

速やかであった(99%)。中性土壌における推定半減期は約1カ月であった。

好氣的土壌中における主要分解経路は、アルカリ性土壌(砂質埴壤土)においては速やかな加水分解、酸性土壌(壤土)においては緩かな酸化が認められた。(参照5)

(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -メチオカルブを1.5 mg/kgとなるように砂壤土に処理し、24°Cで217日間インキュベーションして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、試験開始14日後には一部の土壌にpH5の水を添加し、窒素条件下でインキュベーションして嫌氣的土壌中運命試験も合わせて実施された。

好氣的土壌中における推定半減期は17.7日で、試験終了時に認められた親化合物は3% TARであった。主要分解物としてDが29日後に30% TAR認められたが、最終採取時には2% TARに減少した。加水分解によりCが64日後に18% TAR認められたが、最終採取時には7% TARに減少した。 $^{14}\text{CO}_2$ は徐々に増加して、14日後に34% TAR認められた。少量ではあったがBの生成も認められた。

好氣的土壌中における主要分解経路は、メチルチオ基の酸化によるDの生成、カルバマート部位の水酸化及びメチルチオ基の酸化によるGの生成、Dの酸化及びカルバマート部位の加水分解によるEの生成であると考えられた。

嫌氣的土壌中における推定半減期は64日で、少量ではあったがBの生成が認められた。好氣的条件下における主要分解物であるDの生成は、嫌氣的条件下に変更した後はほとんど認められなかった。(参照5)

(4) 嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -メチオカルブを2 mg/Lとなるように、グルコースを添加した池水で湛水した微砂質埴壤土(同じ池の底質)に添加し、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は3日以内であった。放射能は土壌相で多く認められ、試験3日後に30% TAR、1週間後には50% TARに増加した。試験112日後には非抽出性残留物が72% TAR認められた。分解物としてBのみが認められた。

(参照5)

(5) 土壌表面光分解試験

^{14}C -メチオカルブ(溶媒:酢酸エチル)を滅菌した砂壤土表層(pH 6.6、有機物質含量1.45%)に9.1 mg/kgとなるように添加し、自然太陽光下でインキュベーションして土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は光照射区で28日、暗所対照区では81日であった。

主要分解物であるDは30日後に23% TAR認められた。Dの自然太陽光下における推定半減期は、21日であると推察された。(参照5)

(6) 土壌吸脱着試験①

メチオカルブを用いて、壤土について土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は530であった。脱着試験では17~22%の脱着が認められた。(参照5)

(7) 土壌吸脱着試験②

^{14}C -メチオカルブを用いて、4種類の海外土壌(砂土、壤質砂土、微砂質埴壤土及び埴壤土)について土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は410~1,000、Freundlichの脱着係数を有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は680~1,550であった。(参照5)

(8) 土壌吸脱着試験(分解物C)

分解物Cを用いて、4種類のドイツ土壌(壤質砂土、砂土、微砂質埴壤土及び埴壤土)について土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は27~101、Freundlichの脱着係数を有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は62~257であった。(参照5)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -メチオカルブを、10 mg/Lの濃度でpH5、7及び9の各滅菌リン酸緩衝液に添加し、25°Cで30日間インキュベーションして加水分解試験が実施された。

メチオカルブの推定半減期はpH5で321日、pH7で24日、pH9で0.21日であった。

pH5の緩衝液中では、試験期間を51日間延長しても90% TAR以上のメチオカルブが認められた。主要分解物であるBの生成は、中性(pH7)からアルカリ性(pH9)にかけてより速やかであった。少量ではあるがCの生成がすべての条件で認められた。(参照5)

(2) 水中光分解試験

^{14}C -メチオカルブを、pH5の緩衝液(組成及び処理量不明)に添加し、25°C、米国ケンタッキー州の冬の太陽光下で30日間インキュベーションして水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、メチオカルブは照射下で 84%TAR、暗所対照区で 95% TAR の残留が認められた。主要分解物は D と同定された。

メチオカルブの推定半減期は、照射下では 88 日、暗所対照区では 238 日であった。作物生育期における推定半減期は約 2 カ月であると考えられた。(参照 5)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メチオカルブ原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 3、6)

