用メタクリホス(純度95%、ラクトース150 mg中に「吸収されているもの」)をゼラチンカプセルで4週間、7日/週で毎日経口投与した。有害反応は報告されなかった。投与19日目と投与終了12日目に測定した血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性には投与前のものと有意差はなかった(Loosli *et al* 1982)。

所見 (原文、6 ページ)

入手できた(Chinchilla)ウサギの催奇形性試験では、メタクリホスのいかなる催奇形性作用もその実験条件下では示されなかった。しかし、この特定のウサギの系統の既知の催奇形性物質に対する感受性は設定されなかった。ラット肝細胞とヒト線維芽細胞の不定期DNA合成を含む変異原性試験、宿主経路試験、核異常試験、*in vivo*姉妹染色分体交換試験はすべて陰性であった。しかし、*in vitro*試験で用いられたサッカロマイセス セルビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) 3株中2株で変異原性の陽性反応が示唆された。非常に限定された人数(合計3人)の志願者が係わったヒトの観察でのおよそ0.07 mg/kg 体重/日のメタクリホスの亜急性(7~28日間)経口投与では、有害作用も、血漿、赤血球いずれのコリンエステラーゼの有意な阻害も示されないとされた。

ラットの適切な繁殖性試験と催奇形性試験がないため、本会議は暫定ADIの継続に同意しただけであった。

毒性評価 (原文、6 ページ)

毒性作用を引き起こさないレベル

ラット：飼料中1 mg/kg、0.05 mg/kg 体重相当

イヌ：飼料中1 mg/kg、0.025 mg/kg 体重相当

ヒトの推定暫定1日許容摂取量

0 ~ 0.0003 mg/kg 体重

今後の研究や情報 (原文、6 ページ)

要するもの (1986 年までに)

1. ラットの催奇形性試験。
2. 適切な繁殖性試験。

望ましいもの

1. chinchilla ウサギの既知の催奇形性物質に対する感受性に関する情報。
2. さらなるヒトの観察。

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1980 evaluations)

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

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1988 evaluations Part II Toxicology)

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology)

原文目次

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD - 1982.....	1
EVALUATIONS 1982	1
METHACRIFOS.....	1
Explanation.....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	2
TOXICOLOGICAL STUDIES.....	2
Special Studies on Teratogenicity	2
Rabbit.....	2
Special Studies on Mutagenicity	3
Short-Term Studies	4
Dog	4
Observations in Humans	5
COMMENTS.....	6
TOXICOLOGICAL EVALUATION	6
FURTHER WORK OR INFORMATION	6
REFERENCES	7

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v82pr23.htm>

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
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid	デオキシリボ核酸
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
WHO	World Health Organization	世界保健機関

メタクリホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 746. Methacrifos (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
2世代繁殖	ラット	0、75、225、 または450 ppm(暴露レ ベルは公称 値より有意 に低いこと が示された (75 ppm (< 8%)、225 ppm (24%)、 450 ppm (< 36%))。)	NOEL=設定できず 全世代で児動物の死亡率増加が観察され たことに基づく。	1	1
催奇形性	ラット	0、7.5、22.5、 または45 mg/kg 体重 (妊娠中)	NOEL =7.5 mg/kg 体重/日 ・骨格の骨化遅延、特に後肢指節骨核と 第5胸骨分節の骨化遅延が高用量群の 胎児に認められた。中間用量群の胎児 にも第5胸骨分節骨化の遅延が見られた	2	2
その他					
観察所見	ヒト	カプセル(5 mg、純度は 非特定)を連 続28日間毎 日朝食と共 に投与	・被験者9人のうち3人が軽度の消化不 良を経験し暴露後2時間まで続いた。 ・何人かは食欲不振を経験。 ・試験中と試験2週後に実施された通常 の身体検査10項目では有害な臨床所見 はなし。 ・標準的な血液学及び生化学パラメータ である血漿と赤血球のコリンエステラ ーゼ活性に作用はなし。 ・尿顕微鏡検査と心電図からは異常所見 は示されず。	2	3
結論	毒性作用を引き起こさないレベル ・ラット：飼料中1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日相当。 ・イヌ：飼料中1 ppm、0.025 mg/kg 体重/日相当			3	5
結論	ADI=0~0.003 mg/kg bw (本会議は暫定ADIを延長することに同意)			3	5