表 1 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒	
		雄	雌		
経口	ラット 雄 1 または 3 匹	100	—	トラガカント ・水	
	ラット 雄 1、3 または 5 匹	100	—	トラガカント ・水懸濁液	
	SD ラット	130	135	EtOH・PG	
	SD ラット 雌 25 匹	—	~100	EtOH・PG	
	Wistar ラット 雄 10 匹	87	—	Tween 80・ Tylose	
	Sherman ラット 雌 5 匹	70	60	ビーナッツ油	
	SD ラット 雌雄各 4 匹	46 ²⁾	47 ²⁾	EtOH・PG	
			30		
	SD ラット 雌 5 匹		—	49	PEG
			—	9	PEG
			—	22	EtOH・PG
			—	16	EtOH・PG
			—	—	—
	SD ラット 雌 5 匹		—	57	PEG
			—	16	PEG

	—	31	EtOH・PG
	—	14	EtOH・PG
ラット 雌雄各 10 匹	82.8	94.9	PEG
SD ラット 雌雄各 5 匹	15	31	PEG
SD ラット 雌雄各 10 匹	13	32	PEG
SD ラット 雌雄各 10 匹	14	16	PEG
	51 ²⁾	79 ²⁾	PEG
SD ラット 雌雄各 5 または 10 匹	74.56 ²⁾	75.71 ²⁾	PEG
	10	10.85	
	50.79 ²⁾	64.72 ²⁾	
	10.75	14.14	
	42.55 ²⁾	41.3 ²⁾	
SD ラット 雌雄各 5 または 10 匹	13.15	10.84	PEG
ラット 雄 10 匹	33.2	—	PEG
	30.6	—	
	35	—	
	28	—	
	35.1	—	
ラット 雌雄各 10 匹	22	24	PEG
SD ラット 雌雄各 10 匹	33	47	Carbowax
ラット 雄 10 匹	22.1	—	PEG
ラット 雄 5 または 10 匹	17	—	Cre. EL/水
ラット 雄 5 匹	19	—	PEG
	26	—	Cre. EL/水
マウス 雄 15 匹	52.3	—	水及び 有機溶媒
ウサギ 2 匹		>25	不明
モルモット 雄 4 匹	14.12	—	EtOH・PG
モルモット 雄 4 匹	12.19	—	EtOH・PG
モルモット 雄 25 匹	40	—	EtOH・PG
モルモット 雌 5 匹	—	50~100	乳化剤・水
ビーグル犬 雌 1 または 2 匹		≤25	乳化剤・水
雑種犬 雌雄各 2 匹		~25.4	ゼラチン カプセル

経皮	ラット	>1,000		Oil
	SD ラット 雄 10 匹	>200	—	EtOH・PG
	SD ラット 雌 10 匹	—	>300	EtOH
	Wistar ラット 雄 5 匹	350~400	—	イソプロパノール
	Sherman ラット 雌雄	>2,000	>2,000	キシレン
	ラット 雄 5 匹	>500	—	PEG
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	PEG
腹腔	NZW ウサギ 雌雄各 4 匹	>2,000	>2,000	生理食塩水
	マウス 雌雄各 40 匹	6	5.5	EtOH・PG
	SD ラット 雌雄各 40 匹	35	30	
	SD ラット 雌	—	25	EtOH・PG
	ラット 3 匹	100	—	トラガカント・水
	ラット 3 または 5 匹	100	—	トラガカント・水
	Wistar ラット 雄 5 匹	43	—	Tween 80-tylose
吸入	モルモット 雄 30 匹	17		不明
	Carworth マウス 雌 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		
		—	>39	EtOH
	SD ラット 雌雄各 4 匹	>20,000 ³⁾	>20,000 ³⁾	不明
	SD ラット 雌 10 匹	—	>39	EtOH
	ラット 雄 20 匹	—	>450 ³⁾ >397	アルコール: PEG= 1:1
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>322	>322	EtOH: PEG =1:1
SD ラット 雌雄 10 匹	585	433	不明	
SD ラット 雌雄 10 匹	1,208 ³⁾	1,144 ³⁾	不明	

1) 系統、雌雄及び匹数のうち記載のないものは不明、2)非絶食、3)1時間暴露、
—: 該当なし、EtOH: エタノール、PEG: PEG 400、PG: PG 400、Cre.: クレモホア

メチオカルブの代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 3、6)

表 2 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

化合物	投与経路	動物種 性別・匹数*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒
			雄	雌	
B	経口	SD ラット 雌 4 匹	—	>1,000	PG/EtOH
		ラット 雄 4 匹	>1,000	—	PEG
		ラット 10 匹	>1,000		PEG
	経皮	SD ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
		ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
		SD ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
C	経口	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
		ラット 10 匹	>1,000		PEG
	経皮	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
D	経口	ラット 10 匹	42.9		PEG
		SD ラット 雌雄各 5 匹	9	7	PEG
		SD ラット 雌雄各 10 匹	6	8	PEG
E	経口	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
		ラット 10 匹	>1,000	—	PEG
	経皮	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
F	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>112	>112	Carbowax
G	経口	SD ラット 雌雄 10 匹	>160	>160	Carbowax
H	経口	ラット 10 匹	>1,000		PEG
I	経口	SD ラット 雌雄 10 匹	>112	>112	Carbowax