メタクリホス (METHACRIFOS)

説明 (原文、1 ページ)

メタクリホスの1日許容摂取量は1980年に合同会議で評価され、1982年に再検討された (Annex 1, FAO/WHO, 1981a and 1983a)。毒性モノグラフは1980年会議後に公開され (Annex 1, FAO/WHO, 1981b)、モノグラフ付録は1982年会議後に公開された (Annex 1, FAO/WHO, 1983b)。暫定ADIは1980年に割り当てられ、1982年にラットを用いた催奇形性試験と適切な繁殖性試験の提出まで延長された。Chinchilla ウサギの既知の催奇形性物質に対する感受性に関する情報とヒトについての一層の観察は望ましいと見なされた。これらの試験結果は提出され本モノグラフ付録でまとめられている。

許容摂取量の評価 (原文、1 ページ)

生物学データ (原文、1 ページ)

毒性試験 (原文、1 ページ)

繁殖性試験 (原文、1 ページ)

2腹ずつ、2世代の繁殖性試験において、28匹(F_0)または24匹(F_{1a})のSprague-Dawley系ラットの群にメタクリホス(純度98%)を飼料中濃度0、75、225、または450ppmで混餌投与した。飼料分析により暴露レベルは一般的に公称値より低く、75ppm(60~90%)、225ppm(71~90%)、および450ppm(70~88%)と示された。しかし、 F_{2a} 腹の児の交配期間、妊娠期間、および離乳後の一部の期間中に用いられた飼料の分析から、暴露レベルは公称値より有意に低いことが示された(75ppm(<8%)、225ppm(24%)、450ppm(<36%))。

有意な体重減少が225及び450ppmの雌で第1世代の授乳中に発生したが、第2世代では最大用量のみに発生した。体重増加量の減少は摂餌量の減少と関連していた。いずれの交配においても、受胎率はほぼ同じであった。 F_0 親動物の着床率は、統計上は有意でないが低下していた(両方の腹の統合データ)。 F_{1a} 産児数は有意に減少したが、 F_{1b} 産児数は減少しなかった。性比は両方の腹とともに正常であった。450ppmの児動物の体重は、全腹の児動物で分娩後14日に減少し、 F_{1a} と F_{1b} の児動物で減少し続けた。225ppmでは、児動物の体重は、 F_{1a} の児動物のみで分娩後28日及び35日に減少した。児動物の死亡率は225及び450ppmの F_{1a} と F_{1b} 腹の児動物で増加した。全世代で児動物の死亡率は用量に関連して増加した。

行動試験では、背地走性を F_{1a} と F_{1b} の児動物で観察し、225及び450ppmで用量反応関係が陽性であった。しかし、統計的に有意であったのは450ppmの F_{1a} の児動物だけであった。 F_{1a} の親動物については、雌動物の体重は、225及び450ppmの両方の交配とともに、授乳中に減少した。非常にわずかな体重の減少が75ppmでも発生した。児動物の体重増加量は225及び450ppmで減少した。剖検では、肉眼的あるいは病理組織学的所見、臓器絶対重量、臓器相対重量、成熟動物の体重、児

動物の体重、いずれにおいても一貫した影響はみられなかった。上述した飼料分析は本試験結果の解釈を困難にするものであるが、全世代で児動物の死亡率増加が観察されたことに基づき、NOELは設定できなかった (Fritz *et al.*, 1985)。

催奇形性試験 (原文、2 ページ)

ラット

メタクリホス (純度 98%, 0.5%のカルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁) を、Tif:RAI (SPF) ラットに妊娠 6~15 日に、これらの日も含めて毎日、強制経口投与し、メタクリホスの催奇形性の可能性について検討した。パイロット試験では 60 mg/kg 体重/日で顕著な母体毒性が示されたため、1 日 1 回、0、7.5、22.5、または 45 mg/kg 体重の用量を妊娠中の雌 24 匹の群に投与した。ラットは妊娠 21 日*に安楽死させ、剖検した。母体毒性 (摂餌量の減少と体重増加量の減少) は高用量群で発生し、中間用量群ではより軽度で発生した。高用量群の雌には投与中 2 日間まで腹臥位を取るものもあったが、流産は発生しなかった。着床率、胚死亡あるいは胎児死亡、生存胎児数、性比といったパラメータに各群とも投与による影響はなかった。剖検では、対照群の 1 胎児に部分的な肺の欠損が見られたが、投与群の胎児に内臓異常は見つからなかった。しかし、骨格の骨化遅延、特に後肢指節骨核と第 5 胸骨分節の骨化遅延が高用量群の胎児に認められた。中間用量群の胎児にも第 5 胸骨分節骨化の遅延が見られた。従って、本試験結果からは NOEL 7.5 mg/kg 体重/日が示される (Giese *et al.*, 1985)。

ウサギ

チンチラウサギの既知の催奇性物質に対する感受性を確認するために、サリドマイドを 2%カルボキシメチルセルロース水溶液中に懸濁し、馴化した 4~5 ヶ月齢妊娠雌 12~14 匹の群に 100 または 250 mg/kg 体重/日の投与用量で強制経口投与した。交尾日を妊娠 0 日とした。投与は妊娠 6~10 日に、これらの日も含め行い、雌は妊娠 28 日に安楽死させた。母動物の最終体重 (即ち、最終体重から妊娠中の子宮を差し引いた重量) は両試験群で減少した。流産は全部で 100 mg/kg 体重/日の 1 匹、および 250 mg/kg 体重/日の 2 匹に発生した。胚吸収と胎児吸収、ならびに奇形所見として関節拘縮**、腎臓と尿管の無形成、脳水腫、および小眼症に用量に関連した増加があった。いくつかの異常 (口蓋裂、小顎症、頭蓋裂、腎低形成) は最大用量群のみで観察された。本試験は、サリドマイド経口暴露後にチンチラウサギが胚毒性及び胎児毒性、ならびにいくつかの奇形発生の増加を呈することを示している (Fritz, 1982)。

ヒトの観察所見 (原文、3 ページ)

24~45 才 (平均 39.9 才) の男性志願者 9 人にメタクリホスのカプセル (5 mg、純度は非特定) を連続

*原文の誤植と判断した。(専門家コメント)

** Arthrogyposis のスペルミスと判断した。(専門家コメント)

28 日間毎日朝食と共に投与した。暴露前に週 3 回採血したため、基準コリンエステラーゼ活性を定量することができた。血液学及び生化学パラメータは試験中 3 日間隔で監視された。尿検査は毎日実施され、尿顕微鏡検査は暴露中週 2 回、暴露中止後 4、8、15 日目に実施された。心電図は初期暴露後 5 週間週 2 回実施された。血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性定量のために、1 週目は毎日、残りの暴露期間は週に 2 回、暴露中止 3 日後、朝食 6~7 時間後に採血がなされた。1 日平均暴露量は 0.063 mg/kg 体重 (0.054~0.075 mg/kg 体重 の範囲) であった。被験者 9 人のうち 3 人が軽度の消化不良を経験し暴露後 2 時間まで続いた。何人かは食欲不振を経験した。試験中と試験 2 週後に実施された通常の身体検査 10 項目では有害な臨床所見はなかった。標準的な血液学及び生化学パラメータである血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性に作用はなかった。尿顕微鏡検査と心電図からは異常所見は示されなかった (Shephard & Kyffin, 1984)。

所見 (原文、4 ページ)

以前示されたように、メタクリホスは chinchilla ウサギでも Sprague-Dawley ラットでも催奇形性ではなかった。サリドマイドが chinchilla ウサギにいくつかの奇形を誘発したことにより催奇形性試験動物モデルの有効性が示された。2 世代繁殖性試験で観察されたラットの児動物の一貫した死亡により、特に 1980 年合同会議で言及されたラットの胎児 (胚) 毒性の観点から明確化が保証された。