*: 系統、雌雄及び匹数のうち記載のないものは不明、—: 該当なし、
EtOH: エタノール、PEG: PEG 400、PG: PG 400、NS: 記載なし

(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) <参考データ>

白色レグホンニワトリ (一群雌 20羽) を用いた 2 回強制経口 [原体: 380 mg/kg 体重 (LD₅₀ 相当)] 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。2 回目の投与は、1 回目の投与 3 週間後に実施し、2 回目の投与後 3 週間の観察期間を設けた。また、検体を投与する前には硫酸アトロピン (50 mg/kg 体重、溶媒: 生理食塩水) を筋肉内投与した。陽性対照として、TOCP (375 mg/kg 体重、溶媒: らっかせい油) 投与する群 (5羽) を設けた。陰性対照群は設けなかった。

メチオカルプの 1 回目の投与後短時間に“軽度の異常行動” (詳細不明) 及び投与 1 日目に嗜眠が認められた。その後 2羽が死亡 (時期不明) した。2 回目の投与後、同様の“症状”が認められ、さらに 2羽が死亡した。投与群の動物に運動失調及び麻痺は認められなかった。一方、陽性対照群では、不安定歩行、運動失調及び跛行等の遅発性神経毒性の症状が、投与 7 日後から認められ、その後の観察期間中に重度の麻痺に進行した。

剖検において、肉眼的病変は認められなかった。

検査した投与群の動物 10羽のうち 9羽に、一箇所または数箇所の神経組織に血管周囲性円形細胞浸潤 (軽微) が認められた。陰性対照群のデータが入手できなかったため、この病変の意義は不明であった。陽性対照群においては、5羽のうち 4羽に坐骨神経における神経線維の微小な変性、ミエリン鞘の空泡状拡張、シュワン細胞増殖、好酸性小体の形成及び血管周囲性円形細胞浸潤が認められた。

本試験において、メチオカルプは白色レグホンニワトリに遅発神経毒性を誘発しないと考えられた。しかし、陰性対照群と詳細な比較ができないため、本試験の信頼性は低いと考えられた。(参照 3)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験ならびにラット、ウサギ (系統不明) 及び NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 3、6)

モルモット (BOR: DHPW) 及び Hartley 系モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 3、6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 27 日間亜急性毒性試験 (ラット)

アルビノラット (匹数、雌雄不明) を用いた強制経口 (原体: 0 及び 3/4 mg/kg 体重) 投与による 27 日間亜急性毒性試験が実施された。3 mg/kg 体重投与群については、投与開始 4 日後から 4 mg/kg 体重/日に増量した。3 匹/群の動物を毎週と殺し、赤血球 ChE を測定した。

赤血球 ChE 活性は投与 14 日後に 80% 阻害され、試験終了時に 50% 阻害された。その後の観察期間において赤血球 ChE 活性阻害の回復は緩慢であり、42 日間の観察終了時まで、正常値に戻らなかった。投与群の動物にコリン作動性症状は認められず、体重増加量も正常であった。

本試験は一用量だけの試験であるため、無毒性量は設定できなかった。(参照 3)

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日群において、コリン作動性症状が短時間認められたが、症状の種類、発現時期等詳細は不明であった。同群の雌雄において、投与期間中赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(3) 16 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、10 及び 50 ppm) 投与による 16 週 (112 日) 間亜急性毒性試験が実施された。

雌雄いずれの投与群においても、脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) は認められなかった。その他の検査項目 (一般状態、体重値、摂餌量、剖検所見、臓器重量及び病理組織学的検査所見) においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 50 ppm (雌雄: 5.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6)

(4) 60 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ>

SD ラット (一群雌 5 匹) を用いた腹腔内 (原体: 0、5、10 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒: 10% エタノール及び 80% PEG) 投与による 60 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与期間中の死亡率は、15 mg/kg 体重/日投与群で 100%、10 mg/kg 体重/日投与群で 60% であった。10 mg/kg 体重/日投与群では、わずかな体重増加が認められた。さらに、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、重度のコリン作動性症状 (詳細不明) が認められたが、数時間で完全に回復した。5 mg/kg 体重/日投与群においては、体重増加量ならびに脳及び顎下腺 ChE 活性に検体投与の影響は認められなかったが、これらの結果を支持するデータは提供されなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例が認められたので、