ヒト志願者の別の試験では、それぞれに 5 mg/day を投与したところ、血漿、赤血球、いずれのコリンエステラーゼ活性も作用されなかった。志願者 9 人のうち 3 人は軽度の消化不良、時折軽度の食欲不振を経験したものの、臨床検査に有意な所見はなかった。

以前の合同会議が、当初 Industrial Bio-test Laboratories (IBT) により実施された慢性毒性と発がん性試験の有効性を容認したことについて、本会議は言及した。2 世代繁殖性試験でメタクリホスの公称飼料中濃度を達成する困難さから、本会議はこれらの試験の全詳細、飼料調製方法と飼料分析の詳細を含み、再評価する必要があると結論づけた。従って、本会議は暫定 ADI を延長することに同意した。

毒性評価 (原文、5 ページ)

毒性作用を誘発しないレベル

ラット: 飼料中 1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日相当。

イヌ: 飼料中 1 ppm、0.025 mg/kg 体重/日相当。

ヒトの暫定 1 日許容摂取量の推定 (原文、5 ページ)

0~0.0003 mg/kg 体重。

それなしでは完全な ADI の設定ができないため、1987 年までに WHO に提出されるべき試験

1. IBT により実施されたラットの慢性経口毒性試験とマウスの発がん性試験での、飼料調製方法と分析データの全ての提出。

1989 年までに WHO に提出されるべき試験

2. ラットにおける適切な多世代試験。

本化合物の継続評価に有効な情報を提供する試験

ヒトのさらなる観察。

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1980 evaluations)

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1988 evaluations Part II Toxicology)

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology)

原文目次

METHACRIFOS.....	1
EXPLANATION	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE INTAKE	1
BIOLOGICAL DATA.....	1
Toxicological studies.....	1
Special study on reproduction	1
Special studies on teratogenicity	2
Rats	2
Rabbits.....	3
Observations in humans	3
COMMENTS.....	4
TOXICOLOGICAL EVALUATION	5
LEVEL CAUSING NO TOXICOLOGICAL EFFECT	5
ESTIMATE OF TEMPORARY ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR MAN	5
REFERENCES	5

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v86pr12.htm>

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
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
SPF	specific pathogen - free	特定病原菌フリー
WHO	World Health Organization	世界保健機関

メタクリホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 777. Methacrifos (Pesticide residues in food: 1988 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
結論			毒性作用を引き起こさないレベル ・マウス : 25 ppm、4.7 mg/kg bw/day 相当量(28 日間試験) ・ラット : 5 ppm、0.4 mg/kg bw/day 相当量(3 世代繁殖試験) ・イヌ : 5 ppm、0.4 mg/kg bw/day 相当量(2 年間試験)	2	3
結論			ADI=0~0.004 mg/kg bw (イヌの2年間試験とラットの3世代試験でのNOAELに基づき 安全係数100を用い設定)	2	3

メタクリホス (METHACRIFOS)

説明 (原文、1 ページ)

メタクリホスの 1 日許容摂取量が最初に評価されたのは 1980 年合同会議であり続いて 1982 年と 1986 年に再検討された (FAO/WHO 1981b, 1983b, 1987a)。暫定 ADI は 1980 年に割り当てられ、1982 年と 1986 年に以下がなされるまで延長とされた。(1) 1989 年までに、ラットの適切な多世代試験の提出、(2) 1980 年会議により以前容認された試験の、ラットの全飼料中調製方法と経口毒性試験の分析データ、及び、マウスの発がん性試験の提出。後者は提出されたため本モノグラフ付録でまとめる。

1 日許容摂取量の評価 (原文、1 ページ)

生物学データ (原文、1 ページ)

毒性試験 (原文、1 ページ)

発がん性試験、飼料調製と飼料分析

マウス

分析試料の飼料調製記録と分析報告が提出された。飼料調製は 43 週目から試験終了まで (92 週目) 毎週署名と日付を入れ記録された。飼料は工業用製品のプレミックス (50 mg/ml アセトン) として調製され、望む飼料中濃度 (1、10、100 ppm) になるように適量の飼料に添加された。飼料試料は分析定量のため Ciba-Geigy に発送されたため、試験 35~52 週目と 58~92 週目の出荷書類 (shipping forms) が得られた。

メタクリホス飼料濃度は、0、3、6、9、12 ヶ月目とその後試験終了まで毎月分析定量された。示された結果では、飼料濃度は理論上の濃度の 80~120% であるが、例外が 1 ppm 飼料に 1 回 (68%)、10 ppm 飼料に 2 回 (67 と 73%)、100 ppm 飼料に 3 回 (75、77、76%) あった。メタクリホス濃度の時間荷重平均は 1.02 ppm、9.4 ppm、99.2 ppm であった (Kobel, 1987)。

長期試験、飼料調製と飼料分析

ラット

飼料試料の調製と分析の記録が再検討された。飼料は工業用製品のプレミックス (0.10%) として調製され、望む飼料濃度 (1、10、100 ppm) になるように適量の飼料に添加された。飼料は 1 回の例外を除き毎週新しく調製されたというデータが得られた。出荷書類は試験 10~14 週目、19~22 週目、33~105 週目 (試験終了) のものが得られた。

メタクリホスの飼料濃度は0、3、4ヶ月目（高用量群のみ）、6、9、12、13、14、15、17ヶ月目（74と75週目）、その後は毎月分析定量された。これらの結果では飼料濃度は予期されたものより低いことが示され、理論濃度の80%未満値が1 ppm飼料（74と72%）と100 ppm飼料（46と0.74%）に2回ずつと、10 ppm飼料に1回（74%）見つかった。100 ppm群で非常に低い値があった理由はわからず、この問題が他の間隔で生じるかどうかを見極める追加の分析（1回以外）もなされなかった。投与ラットの化合物摂取量（mg/kg 体重/日）（括弧内が雌のデータ）は、1、10、100 ppm群でそれぞれ、試験1週目中の0.09（0.10）、1.0（1.02）、8.7（9.2）から、試験終了時の0.03（0.03）、0.32（0.38）、2.9（3.5）まで減少した（Kobel, 1987）。

所見（原文、2ページ）

1980年に割り当てられ1982年と1986年に延長された暫定ADIは、ラットとイヌの血漿コリンエステラーゼ活性に対するNOELに基づいた。

ラットの慢性毒性試験とマウスの発がん性試験の飼料調製と分析データが再検討された。本会議は、これらのデータが適切であるため、動物の経口暴露は適切であったと結論づけた。以前の試験（JMPR 1986）を再評価する際に、本会議は、マウス、ラットとイヌのNOAELを設定するため以前使用された血漿コリンエステラーゼ活性データではなく脳アセチルコリンエステラーゼ阻害データを使用した。ラットの多世代試験が進行中である事実を考慮して、本会議は暫定ADIを維持するが、ヒトでのデータに基づき、より高レベルとした。

毒性評価（原文、3ページ）

マウス：飼料中100 ppm、15 mg/kg 体重/日相当。

ラット：飼料中100 ppm、5.0 mg/kg 体重/日相当。

イヌ：飼料中100 ppm、2.5 mg/kg 体重/日相当。

ヒト：0.06 mg/kg 体重/日。

ヒトの暫定1日許容摂取量の推定

0~0.003 mg/kg 体重。

それがないと完全なADIの設定が実行不可能な試験
(1989年までにWHOに提出されるべき)

ラットの適切な多世代試験。

本化合物の継続評価に有効な情報を提供する試験

ヒトでのさらなる観察。

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1980 evaluations)

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)

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

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology)

原文目次

METHACRIFOS.....	1
EXPLANATION	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE INTAKE	1
BIOLOGICAL DATA.....	1
Toxicological studies.....	1
Mice.....	1
Long-term study: diet preparation and dietary analysis	2
Rats	2
COMMENTS.....	2
TOXICOLOGICAL EVALUATION	3
ESTIMATE OF TEMPORARY ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR MAN	3
REFERENCES	3

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v88pr07.htm>

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
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

メタクリホスの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 811. Methacrifos (Pesticide residues in food: 1990 evaluations 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
2 世代繁殖	ラット	0、10、100、 200、400 ppm (交配前に 70 日以上) 10 ppm で 0.5 ~ 1.5 mg/kg 体 重、100 ppm で 4.1~15.5 mg/kg 体 重、200 ppm で 8.4~34.1 mg/kg 体 重、および 400 ppm で 18.7 ~ 49.2 mg/kg 体重	成熟ラットと児動物の両者 NOAEL= 10 ppm (0.5 mg/kg 体重/日 相当量) 100 ppm 以上の飼料での用量レベルに おいて成熟ラットとそれらの児動物 で観察されたため。 ・より高用量では、合計産児死亡の発生 増加が起こり、F1b 世代では、繁殖率 と産児数が 100 ppm で減少。	1	1
結論	毒性作用を引き起こさないレベル ・マウス: 飼料中 100 ppm、15 mg/kg 体重/日相当 ・ラット: 飼料中 10 ppm、0.5 mg/kg 体重/日相当 ・イヌ: 飼料中 100 ppm、2.5 mg/kg 体重/日相当 ・ヒト: 0.06 mg/kg 体重/日			2	3
結論	ADI=0~0.006 mg/kg 体重 (繁殖性試験の評価により、繁殖毒性に対するこれまでの懸念 は緩和した。従って、本会議はヒトの試験に基づき安全係数 10 を用いて ADI を割り当てた。)			3	3

メタクリホス (METHACRIFOS)

説明 (原文、1 ページ)

First draft prepared by Dr S. Caroldi
University of Padua, Padua, Italy

メタクリホスの毒性は JMPR により 1980~1988 年に 4 回再検討されてきた (Annex 1, FAO/WHO 1981ab, 1983ab, 1986d, 1987a, 1988c, and 1989a)。データには、ラットの薬物動態試験、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、メンドリの急性試験、ラット、イヌ、ブタ、ウズラの短期毒性試験、マウス、ラットの発がん性試験、ラット、ウサギの催奇形性試験、メンドリの遅発性神経毒性試験、ヒトの 4 週間経口試験が含まれている。

暫定 ADI は 1980 年に割り当てられ、1982 年必要とするデータのいくつかを受領した際に延長された。1986 年にさらにヒトの試験を含むデータが受領された。暫定 ADI は、再度、多世代繁殖性試験を受領するまで延長された。この試験に加え、さらに齧歯類長期試験に関するデータが必要とされた。長期試験データは 1988 年に再検討され、暫定 ADI は再度延長された。ヒトの試験からのデータを使用することにより暫定 ADI を増量することができた。

許容摂取量の評価 (原文、1 ページ)

生物学データ (原文、1 ページ)

毒性試験 (原文、1 ページ)

繁殖性試験 (原文、1 ページ)

2 腹ずつ、2 世代の繁殖性試験において、約 6 週齢の雌雄ラット (Charles River 社の系統) 32 匹の群 (F_0) に、メタクリホス (純度 95.1%) を 0、10、100、および 200 または 400 ppm の濃度で飼料中に混合して投与した。算出したメタクリホス 1 日摂取量は、体重の変動に依存して、10 ppm で 0.5~1.5 mg/kg 体重、100 ppm で 4.1~15.5 mg/kg 体重、200 ppm で 8.4~34.1 mg/kg 体重、および 400 ppm で 18.7~49.2 mg/kg 体重の間で変動した。最高用量は、ラットの経口 LD_{50} (678 mg/kg) の 1/10 より低い 1 日摂取量に相当する。メタクリホスが調製飼料中で不安定であったため、試験飼料は隔週で調製された。全試験期間中に実施された飼料分析ではメタクリホス濃度は公称値の 15% 内で変化した。ラットには交配前に 70 日以上それぞれの飼料を継続した。最高濃度のメタクリホスは、 F_0 世代が F_{1a} 腹の児動物を離乳するまで継続された。その後、 F_1 世代を選抜できなかったため、 F_0 世代の再交配 2 週前に 200 ppm まで減量された。 F_{1b} 世代は交配前に 84 日間それぞれの飼料を継続した。生殖器官系の病理組織学的検査は、 F_0 及び F_{1b} 対照群成熟ラット、メタクリホス最高用量投与群ラット、ならびに明らかに不妊であった全ラットについて実施された。400 ppm 群の雌 32 匹中 3 匹で異なる時期に時折体の振戦が発生した。コリンエステラーゼ活性は測定されなかった。400 ppm

のメタクリホス飼料を継続したラットでは、授乳中の体重増加量が対照群より低かった（これは摂餌量の低下に一致していた）。この群の体重増加量の低下は暴露開始時と交配期間中にも記録された。平均体重には、最高用量群の第4週齢のF_{1b}世代の雌雄（対照群より低かった）を除き、群間で差はなかった。交配成績と妊娠期間は正常であった。受胎率はF₀世代の400/200 ppmの両方の交配でやや低下した。

腹の指標(Litter parameters)は、400 ppmで重度に影響を受けた。出生後の全児死亡が6腹で認められ、これらの腹では誕生時の全体および生存児の体重が低かった。生存率と離乳率は低下した。離乳前の段階の成長は低下し、離乳児を安楽死させた時の胃内容物の減少と脂肪組織の減少は栄養障害を示していた。400 ppmの次世代の選抜は不可能であったため、用量は200 ppmに低減された。200 ppmでは、3回の交配にわたって、全同腹児死亡のみられた数はそれぞれ3、1、および3匹であった。産児数、生存率、離乳率(F_{1b}世代のみ)は低下した。児の平均体重は授乳中に低く、離乳によって差はより広がった。100 ppmでは4回の交配にわたって、全同腹児死亡のみられた数はそれぞれ2、0、3、および2匹であった。受胎率の低下はF_{1b}雌親動物で観察された。100 ppmでは産児数の差は時折観察された(F_{1b}世代のみ)。その他の腹の指標には対照群と差はなかった。10 ppmでは産児の死亡はなく、腹の指標は影響を受けなかった。対照群では、F₀世代の各交配で1回ずつ、2腹の産児死亡が報告された。100 ppm及び200 ppmで見られた、平面立ち直り反射、驚愕反射、空中立ち直り反射の達成に対する散発性の有意な遅発は、児の体重が低いことに関係する二次的作用と考えられた。臓器重量の分析では、400/200 ppmの雌で心臓、脾臓、卵巣の重量が低かった。対照群とF₀ (400/200 ppm)及びF_{1b} (200 ppm)世代の生殖器官系の顕微鏡検査の結果、投与に関連した変化は見られなかった。

毒性作用は100 ppm以上の飼料での用量レベルにおいて成熟ラットとそれらの児動物で観察されたため、10 ppm (0.5 mg/kg 体重/日相当量)が成熟ラットと児動物の両者のNOAELとされた(Penny et al., 1989)。

所見 (原文、3 ページ)

本会議はラットの繁殖性試験を再検討した。NOAELは10 ppmであった。より高用量では、合計産児死亡の発生増加が起り、F_{1b}世代では、繁殖率と産児数が100 ppmで減少した。

繁殖性試験の評価により、繁殖毒性に対するこれまでの懸念は緩和した。従って、本会議はヒトの試験に基づき安全係数10を用いてADIを割り当てた。

毒性評価 (原文、3 ページ)

毒性作用を誘発しないレベル

マウス： 飼料中 100 ppm、15 mg/kg 体重/日相当
ラット： 飼料中 10 ppm、0.5 mg/kg 体重/日相当

イヌ： 飼料中 100 ppm、2.5 mg/kg 体重/日相当
ヒト： 0.06 mg/kg 体重/日

ヒトの1日許容摂取量の推定

0~0.006 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有効な情報を提供する試験

ヒトにおけるさらなる観察

以下も参照：

Toxicological Abbreviations

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1980 evaluations)

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1982 evaluations)

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

Methacrifos (Pesticide residues in food: 1988 evaluations Part II Toxicology)

原文目次

METHACRIFOS.....	1
EXPLANATION	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE INTAKE	1
BIOLOGICAL DATA.....	1
Toxicological studies.....	1
Reproduction study.....	1
COMMENTS.....	3
TOXICOLOGICAL EVALUATION	3
REFERENCE.....	4

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v90pr10.htm>

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
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
WHO	World Health Organization	世界保健機関